

Rocznik Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego

HEPATOLOGIA



2022, Vol. 22

pod redakcją
dr hab. n med. Doroty Zarębskiej-Michaluk

Autorzy prac

Aleksandra Berkan-Kawińska
Michał Brzdęk
Ilona Cieślak
Krystyna Dobrowolska
Justyna Domienik-Karłowicz
Karolina Dulęba-Góra
Robert Flisiak
Joanna Gałuszka-Garnuszek
Joanna Gotlib
Marta Hreńczuk
Ewa Janczewska
Jacek Juszczuk
Marcin Kaczmarczyk
Adam Kazek
Michał Kukła
Justyna Kwiatkowska
Bartłomiej Lisik
Wojciech Lisik
Paweł Małek
Piotr Małkowski
Diana Martonik

Michał Mazur
Włodzimierz Mazur
Magdalena Olszanecka-Glinianowicz
Monika Pazgan-Simon
Anna Piekarska
Paweł Rajewski
Marcin Renke
Angelika Rucińska
Ewelina Sergiel-Błaszczuk
Katarzyna Sikorska
Krzysztof Simon
Piotr Szredzki
Anna Szymanek-Pasternak
Anna Parfieniuk-Kowerda
Małgorzata Pawłowska
Marta Rorat
Krzysztof Tomasiewicz
Olga Tronina
Dariusz Wasiak
Anna Wróblewska
Dorota Zarębska-Michaluk
Piotr Zieliński

ISSN 1730-5039

Opracowanie i druk na zlecenie:

Wydawnictwo Medycyna Praktyczna
Cholerzyn 445,
32-060 Liszki (k/Krakowa)
tel.: 12 29 34 000
fax.: 12 29 34 010

Skład i druk:

drukarnia TECHNET



PRACA POGLĄDOWA

Eliminacja HBV i HCV u dzieci

HBV and HCV elimination in children

Małgorzata Pawłowska

Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Collegium
Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w ToruniuADRES DO KORESPONDENCJI: prof. dr hab. med. Małgorzata Pawłowska, e-mail: mpawlowska@cm.umk.pl

STRESZCZENIE

W 2016 roku Światowa Organizacja Zdrowia ogłosiła strategię eliminacji zakażeń wirusami zapalenia wątroby typu B i C (*hepatitis B/C virus* – HBV/HCV) na świecie do roku 2030. Nie ma wątpliwości co do tego, że bez uwzględnienia dzieci eliminacja zakażeń HBV i HCV na świecie jest niemożliwa. Pomimo prowadzonych od ponad 30 lat powszechnych programów szczepień przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (WZW B), nadal częstość występowania antygeny HBs wśród dzieci do 5. roku życia przekracza 1,5%. Wyeliminowanie zakażenia HBV jako zagrożenia dla zdrowia publicznego wymaga zmniejszenia częstości występowania HBsAg poniżej 0,1% w tej grupie wiekowej. Profilaktyka zakażeń wertykalnych stanowi jeden z głównych kierunków eliminacji zakażeń HBV na świecie. W tym artykule przedstawiono obecnie obowiązujące zasady postępowania z ciężarną zakażoną HBV.

Głównymi problemami w osiągnięciu eliminacji HCV u dzieci są: brak danych epidemiologicznych oraz ograniczenia w dostępie dzieci i młodzieży do diagnostyki i leczenia. Najważniejszymi drogami transmisji HCV w tej grupie wiekowej jest przyjmowanie środków psychoaktywnych drogą dożylną oraz zakażenia wertykalne. Powszechne badanie przesiewowe w kierunku zakażeń HCV u kobiet w ciąży jest kluczem do identyfikacji niemowląt narażonych na takie ryzyko. Wysoce skuteczne, bardzo bezpieczne i dobrze tolerowane terapie bezinterferonowe są obecnie rekomendowane i dopuszczone do stosowania u pacjentów pediatrycznych w wieku powyżej 3 lat. Zaimplementowanie zaleceń American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) i European Association for the Study of the Liver (EASL) dotyczących stosowania terapii bezinterferonowych u dzieci powyżej 3. roku życia powinno obok powszechnego testowania dzieci w kierunku HCV stanowić podstawę strategii eliminacji HCV w tej grupie wiekowej.

SŁOWA KLUCZOWE: zakażenie HBV, HCV, dzieci, eliminacja

ABSTRACT

In 2016, the World Health Organization announced a strategy for the elimination of HBV and HCV infections in the world by 2030. There is no doubt that without taking into account children, the elimination of HBV and HCV infections in the world is impossible. Despite the universal vaccination programs against hepatitis B, the prevalence of HBs antigen among children under 5 years of age still exceeds 1.5%. Eliminating HBV infection as a threat to public health requires reducing the incidence of HBsAg to less than 0.1% in this age group. The prevention of vertical infections is one of the main directions of elimination of HBV infections in the world. The paper presents the current principles of dealing with an HBV-infected pregnant woman.

The main problems in achieving HCV elimination in children are: the lack of epidemiological data and the limited access of children and adolescents to diagnostics and treatment. The main routes of HCV transmission in this age group are the intravenous administration of psychoactive substances and vertical infections. Widespread screening of HCV in pregnant women is key to identifying infants at risk.

Highly effective, very safe and well-tolerated interferon-free therapies are currently recommended and approved for use in pediatric patients over 3 years of age. The implementation of the AASLD and EASL recommendations for treatment with interferon-free therapies in children over 3 years of age should, in addition to the widespread testing of children for HCV, constitute the basis of the HCV elimination strategy in this age group.

KEY WORDS: HBV infection, HCV infection, children, elimination

WPROWADZENIE

Przewlekłe następstwa zakażeń wirusami zapalenia wątroby typu B i C (*hepatitis C/hepatitis B virus* – HBV/HCV) w postaci marskości wątroby, jej niewydolności oraz pierwotnego raka wątroby przesądzają o randze problemu zakażeń HBV i HCV na świecie w kontekście zdrowia publicznego.

W 2016 roku Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization – WHO) ogłosiła strategię eliminacji zakażeń HBV i HCV na świecie do roku 2030. Główne założenia tej strategii to zmniejszenie liczby nowych zakażeń HBV i HCV o 90% oraz ograniczenie liczby zgonów z powodu konsekwencji tych zakażeń o 65%.

Już w pierwszych latach po ogłoszeniu strategii WHO okazało się, że niewiele krajów jest w stanie zrealizować jej założenia w zakładanych ramach czasowych. Zdecydowana większość państw, w tym Polska, deklaruje realizację programu eliminacji zakażeń HBV i HCV po roku 2050 [1].

Pandemia COVID-19 znacznie zmniejszyła możliwości eliminacji tych zakażeń zarówno w zakresie testowania, jak i leczenia. Oszacowano, że roczne zaniechanie testowania i leczenia HCV może być przyczyną ponad 70 tysięcy nowych zgonów w wyniku następstw zakażeń HCV (zdekompensowanej marskości wątroby, niewydolności wątroby) a także ponad 45 tysięcy nowych przypadków pierwotnego raka wątroby (*hepatocellular carcinoma* – HCC) [2].

Zarówno dane sprzed, jak i z okresu pandemii COVID-19 jednoznacznie przesądzają o znaczeniu narodowych programów badań przesiewowych w kierunku zakażeń HCV w strategii eliminacji tych zakażeń.

Zdecydowana większość publikacji obejmujących zagadnienia eliminacji zakażeń HBV i HCV dotyczy dorosłych. Nie budzi jednak wątpliwości, że bez uwzględnienia dzieci eliminacja zakażeń HBV i HCV na świecie jest niemożliwa.

ELIMINACJA ZAKAŻEŃ HBV U DZIECI

Według szacunków WHO w 2015 roku około 257 milionów ludzi na całym świecie było zakażonych HBV, a 900 000 zmarło z powodu następstw tego zakażenia, głównie marskości wątroby lub raka wątrobowokomórkowego (*hepatocellular carcinoma* – HCC). Większość zgonów osób dorosłych związanych z HBV jest wtórna do infekcji nabytych wertykalnie lub w pierwszych latach życia.

Pomimo prowadzonych od ponad 30 lat powszechnych programów szczepień przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (WZW B) w większości krajów świata, nadal częstość występowania antygenu HBs wśród dzieci do 5. roku życia, zwłaszcza w regionach o wysokiej endemiczności zakażeń HBV, przekracza 1,5%.

Przyczyną tego jest niewątpliwie niesatysfakcjonująca wyszczepialność dawką urodzeniową, szczególnie w regionach o najwyższej endemiczności HBV. W regionie afrykańskim wynosi ona zaledwie 4% przy wyszczepialności trzema dawkami przekraczającej 76% [3]. Podanie dawki urodzeniowej w jak najkrótszym czasie po urodzeniu jest kluczowe w zapobieganiu transmisji wertykalnej zakażenia HBV, zwłaszcza w regionach wysoce endemicznych, gdzie rekomenduje się jej podanie w pierwszych dwóch godzinach życia noworodka.

Wśród przyczyn niskiej wyszczepialności dawką urodzeniową szczepionki p/WZW B w regionach wysoce endemicznych wymienia się porody w miejscach odległych od punktów medycznych, trudności w zachowaniu „łańcucha chłodniczego” szczepionki czy związane z pozyskaniem szczepionek.

Z historii naturalnej zakażeń HBV wiadomo, że im wcześniej w rozwoju osobniczym dochodzi do zakażenia, tym wyższa częstość chronicyzacji. Wertykalne oraz nabyte w pierwszym roku życia zakażenia HBV w 90% przechodzą w przewlekłe zapalenia wątroby typu B i, co za tym idzie, zwiększają ryzyko marskości wątroby i pierwotnego raka wątroby.

Wyeliminowanie zakażenia HBV jako zagrożenia dla zdrowia publicznego wymaga zmniejszenia częstości występowania antygenu powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg) u dzieci w wieku poniżej 5 lat poniżej 0,1%. Można to osiągnąć poprzez powszechną immunizację noworodków przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B oraz inne interwencje zapobiegające przenoszeniu HBV z matki na dziecko [3].

Aktualne wytyczne WHO zawierają oparte na dowodach zalecenia dotyczące stosowania profilaktyki przeciwwirusowej u kobiet ciężarnych zakażonych HBV w celu zapobiegania transmisji zakażenia na dziecko. Algorytm postępowania obejmuje testowanie wszystkich kobiet ciężarnych w kierunku obecności antygenu HBs. W przypadku stwierdzenia jego obecności należy wykonać badanie HBV DNA. W związku z ograniczoną dostępnością badań HBV DNA, WHO rekomenduje zamiennie oznaczanie obecności HBe-

Ag. U kobiet, u których stężenie HBV DNA przekracza 200 000 IU/ml lub wykrywa się obecność HBeAg, rekomenduje się chemioprophylaktykę tenofowirem w trzecim trymestrze ciąży i jego odstawienie do 4. tygodnia po porodzie. Badania oceniające stężenie tenofowiru w surowicy kobiet karmiących naturalnie, ich mleku oraz w surowicy karmionych noworodków wykazały, że stężenie tenofowiru i jego metabolitów w mleku matek było około siedmiokrotnie niższe niż w surowicy, a w surowicy karmionych noworodków nie wykazano obecności leku [4].

W Polsce podawanie tenofowiru kobietom ciężarnym w profilaktyce transmisji wertykalnej zakażeń HBV jest refundowane w ramach programu terapeutycznego leczenia przewlekłych zapaleń wątroby typu B.

Kolejną procedurą profilaktyki wertykalnych zakażeń HBV jest możliwość rozwiązania ciąży elektywnym cięciem cesarskim. Badania azjatyckie wskazują na najniższe ryzyko transmisji wertykalnej HBV w ciążach rozwiązywanych elektywnym cięciem cesarskim w porównaniu z porodem fizjologicznym czy cięciem cesarskim ze wskazań nagłych. Niezależnie od wielkości wirerii HBV (HBV DNA) u kobiety ciężarnej, stosowania lub niestosowania chemioprophylaktyki HBV oraz sposobu rozwiązania ciąży, każdy noworodek matki zakażonej HBV powinien w pierwszych 12 godzinach życia otrzymać pierwszą dawkę szczepionki p/WZW B oraz immunoglobulinę anty-HBV (HBIG) [3]. U każdego niemowlęcia urodzonego przez matkę zakażoną HBV zaleca się ocenę profilu serologicznego tego zakażenia około dziewiątego miesiąca życia.

Profilaktyka zakażeń wertykalnych stanowi jeden z głównych kierunków eliminacji zakażeń HBV na świecie.

W Polsce obowiązkowe szczepienia p/WZW B wszystkich noworodków wprowadzono powszechnie od 1996 roku, wyszczepialność dzieci w drugim roku życia wynosiła w roku 2019 87,1–96,6%, a liczba zarejestrowanych zakażeń HBV w grupie wiekowej 0–4 lat 5 przypadków [5].

ELIMINACJA ZAKAŻEŃ HCV U DZIECI

Wirusowe zapalenie wątroby typu C stanowi zagrożenie zdrowia publicznego w skali globalnej. Wprowadzenie leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (terapii bezinterferonowych [*direct-acting anti-*

tivirals – DAA]) daje perspektywę wyleczenia 71 milionów ludzi aktualnie aktywnie zakażonych HCV. W strategii eliminacji zakażeń HCV do 2030 roku, brakuje jednoznacznych wytycznych dotyczących postępowania u dzieci i młodzieży. Szacunki częstości występowania zakażeń HCV wśród dorosłych i grup wysokiego ryzyka były szeroko publikowane, ale dane dotyczące dzieci są słabo poznane. Wysoce skuteczne, bardzo bezpieczne i dobrze tolerowane terapie bezinterferonowe są obecnie rekomendowane i dopuszczone do stosowania u pacjentów pediatrycznych w wieku powyżej 3 lat.

Głównymi problemami w osiągnięciu eliminacji HCV u dzieci jest brak danych epidemiologicznych oraz dostępu do diagnostyki i leczenia zakażenia. Zakażenia HCV u dzieci i młodzieży należy leczyć w ramach krajowej polityki eliminacji HCV w całej populacji – makroeliminacji, lub mikroeliminacji – skierowanej do grup wysokiego ryzyka. Do takich grup należą dzieci urodzone przez matki zakażone HCV oraz młodzież przyjmująca środki psychoaktywne drogą dożylną [6]. Według większości autorów optymalne jest leczenie dzieci przed rozwojem zachowań ryzykownych.

W metaanalizie danych z pięćdziesięciu ośmiu badań, Melikoki i wsp. wykazali, że ogólna częstość występowania HCV u dzieci wynosi 0,87% i jest zróżnicowana geograficznie: od 0,34% w Europie do 3,02% w Afryce. Wiramię HCV (HCV RNA) wykryto u 56,8% badanych dzieci, nie stwierdzając różnic częstości w zależności od płci. Częstość występowania HCV była istotnie wyższa u dzieci powyżej 10 lat (0,97%) w porównaniu z dziećmi poniżej 10. roku życia (0,75%, $p < 0,001$) [7].

W badaniu przeprowadzonym przez Schmelzera i wsp. globalna częstość występowania HCV RNA w populacji pediatrycznej 0–18 lat wynosiła w roku 2018 0,13%, co odpowiada 3,26 mln zakażonych dzieci. Częstość występowania HCV wzrastała wraz z wiekiem. Najsilniejszym predyktorem występowania HCV u dzieci w wieku 0–4 lat było rozpowszechnienie HCV u kobiet w wieku rozrodczym ($p < 0,0001$) a odsetek zakażeń HCV u osób przyjmujących leki w iniekcjach był istotnie związany z częstością występowania HCV u dzieci w wieku 15–19 lat ($p = 0,036$) [8].

U większości dzieci zakażonych HCV rozwija się przewlekłe zakażenie związane z ryzykiem choroby wątroby trwającej przez całe życie, a u części z nich może ono prowadzić do poważnego upośledzenia czynności wątroby. Stwierdzenie marskości wątroby u pacjentów pediatrycznych zakażonych HCV pod-

kreśla znaczenie wczesnej diagnozy i leczenia. Zakażenie HCV u młodych ludzi powoduje poważną chorobę wątroby, której można obecnie zapobiegać za pomocą terapii przeciwwirusowych. Niezbędne jest wczesne leczenie, zwłaszcza przed rozwojem marskości, aby zapobiec długotrwałej chorobie wątroby i rozprzestrzenianiu się HCV.

Na podstawie retrospektywnego przeglądu danych 1049 pacjentów zakażonych HCV w dzieciństwie wykazano, że głównymi drogami zakażenia były przyjmowanie środków psychoaktywnych drogą dożylną (53%), narażenie na produkty krwiopochodne (24%) i zakażenie okołoporodowe (11%). Choroba wątroby rozwinęła się u 32% pacjentów, do 33 lat po zakażeniu. Pacjenci z ekspozycją okołoporodową rozwinęli marskość wątroby w młodszym wieku. Częstość występowania HCC wynosiła 5%, przeszczepienia wątroby 4%, zgony dotyczyły 3%. Wśród 663 leczonych pacjentów (55% interferonem/interferonem pegylowanym i 40% DAA) trwała odpowiedź wirusologiczną (*sustained virologic response* – SVR) uzyskano u 75%. Stwierdzono wyższą śmiertelność wśród pacjentów bez SVR w porównaniu z tymi, którzy uzyskali SVR (5% vs 1%, $p = 0,003$) [9].

Transmisja wertykalna HCV dotyczy 3–5% noworodków urodzonych przez zakażone matki, z preferencją tych z wysoką wiremią (HCV RNA powyżej 10^5 IU/ml) i/lub koinfekcją HIV. Powszechnie badania przesiewowe w kierunku zakażenia HCV u kobiet w ciąży są kluczem do identyfikacji niemowląt narażonych na takie ryzyko i powiązania ich z opieką.

Częstość zakażeń HCV u kobiet ciężarnych wynosi globalnie od 0,1–3,6%, w Europie około 1%, w Polsce 0,4–0,8% [10]. Obecnie wszystkie hepatologiczne towarzystwa naukowe rekomendują badanie kobiet ciężarnych w kierunku zakażenia HCV. Polska znajduje się w grupie sześciu krajów, które testują wszystkie ciężarne w kierunku zakażenia HCV. Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie standardu opieki okołoporodowej rekomenduje się badanie każdej kobiety ciężarnej w kierunku HCV do 10. tygodnia ciąży [11].

Kolejnym diskutowanym problemem jest możliwość stosowania terapii bezinterferonowych w trzecim trymestrze ciąży. Obecnie obowiązujące wytyczne nie zalecają rutynowego stosowania terapii bezinterferonowych u kobiet ciężarnych zakażonych HCV (w leczeniu zakażenia i profilaktyce transmisji wertykalnej), aczkolwiek rekomendacje amerykańskie zalecają rozważenie leczenia DAA w czasie ciąży indywidualnie na podstawie analizy stosunku korzyści do ryzyka [12].

Niezwykle istotne jest również testowanie dzieci urodzonych przez matki zakażone HCV. Według szacunków tylko niewiele ponad 30% takich dzieci podlega tym badaniom. Aktualne wytyczne zalecają badanie dzieci urodzonych przez matki zakażone HCV metodą PCR (*polymerase-chain reaction*) dwukrotnie w pierwszym roku życia. Pierwsze badanie HCV RNA sugeruje się wykonać w 2.–3. miesiącu życia, następne w 6.–12. miesiącu życia [13].

W 2020 roku rekomendacje amerykańskiego jak i europejskiego towarzystwa badań nad wątrobą (AASLD i EASL) w oparciu o dowody naukowe zarówno z badań klinicznych, jak i opisów z praktyki klinicznej, uwzględniły stosowanie terapii bezinterferonowych, w tym terapii pangenotypowych, u dzieci powyżej 3. roku życia. Zaimplementowanie tych zaleceń powinno zaowocować szybkim wyleczeniem HCV u dzieci i tym samym eliminacją HCV w tej grupie wiekowej [12,14]. W 2021 Greenaway i wsp. przedstawili ocenę opłacalności leczenia małych dzieci z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C lekami przeciwwirusowymi o bezpośrednim działaniu. Koszty opieki medycznej uzyskano z połączonych danych laboratoryjnych i administracyjnych populacji prowincji Ontario (Kanada). Wyniki wyrażono w oczekiwanych latach życia i kosztach skorygowanych o jakość. Analiza wskazała, że wczesne leczenie 10 000 dzieci zapobiegłoby 330 przypadkom marskości wątroby, 18 przypadkom raka wątrobowokomórkowego i 48 zgonom na przestrzeni 20 lat. Autorzy stoją na stanowisku, że opóźnienie leczenia dzieci do 18. roku życia zwiększa ryzyko wystąpienia późnych powikłań wątrobowych w ciągu całego życia, a wczesne leczenie dzieci jest opłacalne [15].

Malik i wsp. przedstawili obecny status w zakresie testowania i leczenia HCV u dzieci, młodzieży i kobiet w ciąży w państwach członkowskich WHO. Analizowano krajowe strategie i/lub wytyczne praktyki klinicznej dla zakażenia HCV pochodzące z bazy danych WHO według stanu na sierpień 2019 roku. Analizę poddano stratyfikacji w zależności od dochodów w kraju, a wyniki zostały zweryfikowane przez regionalne punkty kontaktowe WHO do sierpnia 2020 roku. Krajowe strategie dotyczące HCV były dostępne dla 122 ze 194 państw członkowskich WHO. Spośród nich większość ($n = 71/122$, 58%) nie zawierała zaleceń dotyczących zasad testowania lub leczenia dzieci. Dwadzieścia cztery kraje, głównie z regionu europejskiego, miały opracowane zalecenia dotyczące testowania i leczenia HCV u dzieci, w 18 krajach re-

komendacje dotyczyły tylko badań w kierunku HCV u dzieci, w 9 krajach leczenia HCV. Autorzy uznali za niezbędne zaktualizowanie rekomendacji o wytyczne dotyczące badań i leczenia zakażeń HCV w młodszych grupach wiekowych [16].

Zaimplementowanie zaleceń AASLD i EASL dotyczących stosowania terapii bezinterferonowych u dzieci powyżej 3. roku życia powinno stanowić podstawę strategii eliminacji HCV w tej grupie wiekowej, obok powszechnego testowania dzieci w kierunku HCV.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorki nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Razavi H, et al. Global timing of hepatitis C virus elimination in high-income countries. *Homie Razavi, Yuri Sanchez Gonzalez, Cammy Yuen, Markus Cornberg. Liver International* 2020; 40(3): 522-529.
2. Blach S, Kondili LA, Aghemo A, et al. Impact of COVID-19 on global HCV elimination efforts. *J Hepatol* 2021; 74(1): 31-36.
3. Prevention of Mother-to-Child Transmission of Hepatitis B Virus: Guidelines on Antiviral Prophylaxis in Pregnancy. Geneva: World Health Organization; 2020 Jul. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK561120/>.
4. Erturk US, Mete B, Ozaras R, et al. Plasma and Breast Milk Pharmacokinetics of Tenofovir Disoproxil Fumarate in Nursing Mother with Chronic Hepatitis B-Infant Pairs. *Antimicrob Agents Chemother* 2021; 65(10): e0111021.
5. Kowalczyk M, Wiktor A, Stępień M. Hepatitis B in Poland in 2019 wirusowe zapalenie wątroby typu B w Polsce w 2019 roku. *Przegl Epidemiol* 2021; 75(3): 367-378.
6. El-Sayed MH, Indolfi G. Hepatitis C Virus Treatment in Children: A Challenge for Hepatitis C Virus Elimination. *Semin Liver Dis* 2020; 40: 213-224.
7. Melikoki V, Kourlaba G, Kanavaki I, et al. Seroprevalence of Hepatitis C in Children Without Identifiable Risk-Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2021; 72(6): e140-e148.
8. Schmelzer J, Dugan E, Blach S, et al. Global prevalence of hepatitis C virus in children in 2018: a modelling study. *Lancet Gastroenterology & Hepatology* 2020; 5(4): 374-392.
9. Modin L, Arshad A, Wilkes B, et al. Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection among children and young people. *J Hepatol* 2019; 70(3): 371-378.
10. Kushner T, Reau N. Changing epidemiology, implications, and recommendations for hepatitis C in women of childbearing age and during pregnancy. *J Hepatol* 2021; 74(3): 734-741.
11. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 16.08.2018 (Dz.U.2018 poz 1756).
12. AASLD HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C; <https://www.hcvguidelines.org/unique-populations/children> [dostęp 17.02.2022].
13. Pawłowska M, Sobolewska-Pilarczyk M. Recommendations for the management of prevention of vertical HBV and HCV infection. *Przegl Epidemiol* 2016; 70(1): 33-4,119-20.
14. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *Journal of Hepatology* 2020; 73: 1170-1218.
15. Greenaway E, Haines A, Ling S, Krahn M. Treatment of Chronic Hepatitis C in Young Children Reduces Adverse Outcomes and Is Cost-Effective Compared with Deferring Treatment to Adulthood. *J Pediatr* 2021; 230: 38-45.
16. 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* 2021; 3(2): 100227.

PRACA POGLĄDOWA

Wirusowe zapalenie wątroby typu C w Europie Środkowej – wpływ pandemii COVID-19 na sytuację epidemiologiczną i programy eliminacji choroby

Hepatitis C virus in Central Europe – the impact of the COVID-19 pandemic on the epidemiological situation and elimination programs

Robert Flisiak

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

ADRES DO KORESPONDENCJI: prof. dr hab. n. med. Robert Flisiak, e-mail: robert.flisiak1@gmail.com

STRESZCZENIE

W 2016 roku World Health Organization (WHO) ogłosiła plan wyeliminowania do 2030 roku wirusowego zapalenia wątroby jako zagrożenia zdrowia publicznego. Eksperti z Bułgarii, Chorwacji, Czech, Węgier, Łotwy, Litwy, Polski i Słowacji ocenili możliwość osiągnięcia celu dla wirusowego zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV) w Europie Środkowej. Skupili się głównie na wpływie pandemii COVID-19 na wykrywanie i leczenie zakażeń HCV. Szczegóły tej analizy opublikowano ostatnio w specjalnym wydaniu czasopisma *Viruses*. Wiele wskazuje na to, że żaden z alizowanych krajów nie osiągnie celu postawionego przez WHO, a pandemia COVID-19 stała się dodatkowym, obok braku narodowych programów przesiewowych, powodem tego stanu rzeczy.

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

ABSTRACT

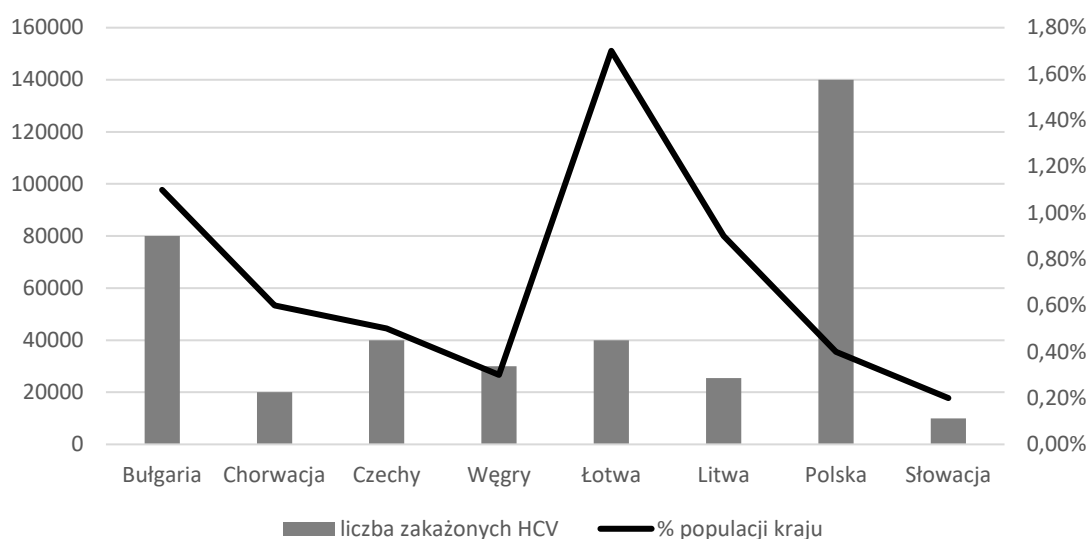
In 2016, WHO announced a plan to eliminate viral hepatitis as a public health threat by 2030. Experts from Bulgaria, Croatia, the Czech Republic, Hungary, Latvia, Lithuania, Poland and Slovakia assessed the feasibility of meeting the WHO 2030 target for hepatitis C virus (HCV) infections in Central Europe. They focused mainly on the impact of the COVID-19 pandemic on the detection and treatment of HCV infections. Details of this analysis were recently published in a special issue of *Viruses*. There are many indications that none of the allied countries will achieve the target set by the WHO, and the COVID-19 pandemic has become an additional reason for this state of affairs, apart from the lack of national screening programs.

KEY WORDS: viral hepatitis, HCV, epidemiology, therapy, screening

WPROWADZENIE

Bezpośrednio działające leki przeciwwirusowe (*direct-acting antiviral agents* – DAA) znacznie poprawiły skuteczność i bezpieczeństwo leczenia zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C. Ta rewolucja terapeutyczna otworzyła możliwość skutecznego leczenia prawie wszystkich zakażonych tym patogenem. Zaowocowało to rozpoczęciem na świecie badań nad

występowaniem zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV) i możliwościami ich całkowitego wyeliminowania jako problemu zdrowia publicznego [1-3]. Chociaż nowe schematy terapeutyczne pozwoliły uniknąć list zdiagnozowanych pacjentów oczekujących na leczenie, to nadal duża grupa chorych z zakażeniem HCV pozostawała niezdiagnozowana i zagrożona rozwojem marskości wątroby i/lub raka wątrobowokomórkowego [3,4]. W 2016



RYCINA 1. Liczba zakażonych HCV (HCV RNA+) oraz ich odsetek w populacji poszczególnych państw

roku World Health Organization (WHO) ogłosiła, że do roku 2030 wirusowe zapalenie wątroby zniknie z listy zagrożeń zdrowia publicznego [5]. Warunkiem osiągnięcia tego celu jest jednak nie tylko dostęp do wysoce skutecznych leków, ale także możliwość wykrywania utajonych infekcji poprzez uruchamianie krajowych programów badań przesiewowych.

W ostatnich latach dwukrotnie pod patronatem Central European Hepatologic Collaboration (CEHC) dokonywano analiz sytuacji epidemiologicznej zakażeń HCV [6,7]. Mimo że większość analizowanych krajów Europy Środkowej należy do tych o wysokim dochodzie, to według niedawnej publikacji Center for Disease Analysis (CDA), żaden z nich nie osiągnie celów wyznaczonych przez WHO [8]. W niedawno opublikowanym przez *Viruses* artykule przedstawiono wyniki najnowszej takiej analizy danych zebranych przez zespół ekspertów z Bułgarii, Chorwacji, Czech, Węgier, Łotwy, Litwy, Polski i Słowacji [9]. Oceniono obecną sytuację epidemiologiczną w zakresie HCV i możliwość osiągnięcia celów wyznaczonych przez WHO. Przy tej okazji szczególną uwagę zwrócono na wpływ pandemii na wykrywanie i leczenie zakażeń HCV w Europie Środkowej, a także na mikroeliminację zakażeń HCV w zakładach karnych. Niniejszy artykuł jest omówieniem wyników tej analizy.

SYTUACJA EPIDEMIOLOGICZNA

Według przedstawionych szacunków w ośmiu analizowanych krajach Europy Środkowej pozostaje prawie 400 tys. osób zakażonych HCV. Najwyższą zapaadalność obserwuje się na Łotwie, w Bułgarii i na Litwie, a najniższą w Słowacji, na Węgrzech i w Polsce (ryc. 1). Zdecydowana większość pacjentów jest zakażona genotypem 1 lub 3, bardzo niewielu – genotypem 2 lub 4 (tab. 1). Praktycznie wcale nie występują zakażenia genotypem 5 i 6. Subgenotyp 1b pozostaje dominującym w regionie. Wyjątkiem jest Chorwacja, gdzie przeważa genotyp 3. W większości nowe infekcje są najczęściej identyfikowane wśród osób, które dożylnie przyjmują narkotyki (*people who inject drugs* – PWID) i wśród więźniów.

DOSTĘPNOŚĆ LECZENIA

Terapie bezinterferonowe są dostępne bez ograniczeń we wszystkich analizowanych krajach, ale liczba pacjentów leczonych rocznie w ostatnich dwóch latach zmniejszyła się o połowę w odniesieniu do lat 2017–2019 (tab. 1). Jednak porównanie sytuacji z lat 2019–2021 w poszczególnych krajach pokazuje znaczne różnice, od spadku o 70% w Polsce do wzrostu o 25% w Czechach – które jako jedyny kraj zanotowały wzrost liczby leczonych pacjentów. Głównym powodem tak drastycznego zmniejszenia liczby pacjentów leczonych z powodu zakażenia HCV jest pandemia

TABELA 1. Charakterystyka zakażeń HCV i ich leczenia w analizowanych krajach Europy Środkowej

	Bułgaria	Chorwacja	Czechy	Węgry	Łotwa	Litwa	Polska	Słowacja
Występowanie genotypów w latach 2020–2021								
1a	26%	23%	29%	5%	5%	11%	7%	16%
1b	59%	20%	34%	86%	51%	52%	61%	51%
2	1%	1%	1%	0	3%	5%	0	0
3	14%	52%	33%	3%	38%	22%	25%	31%
4	0	4%	1%	0	1%	0	5%	2%
Inne	0	0	2%	6%*	2%*	10%*	2%*	0
Liczba leczonych w poszczególnych latach								
2016	720	179	622	916	486	966	8000	450
2017	1325	342	620	928	1173	998	11700	350
2018	1230	440	648	2446	1632	1164	7100	400
2019	934	468	1360	1267	2806	1816	8500	400
2020	810	364	2300	896	2823	931	3130	230
2021	800	300	1700	500	1500	990	2550	230
Leczenie stosowane w latach 2020–2021								
GLE/PIB	40%	45%	51%	5%	33%	87%	56%	53%
SOF/LDV	3%	2%	0	26%	0	0	2%	0%
SOF/VEL	40%	40%	22%	9%	10%	0	28%	39%
SOF/VEL/VOX	1%	3%	1%	1%	0	0	0	1%
GZR/EBR	16%	10%	26%	27%	47%	13%	14%	7%
OBV/PTV/r±DSV	0	0	0	32%	9%	0	0	0
Inne	0	0	0	0	1%	0	0	0
* genotypy mieszane lub genotyp 1 bez oceny subgenotypu								

COVID-19, która ograniczyła możliwości badań przesiewowych, utrudniła dostęp do opieki zdrowotnej i doprowadziła do przesunięcia personelu medycznego do opieki nad pacjentami z COVID-19.

Terapie oparte na interferonie nie są już stosowane w żadnym kraju. Wszędzie, z wyjątkiem Węgier i Łotwy, dominowały terapie pangenotypowe, przy czym najczęściej stosowana była kombinacja glekaprewir/pibrentaswir (GLE/PIB), a sporadycznie – woksylaprewir/welpataswir/sofosbuwir (VOX/VEL/SOF) (tab. 1).

PROGRAMY BADAŃ PRZESIEWOWYCH

Przed pandemią ani w jej trakcie żaden z analizowanych krajów nie wdrożył narodowego programu badań przesiewowych w kierunku wykrywania zakażeń HCV. W niektórych krajach takie programy przygotowywane są od wielu lat, ale ich realizację utrudniają brak woli politycznej i niewystarczające środki finansowe. Programy przygotowywane w Bułgarii, Czechach i na Litwie mają dotyczyć populacji ogólnej, a na Węgrzech

i w Słowacji planowane są tylko w wybranych populacjach. W Chorwacji, na Łotwie i w Polsce nie przewidyje się w najbliższym czasie prowadzenia narodowych programów badań przesiewowych w kierunku HCV.

MIKROELIMINACJA W WIĘZIENIACH

Dotychczas żaden kraj nie wdrożył programu badań przesiewowych w więzieniach jako miejscach o potencjalnie najwyższej zachorowalności na zakażenie HCV. Główną przyczyną jest brak woli na szczeblu rządowym i więziennym, a w konsekwencji niewystarczające środki finansowe i kadra medyczna. W Bułgarii, Czechach i na Węgrzech prawie wszystkim więźniom oferowane są badania przesiewowe – mimo braku krajowych programów badań przesiewowych. W Czechach, na Węgrzech, Łotwie i Litwie zdecydowana większość osób, u których zdiagnozowano HCV, ma szansę na leczenie w trakcie odbywania kary pozbawienia wolności. Wydaje się, że w najbliższym czasie możliwe jest uruchomienie programu badań przesiewowych w Chorwacji. Wstępne kroki w tym kierunku

ku zostały podjęte także w Polsce, jednak we wszystkich krajach wciąż istnieją poważne ograniczenia w dostępie do badań przesiewowych i leczenia więźniów. Tam gdzie rozważane jest wprowadzenie takich programów, prace przygotowawcze trwają już bardzo długo i nie można mieć pewności co do ich sfinalizowania.

PODSUMOWANIE

Eksperti z żadnego z analizowanych krajów nie widzą szans na osiągnięcie celów WHO dotyczących usunięcia do 2030 roku wirusowego zapalenia wątroby z listy zagrożeń publicznych. Mogłoby się to udać, gdyby w najbliższej przyszłości zostały usunięte bariery, takie jak brak woli politycznej i wynikający z tego brak programów badań przesiewowych.

Pewne nadzieje na realizację celów WHO dotyczą Litwy, gdzie wprowadzono refundację badań przesiewowych lekarzom rodzinnym, ale nadal wymaga to znacznych wysiłków edukacyjnych. Niestety pandemia COVID-19 znacznie zmniejszyła szanse na osiągnięcie celów wyznaczonych przez WHO.

KONFLIKT INTERESÓW

Autor nie zgłasza konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. World Health Organization (2017). Global hepatitis report 2017. World Health Organization. Available online: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/255016> (accessed on 26 Dec 2021).
2. Marshall AD, Cunningham EB, Nielsen S, et al. Restrictions for reimbursement of interferon-free direct-acting antiviral drugs for HCV infection in Europe. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3: 125-133.
3. Cooke GS, Andrieux-Meyer I, Applegate TL, et al. Accelerating the elimination of viral hepatitis: a Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4: 135-184.
4. Flisiak R, Zarębska-Michaluk D, Janczewska E, et al. Five-year follow-up of cured HCV patients under real-world interferon-free therapy. *Cancers* 2021; 13: 3694.
5. World Health Organization (2016). Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021. Towards ending viral hepatitis. World Health Organization. Available online: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/246177> (accessed on 26 Dec 2021).
6. Flisiak R, Frankova S, Grgurevic I, et al. How close are we to hepatitis C virus elimination in Central Europe? *Clin Exp Hepatol* 2020; 6: 1-8.
7. Flisiak R, Zarębska-Michaluk D, Frankova S, et al. Is elimination of HCV in 2030 realistic in Central Europe. *Liver Int* 2021; 41 (Suppl 1): 56-60.
8. Gamkrelidze I, Pawlotsky JM, Lazarus JV, et al. Progress towards hepatitis C virus elimination in high-income countries: An updated analysis. *Liver Int* 2021; 41: 456-463.
9. Flisiak R, Zarębska-Michaluk D, Ciupkeviciene E i wsp. HCV elimination in Central Europe with particular emphasis on microelimination in prisons. *Viruses* 2022; 14: 482.

PRACA POGLĄDOWA

Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu A

– aktualne wyzwania

Hepatitis A – current challenges

Marcin Kaczmarczyk^{1,2}, Michał Mazur³,
Paweł Małek³, Ewelina Sergiel-Błaszczak⁴,
Magdalena Olszanecka-Glinianowicz⁵,
Włodzimierz Mazur¹

¹ Kliniczny Oddział Obserwacyjno-Zakaźny, Hepatologii
Zakaźnej i Nabytych Niedoborów Odporności, Śląski
Uniwersytet Medyczny, Katowice

² Szpital Specjalistyczny w Chorzowie, Chorzów

³ Studenckie Koło Naukowe, Zakład Promocji Zdrowia
i Leczenia Otyłości, Katedra Patofizjologii, Wydział Nauk
Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

⁴ Powiatowa Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna, Zawiercie

⁵ Zakład Promocji Zdrowia i Leczenia Otyłości, Katedra
Patofizjologii, Wydział Nauk Medycznych, Śląski
Uniwersytet Medyczny, Katowice

ADRES DO KORESPONDENCJI: lek. med. Marcin Kaczmarczyk, e-mail: md.marcin.kaczmarczyk@onet.pl

STRESZCZENIE

Wirusowe zapalenie wątroby typu A jest chorobą o globalnym zasięgu. Najwyższą zapadalność odnotowuje się w krajach ubogich, zwłaszcza Afryki oraz Azji Południowo-Wschodniej. W Polsce w ostatnich dekadach odnotowywano zwykle rocznie od kilkunastu do kilkudziesięciu zachorowań na ostre WZW typu A, natomiast w 2017 roku zaobserwowano wybuch tak zwanej epidemii wyrównawczej. Przebieg kliniczny jest zależny od wieku chorego: u większości dzieci jest bezobjawowy, podczas gdy większość dorosłych doświadcza objawów zapalenia wątroby. Podstawą rozpoznawania jest wykrywanie przeciwciał anti-HAV w klasie IgM w surowicy krwi, a ich wytwarzanie poprzedza początek objawów klinicznych oraz zwiększenie aktywności aminotransferaz. Zakażenie HAV ma samoograniczający się charakter, nie dysponujemy lekami etiotropowymi, a postępowanie farmakologiczne jest objawowe. Podstawowymi metodami zapobiegania HAV są: szczepienia ochronne oraz ścisłe przestrzeganie zasad higieny. Stosuje się szczepionkę inaktywowaną, gdzie podanie dwóch dawek powinno zapewnić długotrwałą ochronę.

SŁOWA KLUCZOWE: wirusowe zapalenie wątroby typu A, epidemiologia, manifestacje kliniczne, rozpoznawanie, leczenie, zapobieganie

ABSTRACT

Hepatitis A is a global disease. The incidence is highest in low income, especially Africa and Southeast Asia. In Poland, in recent decades, there have been usually between a dozen and several dozen cases of acute hepatitis A reported annually, while in 2017 an outbreak of the so-called compensatory epidemic. The clinical course depends on the patient's age: it is asymptomatic in most children, while most adults experience symptoms of hepatitis. The basis for diagnosis is the detection of anti-HAV antibodies in the blood serum IgM, and their production precedes the onset of clinical symptoms and an increase in the activity of transaminases. HAV infection is self-limiting, etiotropic drugs are not available, and pharmacological management is symptomatic. The basic methods of preventing HAV are: preventive vaccinations and strict adherence to the rules of hygiene. An inactivated vaccine is used where the administration of two doses should provide long-term protection.

KEY WORDS: hepatitis A, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, treatment, prevention

WPROWADZENIE

Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu A (*hepatitis A virus* – HAV) nadal pozostaje istotnym wyzwaniem medycznym w skali globalnej, szczególnie w krajach o niskim standardzie sanitarno-higienicznym, chociaż w ostatnim czasie ogniska masowych zachorowań na ostre wirusowe zapalenie wątroby typu A (WZW typu A) o charakterze epidemicznym odnotowano również w krajach wysoko rozwiniętych, w tym w Polsce. Wirus ten wywołuje ostre zapalenie wątroby, które cechuje się szybko rozwijającymi się zmianami martwiczo-zapalnymi tkanki wątrobowej, z tendencją do samoograniczania się [1]. Przebieg choroby jest bardzo zróżnicowany: od bezobjawowego lub skąpoobjawowego, poprzez klasyczny obraz ostrego wirusowego zapalenia wątroby z żółtaczką o charakterze miąższowym, nawrotowe przypadki cholestatyczne, aż do rzadko, na szczęście, występujących skrajnych postaci piorunującego zapalenia wątroby (*hepatitis fulminans* – HF) często prowadzącego do zgonu [2,3].

EPIDEMIOLOGIA

Wirusowe zapalenie wątroby typu A jest chorobą o zasięgu globalnym. Liczbę przypadków objawowych szacuje się na nieco ponad 1,5 miliona rocznie, lecz ta wartość wydaje się niedoszacowana. Rzeczywista liczba zachorowań może być znacznie wyższa i sięgać nawet kilkunastu milionów [4,5]. W krajach o niskich i średnich dochodach (co odnosi się zwłaszcza do Afryki i Azji Południowo-Wschodniej), gdzie poziom infrastruktury sanitarno-higienicznej jest bardzo słaby, a dostęp do źródeł czystej wody znacznie ograniczony, zapadalność na zakażenie HAV jest najwyższa, a narażenie populacyjne na kontakt z wirusem już na wczesnym etapie życia stosunkowo wysokie, co z kolei skutkuje często bezobjawowym przebiegiem choroby i uzyskaniem trwałej odporności na ponowne zachorowanie.

W krajach rozwiniętych, charakteryzujących się wysokim standardem sanitarno-higienicznym, zakażenie HAV odnotowuje się sporadycznie, najczęściej jako przypadki przywleczone, głównie z krajów o średnim lub wysokim wskaźniku zapadalności i endemicznym charakterze, chociaż zdarzają się, szczególnie w ostatnich dekadach, masowe zachorowania jako tak zwane epidemie wyrównawcze. Zachorowania w krajach rozwiniętych dotyczą częściej osób w wieku średnim i starszym, co przyczynia się do obserwowanej tendencji

większego narażenia na ciężki, pełnoobjawowy przebieg infekcji, z możliwymi groźnymi powikłaniami.

Do zakażenia dochodzi najczęściej drogą fekalno-oralną, z rozsiewem wirusa średnio do 30 dni (szczyt 3–14 dni) przed wystąpieniem objawów klinicznych i nawet do 14 dni od wystąpienia żółtaczki. Jednak u dzieci i osób będących w immunosupresji może on być znacznie przedłużony i sięgać w skrajnych przypadkach nawet do kilku miesięcy. Zakażenie przenosi się najczęściej bezpośrednio od chorego lub pośrednio poprzez kontakt ze skażonymi przedmiotami. Możliwe jest również zakażenie w sposób pośredni, poprzez skażoną wodę i żywność. Istotne znaczenie ma stosunkowo długa zdolność przetrwania wirusa w wodzie słodkiej bądź słonej oraz w niskich temperaturach. Stwarza to szczególnie zagrożenie skażoną żywnością przechowywaną w stanie zamrożenia [5]. Spośród owoców morza największe zagrożenie niesie spożywanie skorupiaków i surowych ostryg pozyskanych na obszarach, gdzie woda jest zanieczyszczona skażeniami fekalnymi. Zamrożona, skażona żywność stwarza ryzyko zakażenia nawet po wielu miesiącach przechowywania. Istotne znaczenie ma też to, że wirus typu A jest w stanie przetrwać w środowisku kwaśnym, np. w soku żołądkowym o pH 1–2, i nie ulega tam inaktywacji nawet przez ponad 2 godziny. Istnieje również możliwość zakażenia HAV drogą krwiiopochodną, jednak ze względu na fakt, iż wirus HAV-RNA w surowicy krwi w okresie zakażenia jest stosunkowo krótkotrwała, ryzyko transmisji tego wirusa poprzez krew lub preparaty krwiiopochodne jest relatywnie niewielkie. Jednak w niektórych subpopulacjach, (np. narkomanów stosujących dożylnie środki odurzające) może być wysokie, szczególnie z powodu wspólnego stosowania zanieczyszczonych igieł. Możliwe jest także zakażenie HAV drogą płciową, co ma szczególne znaczenie w odniesieniu do kontaktów homoseksualnych.

W Polsce w ostatnich dekadach odnotowywano zwykle rocznie od kilkunastu do kilkudziesięciu zachorowań na ostre WZW typu A. Ostatnia dekada przyniosła istotne zmiany w tym zakresie. W 2017 roku znacznie wzrosła liczba noworejestrowanych przypadków ostrego WZW typu A, co spełniało kryteria epidemii wyrównawczej. Odnotowano łącznie 3072 przypadki potwierdzonego serologicznie ostrego WZW typu A, podczas gdy w całym 2016 roku było ich tylko 35. Podobna sytuacja utrzymywała się w kolejnych latach (odpowiednio w 2018 roku stwierdzono 1455, a w 2019 roku – 1067 takich przypadków). W województwie śląskim w 2017 roku oraz 2018 roku odnotowano odpowiednio 546 oraz 809 przypadków potwierdzonego

ostrego WZW typu A, co przekładało się na znacznie zwiększoną liczbę hospitalizacji na oddziałach obserwacyjno-zakaźnych. W latach 2017–2018 było to odpowiednio 511 i 753 chorych, co odpowiadało 93,6% oraz 93,08% ogółu zakażonych w poszczególnych latach. W kolejnych latach nastąpił wyraźny spadek zachorowań i w roku 2020 odnotowano ich zaledwie 111 [3]. Wśród zakażonych dominowały osoby poniżej 50 roku życia (77% oraz 78,4% odpowiednio w 2017 oraz 2018 roku). Na ograniczenie epidemii miały niewątpliwie wpływ wzmożone kontrole Państwowej Inspekcji Sanitarnej prowadzące do bardziej rygorystycznego przestrzegania wymogów sanitarno-epidemiologicznych, szeroko zakrojona akcja profilaktyki swoistej pod postacią szczepień, jak również obostrzenia związane z COVID-19, a głównie ograniczenia w podróżowaniu oraz w przemieszczaniu się. W zakresie epidemiologii dotyczącej zakażenia HAV odnotowuje się swoisty paradoks związany z faktem, iż w krajach o wysokim poziomie infrastruktury sanitarno-higienicznej zachorowania na WZW typu A występują bardzo rzadko, w związku z czym wskaźnik zapadalności oceniany seroprevalencją anty-HAV w klasie IgG jest niski (<15%). Niemniej skutkuje to niskim poziomem odporności społecznej na zakażenie HAV i przekłada się na wyższe ryzyko wystąpienia masowych zachorowań o charakterze epidemii wyrównawczej. Taka sytuacja miała miejsce w latach 2013–2017 w Stanach Zjednoczonych i krajach Europy Zachodniej, a później w latach 2017–2019 również w Polsce.

Epidemia ostrego WZW typu A w Polsce w latach 2017–2019 była poprzedzona znaczącym wzrostem zakażeń HAV w 2016 roku w krajach Europy Zachodniej, cechujących się zasadniczo niską zapadalnością. Obserwowany od czerwca 2016 roku gwałtowny wzrost zachorowań na ostre WZW typu A w dużym stopniu dotyczył populacji mężczyzn mających kontakty seksualne z mężczyznami (*men sex men* – MSM). Charakter tych kontaktów sprzyjał rozprzestrzenianiu się zakażenia HAV, skutkując powstawaniem lokalnych ognisk ostrego WZW A. W związku z tym populacja ta została zaliczona do grupy wysokiego ryzyka i objęta w niektórych krajach zaleceniami profilaktycznych odpowiednich szczepień [6,7].

PATOFIZIOLOGIA

Wirus zapalenia wątroby typu A jest bezotoczkowym wirusem RNA (*ribonucleic acid*), należącym do rodzi-

ny *picornaviridae*, rodzaju *hepatovirus*. Genom wirusa składa się z jednoniciowego RNA dodatnio spolaryzowanego, zbudowanego z 7500 par zasad i zawierającego pojedynczą, dużą otwartą ramkę odczytu (*open-reading frame* – ORF), której zakres koduje jedną, dużą poliproteinę. Białko to ulega częściowej degradacji przy udziale proteazy 3C. W konsekwencji powstają białka strukturalne (kapsydowe) i niestrukturalne (częściowo o charakterze enzymatycznym warunkujące proces replikacji). Kluczowe białka strukturalne wirusa to: VP1, VP2, VP3 oraz VP4 (inna nomenklatura to: 1D, 1B oraz 1C), formujące kapsydy. Białka niestrukturalne to: 2B, 2C, 3A, 3B oraz 3C^{pro} (proteaza cysteinowa) oraz 3D^{pol} (RNA-zależna RNA polimeraza). Odgrywają one kluczową rolę w procesie replikacji. Wirus zapalenia wątroby typu A jest pierwotnie hepatotropowy, namnaża się w cytoplazmie hepatocytów oraz w obrębie komórek Kupffera. Według International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) wyodrębnia się 6 genotypów, gdy różnice nukleotydowe sięgają ponad 15% (I–VI), ale tylko genotypy I–III występują u ludzi [7]. Odnotowuje się globalną dominację genotypu I. Znaczenie patofizjologiczne i kliniczne heterogenności genotypowej oraz subgenotypowej (różnice nukleotydowe sięgają ponad 7,5%) HAV stało się ostatnio ponownie przedmiotem intensywnych badań naukowych, szczególnie w aspekcie identyfikacji epidemiologicznej i transmisji zakażeń (z wykorzystaniem 168-nukleotydowego fragmentu obszaru połączenia VP1/VP2A). Wirus cechuje się znaczną żywotnością. Po wydaleniu z organizmu przez długi czas zachowuje zjadliwość, będąc odpornym na niskie pH oraz na bardzo niskie temperatury [5,6].

Do zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu A dochodzi drogą fekalno-oralną. Z przewodu pokarmowego wiriony przedostają się drogą żyły wrotnej z jelit do wątroby. Następuje ich endocytoza do wnętrza hepatocytów, gdzie zachodzi replikacja oraz składanie potomnych wirionów. Antygeny i materiał genetyczny HAV można znaleźć w tkance wątrobowej, żółci, stolcu, krwi, a także w śledzionie oraz węzłach chłonnych. Dojrzałe cząstki wirusa opuszczają hepatocyty, przedostają się do dróg żółciowych, następnie do światła przewodu pokarmowego i z kałem zostają wydalone na zewnątrz [6].

Już podczas okresu wylęgania (15 do 50 dni od zakażenia) wirus jest obecny we krwi oraz jest wydalany ze stolcem w dużych ilościach, osiągając najwyższe stężenia tuż przed wzrostem aktywności aminotransferaz. Jest to moment najwyższej zakaźności [6].

Wirus nie wykazuje bezpośredniego działania cytotopycznego, a uszkodzenie wątroby jest następstwem niszczenia zakażonych hepatocytów przez układ odpornościowy. Główną rolę odgrywa tutaj odpowiedź komórkowa mediowana przez limfocyty CD8(+) limfocyty T [6,7].

PRZEBIEG KLINICZNY

Przebieg kliniczny zależy od wieku chorego: u większości dzieci jest bezobjawowy, podczas gdy 80% osób dorosłych doświadcza objawów zapalenia wątroby. Najcięższą, potencjalnie śmiertelną, postacią choroby jest piorunujące zapalenie wątroby (*hepatitis fulminans* – HF). Postać ta występuje rzadko, zapadalność szacuje się na 0,015 do 0,5% przypadków.

Początek choroby najczęściej jest nagły, pojawiają się: objawy grypopodobne z wysoką gorączką, dolegliwości dyspeptyczne, ból bądź uczucie dyskomfortu w obrębie jamy brzusznej, bardziej dokuczliwe po prawej stronie. Po około 10 dniach dołącza się zażółcenie skóry, białek gałek ocznych oraz ciemne zabarwienie moczu. Osoba zakażona wydalą wiriony HAV z kałem przed wystąpieniem objawów klinicznych ze szczytem przypadającym na około 2 tygodnie przed pierwszymi objawami. Wiriony są wydalone nawet przez 3 kolejne tygodnie. Do nietypowych postaci choroby zalicza się: postać nawrotową oraz przedłużającą się cholestazę. Postać nawrotowa charakteryzuje się ponownym przyspieszeniem aktywności aminotransferaz, gdzie przerwa między szczytami ich aktywności wynosi około 4–7 tygodni. Manifestacje pozawątrobowe choroby są liczne i zalicza się do nich między innymi: reaktywne zapalenie stawów, leukocytoklastyczne zapalenie naczyń krwionośnych, krioglobulinemię, autoimmunologiczną anemię hemolityczną, anemię aplastyczną, zapalenie mięśnia sercowego, wysięk opłucnowy i osierdziowy, ostre zapalenie trzustki, niekamicze zapalenie pęcherzyka żółciowego oraz powikłania neurologiczne, takie jak: poprzeczne zapalenie rdzenia, zapalenie nerwu wzrokowego czy zespół Guillaina i Barrégo. Wirusowe zapalenie wątroby typu A może być powikłane ostrym uszkodzeniem nerek. Może ono mieć charakter przednerkowy (z odwodnienia jako efekt wymiotów, biegunki, jadłowstrętu, gorączki) jak i nerkowy (nefrotoksyczny efekt hiperbilirubinemii czy odkładania się kompleksów immunologicznych). Najczęściej przebiega jako kłębuszkowe zapalenie nerek, rzadziej jako śródmiąższowe. Zachorowanie koń-

czy się fazą zdrowienia. Zakażenie nigdy nie przechodzi w formę przewlekłą. W piśmiennictwie pojawiły się kazuistyczne doniesienia, wskazujące, że przebycie ostrego WZW typu A może wyzwać reakcje autoimmunologiczne prowadzące do wystąpienia autoimmunologicznego zapalenia wątroby typu I i/lub pierwotnego zapalenia dróg żółciowych u osób z genetyczną predyspozycją.

DIAGNOSTYKA

Podstawą rozpoznawania zakażenia HAV jest stwierdzenie obecności przeciwciał anty-HAV w klasie IgM w surowicy krwi. Wytwarzanie przeciwciał w klasie IgM poprzedza początek objawów klinicznych i zwiększenie aktywności aminotransferaz. Ich miano utrzymują się na wysokim poziomie przez około miesiąc, następnie stopniowo obniża się do 0 w okresie do 6 miesięcy. Po 2 tygodniach od zakażenia rozpoczyna się także produkcja przeciwciał anty-HAV w klasie IgG, które pozostaną w surowicy krwi przez całe życie, chroniąc przed ponownym zachorowaniem. Metody molekularne (*nucleic acid amplification tests* – NAATs) wykrywające materiał genetyczny wirusa (HAV-RNA) nie mają obecnie zastosowania w rutynowej praktyce klinicznej. W badaniach osób chorych na ostre WZW typu A stwierdza się także w surowicy krwi znaczny wzrost aktywności aminotransferaz i fosfatazy zasadowej, jak również umiarkowane zwiększenie aktywności γ -glutamylotranspeptydazy (GGTP). Stężenie bilirubiny w surowicy krwi jest niemal konstytutywnie podwyższone [5,7].

W diagnostyce różnicowej uwzględnia się przyczyny zakaźne oraz niezakaźne. Do najczęstszych przyczyn zakaźnych wirusowych zapaleń wątroby należą: zakażenia HBV (*hepatitis B virus*), HCV (*hepatitis C virus*), HEV (*hepatitis E virus*), CMV (*cytomegalovirus*), HSV (*herpes simplex virus*) oraz wirusami z rodziny Coxackie.

LECZENIE

Zakażenie HAV ma samoograniczający się charakter. Nie dysponujemy etiotropowym leczeniem przeciwwirusowym. U chorych prezentujących kliniczny obraz ostrego WZW typu A stosuje się leczenie objawowe (adekwatne nawodnienie, leki przeciwwymiotne, przeciwgorączkowe lub zapierające w przypadku

biegunek). Istotne znaczenie ma prowadzenie społecznego trybu życia, unikanie ciężkiego wysiłku fizycznego, przestrzeganie zaleceń dietetycznych oraz modyfikację dotychczasowego leczenia chorób współistniejących, która ma na celu odstawienie permanentne lub czasowe leków o potencjale hepatotoksycznym. W przypadku świądu skóry oraz cholestatycznego przebiegu choroby można rozważyć zastosowanie preparatów kwasu ursodeoksycholowego (*ursodeoxycholic acid* – UDCA) lub cholestyraminy. Decyzja o ewentualnej hospitalizacji powinna być oparta na analizie całokształtu obrazu klinicznego z uwzględnieniem czynników ryzyka wystąpienia piorunującej niewydolności wątroby (zapalenie nadostre). Szczególnie zagrożone są osoby po 50 roku życia, zwłaszcza, jeśli mają współistniejące choroby wątroby (np. Marskość wątroby czy przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C).

ZAPOBIEGANIE

Podstawowymi metodami zapobiegania HAV są: szczepienia ochronne (metody swoiste) oraz ściśle przestrzeganie zasad higieny (metody nieswoiste). Podczas podróży do strefy tropikalnej należy ściśle przestrzegać zasad higieny tropikalnej, takich jak: picie wyłącznie wody przegotowanej lub mineralnej, mycie zębów wyłącznie wspomnianą wodą, niedodawanie kostek lodu do napojów, mycie rąk przed każdym posiłkiem i po korzystaniu z publicznych sanitariatów, suszenie rąk przy użyciu jednorazowych ręczników, unikanie spożywania surowych produktów przechowywanych w lodzie, dokładne mycie owoców i warzyw, a także unikanie spożywania owoców morza, szczególnie w stanie surowym.

Szczepienia przeciwko WZW A uważa się za skuteczne i bezpieczne. Przeprowadzenie pełnego szczepienia wiąże się z podaniem dwóch dawek i zapewnia długotrwałą ochronę. Szczepienia ochronne są szczególnie zalecane u: osób obciążonych przewlekłą chorobą wątroby (np. marskość), przed podróżą do obszarów endemicznych WZW A, w populacji mężczyzn utrzymujących kontakty seksualne z mężczyznami (*males who have sex with males* – MSM), u osób uzależnionych od dożylnych substancji odurzających, osób bezdomnych, osób chorujących na hemofilię oraz osób narażonych na zakażenie z przyczyn zawodowych (żołnierze, personel medyczny, pracownicy służb komunalnych). Szczepionka zawiera inak-

tywowane formaldehydem, adsorbowane na związkach glinu wiriony HAV. Podaje się ją domięśniowo w mięsień naramienny. Szczepienie podaje się w schemacie dwudawkowym (0 oraz po okresie 6–12 miesięcy). Uzyskanie odpowiedniej odpowiedzi immunologicznej wymaga podania pierwszej dawki szczepionki 2–4 tygodni przed narażeniem [6,7]. Dodatkowo w Chinach zarejestrowano szczepionkę żywą, atenuowaną. Do 2020 roku łącznie 40 krajów wprowadziło szczepienia przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A w formie uniwersalnych masowych szczepień dzieci (11 krajów wdrożyło szczepienie dwudawkowe) lub też dla grup podwyższonego ryzyka. Przykład Izraela, kraju, który jako pierwszy na świecie wprowadził dwudawkowe masowe szczepienie dzieci przeciw WZW typu A (w 18 i 24 miesiącu życia), jednoznacznie wykazał bardzo dużą skuteczność tak zaplanowanej swoistej profilaktyki w zakresie zdrowia publicznego.

Po zdiagnozowaniu choroby obowiązuje izolacja kontaktowa chorego przez tydzień od wystąpienia objawów. W tym czasie osoba zakażona nie powinna przygotowywać posiłków dla innych domowników. Po narażeniu na zakażenie można zastosować profilaktykę poekspozycyjną: podaje się wówczas preparat immunoglobulin bądź szczepionkę. Niezależnie od wybranej profilaktyki, należy ją wdrożyć do 2 tygodni od ekspozycji. Choroba podlega obowiązkowemu zgłaszaniu do Powiatowych Stacji Sanitarno-Epidemiologicznych.

WPŁYW ZAKAŻENIA WIRUSEM ZAPALENIA WĄTROBY TYPU A NA CIĄŻĘ, PORÓD I DZIECKO

Wirus zapalenia wątroby typu A jest jedną z najczęstszych przyczyn ostrych zapaleń wątroby, ale względnie rzadko występuje u kobiet w ciąży. Dostępne dane dotyczą głównie kobiet w II i III trymestrze ciąży, dane odnośnie I trymestru są skąpe. Następstwa choroby zależą od tego, czy zakażenie dotyczy wyłącznie kobiety ciężarnej, czy też dojdzie do wewnątrzmacicznego zakażenia płodu. Wykazano związek WZW typu A u ciężarnej z porodem przedwczesnym (zwłaszcza przy zakażeniu w III trymestrze ciąży), przedwczesnym odklejeniem łożyska, przedwczesnym pęknięciem błon płodowych, wzmożonymi, przedwczesnymi skurczami macicy oraz krwawieniami z pochwy. Za czynnik ryzyka porodu przedwczesnego uznano hipalbuminię, natomiast spośród objawów klinicznych

gorączkę. Opisano pojedyncze przypadki, gdy WZW typu A u ciężarnej przebiegało z niewydolnością wątroby i encefalopatią, co skutkowało koniecznością wykonania pilnego przeszczepienia wątroby. Zakażenie wirusem HAV nie determinuje sposobu przeprowadzenia porodu – decyzję podejmuje ginekolog-położnik, biorąc pod uwagę pozostałe czynniki [8-10].

Transmisja HAV z matki na płód jest bardzo rzadka. U większości noworodków matek zakażonych tym wirusem stwierdza się prawidłową aktywność aminotransferaz oraz brak swoistych przeciwciał anty-HAV IgM. Natomiast w sytuacjach, gdy doszło do pokonania bariery łożyskowej i zakażenia płodu, następstwa mogą być dość poważne: wodobrzusze u płodu, smółkowe zapalenie otrzewnej, perforacja jelita krętego oraz wirusowe zapalenie wątroby [8-10].

W mleku matek karmiących, chorujących na wirusowe zapalenie wątroby typu A, stwierdzano obecność zarówno swoistych przeciwciał, jak i materiału genetycznego samego wirusa. Nie ma jednak dowodów naukowych potwierdzających, że karmienie piersią może być drogą transmisji HAV [11].

10. Groom HC, Smith N, Irving SA, et al. Uptake and safety of hepatitis A vaccination during pregnancy: a vaccine safety datalink study. *Vaccine* 2019; 37: 6648-6655.
11. Daudi N, Shouval D, Stein-Zamir C, Ackerman Z. Breastmilk hepatitis A virus RNA in nursing mothers with acute hepatitis A virus infection. *Breastfeed Med* 2012; 7: 313-315.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th edition (red. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R.). Saunders, Philadelphia 2014; 176: 2095-2112.
2. Wang X, Ren J, Gao Q, et al. Hepatitis A virus and the origins of picornaviruses. *Nature* 2015; 517(7532): 85-88.
3. Państwowy Zakład Higieny, Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2020 roku.
4. Jeong SH, Lee HS. Hepatitis A: clinical manifestations and management. *Intervirology* 2010; 53(1): 15-19.
5. Miguères M, Lhomme S, Izopet J. Hepatitis A: Epidemiology, High-Risk Groups, Prevention and Research on Antiviral Treatment. *Viruses* 2021; 13(10): 1900.
6. Martin A, Lemon SM. Hepatitis A virus: from discovery to vaccines. *Hepatology* 2006; 43 (2 Suppl 1): S164-S172.
7. Lemon S, Ott J, Van Damme P, et al. Type A viral hepatitis: A summary and update on the molecular virology, epidemiology, pathogenesis and prevention. *J Hepatol* 2018; 68: 167-184.
8. Alghamdi S, Fleckenstein J. Liver disease in pregnancy and transplant. *Cur Gastroenterol Rep*. 2019; 21: 43
9. Chaudhry SA, Koren G. Hepatitis A infection during pregnancy. *Can Fam Physiciana* 2015; 61: 963-964.

PRACA POGLĄDOWA

Plaga egipska, czyli jak wyleczyć chorego zakażonego genotypem 4 HCV

Egyptian plague or how to cure patient infected with genotype 4 HCV

Michał Brzdęk, Krystyna Dobrowolska,
Dorota Zarębska-Michaluk

Klinika Chorób Zakaźnych, Uniwersytet Jana
Kochanowskiego w Kielcach

ADRES DO KORESPONDENCJI: dr hab. n. med., prof. UJK Dorota Zarębska-Michaluk, e-mail: dorota1010@tlen.pl

STRESZCZENIE

Genotyp 4 (GT4) wirusa zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV) jest trzecim co do częstości występowania genotypem tego drobnoustroju wśród pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C (PZWC). W dobie terapii opartych na interferonie pacjenci zakażeni GT4 byli określani mianem „trudnych do leczenia” z powodu niższego odsetka trwałej odpowiedzi wirusologicznej w porównaniu z chorymi zainfekowanymi wirusami GT2 i GT3. Przełomem w leczeniu PZWC, również na tle zakażenia GT4, było wprowadzenie schematów bezinterferonowych, zawierających leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (*direct acting antivirals* – DAA). Poza dużą skutecznością te opcje terapeutyczne cechuje bardzo dobry profil bezpieczeństwa. Na początku ery DAA u pacjentów zakażonych GT4 stosowano terapie swoiste genotypowo, do których należał schemat ombitaswir/parytaprewir/rytonawir w połączeniu z rybawiryną (RBV), kombinacja sofosbuwiru z ledipaswirem z RBV lub bez oraz połączenie grazoprewiru z elbaswirem z RBV lub bez niej. Ostatnim akcentem w rewolucji terapii PZWC była rejestracja schematów pangenotypowych, połączenia glekaprewiru z pibrentaswirem, który może być stosowany u chorych z niewydolnością nerek, oraz sofosbuwiru z welpataswirem z RBV lub bez, możliwy do stosowania u pacjentów ze zdekompenowaną marskością wątroby. Trzeci schemat pangenotypowy, kombinacja sofosbuwiru z welpataswirem oraz woksylaprewirem, stanowi opcję ratunkową dla pacjentów z PZWC, również na tle zakażenia GT4, bez marskości wątroby oraz z marskością skompensowaną, którzy nie odpowiedzieli na terapię DAA.

SŁOWA KLUCZOWE: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, genotyp 4 HCV, terapia przeciwwirusowa, opcje swoiste genotypowo, opcje pangenotypowe

ABSTRACT

Genotype 4 (GT4) is the third by frequency genotype among chronic hepatitis C (CHC) patients worldwide. In the era of interferon-based therapies, GT4-infected patients were recognized as “difficult to treat” due to a lower sustained virologic response rate compared to patients with GT2 and GT3 infection. A real breakthrough in the treatment of CHC, also caused by GT4 infection, was the introduction of interferon-free regimens containing direct-acting antivirals (DAAs). In addition to being very effective, these therapeutic options have a very good safety profile. At the beginning of the DAA era, GT4-infected patients received genotype-specific regimens including the ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with ribavirin (RBV), a combination of sofosbuvir and ledipasvir with or without RBV, and an option of grazoprevir and elbasvir with or without RBV. The final accent of the revolution in antiviral therapy of CHC patients was the registration of pangenotypic regimens, the combination of glecaprevir and pibrentasvir, which can be used in patients with renal insufficiency, and sofosbuvir and velpatasvir with or without RBV, which can be used in patients with decompensated liver cirrhosis. The third pangenotypic regimen, the combination of sofosbuvir with velpatasvir and voxilaprevir, is a rescue option for non-cirrhotic patients and those with compensated liver cirrhosis with CHC, also in the course of the GT4 infection, who did not respond to DAA therapy.

KEY WORDS: chronic hepatitis C, genotype 4, antiviral therapy, genotype-specific regimens, pangenotypic regimens

WPROWADZENIE

Wirus zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV) należący do rodzaju *Hepacivirus* z rodziny *Flaviviridae* jest małym, otoczkowym wirusem zawierającym jednoniciowy kwas rybonukleinowy (RNA) o dodatniej polaryzacji. Ze względu na duże zróżnicowanie genomu wirusa do chwili obecnej zidentyfikowano sześć podstawowych genotypów (GT) HCV z ponad 30% różnicą w sekwencji RNA [1]. Najbardziej rozpowszechnionym na świecie jest GT1 odpowiadający za blisko 50% wszystkich przypadków przewlekłego zakażenia HCV, a następnie GT3, odpowiedzialny za około 30% infekcji, podczas gdy GT4 z odsetkiem około 8% jest trzeci pod względem częstości występowania [1]. O ile zakażenia powodowane przez GT1 i GT3 dominują w większości krajów na całym świecie niezależnie od statusu ekonomicznego, to infekcje GT4 występują częściej w krajach o niższych dochodach. Najwyższe rozpowszechnienie GT4 udokumentowano w Afryce Subsaharyjskiej i Północnej oraz na Bliskim Wschodzie, gdzie łącznie odpowiada on za ponad 80% wszystkich zakażeń HCV i jest główną przyczyną przewlekłego zapalenia wątroby (PZW), marskości i raka wątrobowokomórkowego [2]. Do krajów, w których odsetek zakażeń GT4 przekracza 95% należą: Egipt, Kongo, Sudan, Gabon i Katar [1]. Sumaryczna częstość występowania zakażeń GT4 w Europie nie przekracza 15% ogółu zakażeń HCV, wynosząc w poszczególnych krajach od 0% (Rumunia) do ponad 10% (Belgia, Szwajcaria, Grecja) [3]. W ostatnich latach obserwuje się wzrost udziału GT4 w ogólnej liczbie przypadków zakażeń HCV na południu kontynentu (nad Morzem Śródziemnym) z powodu ruchów imigracyjnych [2]. Rosnący odsetek zakażeń GT4 w Europie udokumentowano również w populacji osób przyjmujących dożylnie narkotyki i u pacjentów z koinfekcją ludzkim wirusem niedoboru odporności (*human immunodeficiency virus* – HIV) [3]. W kohorcie EUROSIDA odsetek zakażeń wywołanych przez wirus GT4 u chorych żyjących z HIV wyniósł 4,7% w Europie Północnej, 14,7% w Europie Środkowej, 16,2% w Europie Południowej i 19,4% w Europie Wschodniej [3]. Szacunki pochodzące z analiz prowadzonych w tej subpopulacji pacjentów w poszczególnych krajach były jeszcze wyższe i wyniosły 21,8% we Francji, 22,8% w Hiszpanii [3]. W Polsce odsetek zakażeń GT4 w populacji chorych z koinfekcją HIV stanowi 24%, podczas gdy w stosunku do ogółu pacjentów z PZW typu C jest to 3,5% [4].

TERAPIA PRZECIWWIRUSOWA OPARTA NA INTERFERONIE U CHORYCH ZAKAŻONYCH GT4 HCV

Monoterapia rekombinowanym interferonem (IFN) stosowanym 3 × tygodniowo przez 24 tygodnie u chorych z PZW zakażonych GT4 wiązała się z bardzo niską skutecznością, na poziomie 0–11% [5]. Dołączenie rybawiryny (RBV) do schematu terapeutycznego zwiększyło odsetek trwałej odpowiedzi wirusologicznej (*sustained virologic response* – SVR) do 14% u chorych ze skompensowaną marskością wątroby i do 42% u pacjentów bez marskości [5].

W dobie terapii opartych na pegylowanym interferonie (pegIFN) skuteczność schematu przeciwwirusowego pegIFN+RBV była nieco wyższa od tej uzyskiwanej u chorych zakażonych GT1, a znacząco niższa w porównaniu z pacjentami z PZW na tle infekcji GT2 i GT3 [2]. Z tego powodu chorzy z zakażeniem GT4 i GT1 byli traktowani jako „trudni do leczenia”.

W badaniach klinicznych z randomizacją skuteczność terapii pegIFN+RBV u chorych z zakażeniem GT4 wynosiła 44–77%, jednak należy podkreślić, że ze względu na niewielki odsetek takich pacjentów w Europie i USA, byli oni niedostatecznie reprezentowani w badaniach rejestracyjnych (poniżej 2%), stąd na ich podstawie trudno wnioskować o realnej skuteczności terapii [5]. Jedną z największych kohort dotychczas nieleczonych pacjentów zakażonych HCV poddanych terapii schematem pegIFN- α 2a lub α 2b w połączeniu z RBV w warunkach codziennej praktyki klinicznej była przedmiotem prospektywnego badania PROPHECY. Spośród 7163 chorych biorących udział w tym badaniu 317 było zakażonych GT4. Skuteczność uzyskana w wyniku 48-tygodniowej terapii wyniosła 41%, przy czym istotnie wyższy odsetek SVR odnotowano u pacjentów bez zaawansowanego włóknienia i marskości [6]. Taką samą skuteczność (41%) uzyskano w retrospektywnej analizie polskich pacjentów zakażonych GT4 i leczonych pegIFN+RBV, potwierdzając również lepsze wyniki terapii u chorych bez zaawansowanego włóknienia i marskości wątroby, jak również dotychczas nieleczonych [7]. W innych badaniach z codziennej praktyki klinicznej wykazano, że na skuteczność schematu pegIFN+RBV u chorych zakażonych GT4, poza nasileniem włóknienia w wątrobie i historią poprzedniego leczenia, wpływ miały: długość trwania terapii, wyjściowa wiremia HCV, subtyp genotypu 4, rodzaj stosowanego pegIFN- α , współistniejące zaburzenia metaboliczne, a nawet opisywano wpływ rasy pacjentów oraz rejonu geograficz-

nego, w jakim doszło do infekcji [2,8]. Retrospektywne badanie, w którym uczestniczyło 1532 pacjentów zakażonych GT4 we Francji, Egipcie i Afryce Subsaharyjskiej leczonych pegIFN+RBV przez 48 tygodni wykazało lepszy efekt terapii u chorych pochodzących z Egiptu (54,9%) zakażonych głównie subtypem 4a (93%) w porównaniu z imigrantami z Afryki Subsaharyjskiej (40,3%) oraz osób zakażonych we Francji (32,4%), u których ponad 80% zakażeń było związanych z subtypami 4f, 4h, 4j, 4k i 4r [9]. W znacznie większej liczbie (3718) grupie egipskich chorych zakażonych GT4 potwierdzono istotnie wyższą skuteczność leczenia przy zastosowaniu pegIFN- α 2a w porównaniu z pegIFN- α 2b (59,6% vs. 53,9%, $p < 0,05$) [10]. Badania prospektywne prowadzone w populacji chorych z infekcją GT4 HCV potwierdziły możliwość skrócenia leczenia do 24 lub 36 tygodni bez wpływu na skuteczność u tych pacjentów, u których w 4. (*rapid virologic response* – RVR) i 12. tygodniu terapii (*early virologic response* – EVR) wynik oznaczenia HCV RNA był negatywny [11]. Nie wykazano natomiast wzrostu skuteczności przy wydłużeniu leczenia do 72 tygodni u chorych, u których nie uzyskano szybkiej i wczesnej odpowiedzi wirusologicznej, być może ze względu na niewielką liczbę chorych uczestniczących w badaniu [12].

Wprowadzenie do schematu leczenia przeciwwirusowego inhibitorów proteazy pierwszej generacji, telaprewiru (TVR) i boceprewiru (BOC), stosowanych w połączeniu z pegIFN i RBV, nie wpłynęło na skuteczność leczenia chorych zakażonych GT4, ponieważ te nowe leki były aktywne tylko u pacjentów z infekcją GT1.

Następna generacja leków przeciwwirusowych o bezpośrednim działaniu – inhibitor proteazy symeprewiru (SMV), inhibitor polimerazy sofosbuviru (SOF) oraz inhibitor niestrukturalnego białka (NS) 5A daklataswir (DCV) – została zarejestrowana do stosowania z kombinacją pegIFN i RBV w przypadku zakażenia GT4, skutkując istotną poprawą trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR). Terapia trójkowa z pegIFN+RBV i SMV w grupie 107 chorych zakażonych GT4 w ramach badania III fazy RESTORE leczonych przez 24 lub 48 tygodni była skuteczna ogółem w 65% przypadków [13]. Jednak odsetek SVR różnił się istotnie w zależności od historii poprzedniego leczenia, wynosząc 83% u wcześniej nieleczonych; 86% u pacjentów z nawrotem po poprzedniej terapii, 60% u chorych z częściową odpowiedzią i 40% u pacjentów z brakiem odpowiedzi na uprzednią terapię.

Najwyższą skuteczność, na poziomie 93,5% oraz 95%, uzyskano u dotychczas nieleczonych chorych oraz pacjentów z nawrotem wiremii po poprzedniej terapii, u których jednocześnie osiągnięto RVR oraz EVR [13].

W badaniu COMMAND-4 30 chorych zakażonych GT4 otrzymało DCV w skojarzeniu z pegIFN+RBV. Leczenie trwało od 24 do 48 tygodni w zależności od wiremii w 4. i 10. tygodniu terapii [14]. Chorzy, którzy otrzymali dawkę 60 mg DCV, odpowiedzieli na leczenie w 100%, ale liczba pacjentów w tej grupie wynosiła zaledwie 12. Porównywalnie wysoki odsetek SVR (98%) udokumentowano również w grupie 44 chorych zakażonych GT4 z niepowodzeniem wcześniejszej terapii, w tym 45% z marskością wątroby, leczonych w otwartym badaniu III fazy HALLMARK-QUAD [15]. Stosowany u nich 24-tygodniowy schemat leczenia zawierał, poza pegIFN, RBV oraz DCV, również inny lek o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym, inhibitor proteazy asunaprewiru (ASV).

Skuteczność 12-tygodniowego schematu trójkowego zawierającego SOF została oceniona w badaniu klinicznym II fazy NEUTRINO [16]. Spośród chorych zakażonych GT4 uczestniczących w tym badaniu 96% (27/28) uzyskało SVR. Nieporównanie liczniejsza kohorta pacjentów z infekcją GT4 została poddana terapii SOF+pegIFN+RBV w warunkach codziennej praktyki klinicznej w Egipcie [17]. Spośród 8742 chorych leczonych tym schematem odpowiedź wirusologiczną uzyskano u 94%. Negatywnymi predyktorami SVR były: płeć męska, zaawansowane włóknie nie lub marskość wątroby oraz wcześniejsze niepowodzenie terapii.

TERAPIE BEZINTERFERONOWE

Prawdziwym przełomem w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C, w tym wywołanego GT4, było wdrożenie leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (*direct-acting antivirals* – DAA), które mogły być podawane bez IFN. Wyższa skuteczność, znacznie lepsza tolerancja i krótszy czas leczenia przezwyciężyły ograniczenia związane ze stosowaniem IFN i umożliwiły szerszy dostęp do terapii przeciwwirusowej.

Pierwszym zarejestrowanym schematem bezinterferonowym była kombinacja SOF+RBV. Jej skuteczność u pacjentów z GT4 HCV była oceniana w małym, jednoosódkowym, otwartym badaniu II fazy z randomizacją z wyłącznym udziałem chorych pocho-

dzenia egipskiego [18]. W grupie 29 chorych, w tym 7 z marskością wątroby, odsetek SVR po 24-tygodniowej terapii wyniósł 93%. W populacji egipskich pacjentów zakażonych GT4 przeprowadzono również ocenę schematu SOF+RBV w warunkach codziennej praktyki klinicznej [17]. Spośród 5667 chorych leczonych przez 24 tygodnie trwałą eradykację HCV uzyskano u 78,7%. W populacji 255 pacjentów egipskich prowadzono również analizę skuteczności innego schematu DAA zawierającego SOF, tym razem w połączeniu z inhibitorem niestrukturalnego białka 5A (NS5A) HCV, ledipaswirem (LDV) [19]. W badaniu klinicznym III fazy uzyskano trwałą odpowiedź wirusologiczną u 94–100% chorych w zależności od długości czasu trwania terapii (8 lub 12 tygodni), historii wcześniejszego leczenia oraz dodania do schematu terapeutycznego RBV, natomiast obecność marskości wątroby nie wpłynęła na efekt leczenia. W badaniach pochodzących z codziennej praktyki klinicznej schemat SOF/LDV±RBV stosowany u chorych zakażonych GT4 w kohorcie weteranów amerykańskich i pacjentów hiszpańskich okazał się skuteczny odpowiednio u 87,6% (n = 104) i 95,4% (n = 130) [20,21]. Porównywalnie wysoką skuteczność uzyskano w tych badaniach u pacjentów leczonych opcją zawierającą inhibitor NS5A ombitaswir (OBV), inhibitor proteazy parytaprewir (PTV) z dodatkiem rytonawiru (r) z RBV lub bez. Wyniosła ona 96,4% w grupie 31 amerykańskich weteranów i 96,2% wśród 122 pacjentów z Hiszpanii, przy czym obecność marskości była negatywnym predyktorem SVR [20,21]. Ten schemat leczniczy oceniano u chorych z infekcją GT4 w badaniach klinicznych III fazy prowadzonych poza Egiptem, AGATE-I (n = 120), i w Egipcie, AGATE-II (n = 160), a uzyskana skuteczność wyniosła 94–98% dla terapii 12-tygodniowej, przy czym chorzy z marskością wątroby otrzymywali dodatkowo RBV [22,23]. Metaanaliza badań klinicznych II i III fazy z użyciem kolejnej dostępnej opcji swoistej genotypowo, zawierającej inhibitor proteazy grazoprewir (GZR) oraz inhibitor NS5A elbaswir (EBR), objęła grupę 155 chorych z infekcją GT4 [24]. W badaniach stosowano schemat 12-tygodniowy bez RBV lub 16-tygodniowy z RBV, a odsetek SVR wyniósł 96,4% u pacjentów dotychczas nieleczonych i 88,6% u chorych po wcześniejszej nieskutecznej terapii.

Ostatnim akcentem w dotychczasowej historii terapii DAA chorych zakażonych HCV GT4 było wdrożenie nowych schematów pangenotypowych: połączenia inhibitora proteazy glekaprewiru (GLE) i inhibitora

NS5A pibrentaswiru (PIB) oraz kombinacji zawierającej SOF i inhibitor NS5A welpataswiru (VEL)±RBV [25]. Skuteczność 100% w wyniku wdrożenia 12-tygodniowej terapii GLE/PIB, zarówno u chorych ze skompensowaną marskością, jak i bez, dotychczas nieleczonych i po nieskutecznej terapii, udokumentowano w badaniach III fazy ENDURANCE-4 (63 chorych GT4) i EXPEDITION-1 (16 chorych GT4) [26,27]. Badanie EXPEDITION-8 wykazało, że skrócenie terapii do 8 tygodni nawet u chorych ze skompensowaną marskością wątroby nie wpływa na redukcję skuteczności, 13 chorych zakażonych GT4 uczestniczących w tym badaniu uzyskało trwałą odpowiedź wirusologiczną [28]. Schemat GLE/PIB może być stosowany u pacjentów ze skrajną niewydolnością nerek, 100% skuteczność w tej populacji potwierdziło badanie EXPEDITION-8, w którym brało udział 19 chorych zakażonych GT4 [29]. Wysoki odsetek SVR raportowany w badaniach klinicznych z randomizacją potwierdziły wyniki analiz z codziennej praktyki klinicznej, w których chorzy z PZWC na tle infekcji GT4 odpowiedzieli w 99% [30]. Należy jednak pamiętać, że kombinacja GLE/PIB zawierająca w swoim składzie inhibitor proteazy nie jest zalecana u pacjentów ze zdekompenowaną marskością wątroby; do stosowania w tej populacji chorych jest natomiast zarejestrowana opcja SOF/VEL. Ten schemat pangenotypowy podany 8 chorym zakażonym GT4 ze zdekompenowaną marskością wątroby uczestniczącym w badaniu ASTRAL-4 skutkował 100% efektywnością; taki sam odsetek SVR uzyskano u 116 chorych bez marskości w badaniu III fazy ASTRAL-1 [31,32]. Metaanaliza 12 badań z codziennej praktyki klinicznej z użyciem schematu SOF/VEL potwierdziła bardzo wysoką skuteczność tej opcji u chorych zakażonych GT4. Odsetek SVR na poziomie 99,5% (192/193) uzyskano w analizie przeprowadzonej po wyłączeniu pacjentów, którzy przerwali leczenie i utraconych z obserwacji [33].

Wobec potwierdzonej bardzo wysokiej, blisko 100% skuteczności uzyskiwanej w rezultacie stosowania opcji GLE/PIB i SOF/VEL w populacji pacjentów zakażonych GT4 HCV, potrzeba podania trzeciego z dostępnych schematów pangenotypowych, zawierającego poza SOF/VEL również inhibitor proteazy woksylaprewiru (VOX), wydaje się ograniczona; stanowi ona opcję ratunkową dla pacjentów, u których wcześniejsza terapia z użyciem DAA, również inhibitora NS5A, była nieskuteczna [34].

PODSUMOWANIE

Wysoka skuteczność i bardzo dobry profil bezpieczeństwa, zarówno schematów swoistych genotypowo, jak i opcji pangenotypowych stosowanych aktualnie w terapii chorych zakażonych genotypem 4 HCV, sprawiły, że przestali oni być trudną do leczenia populacją, jaką byli w dobie terapii IFN.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorki nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO

- Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2015; 61(1): 77-87.
- Kamal SM, Nasser IA. Hepatitis C Genotype 4: What We Know and What We Don't yet Know. *Hepatology* 2008; 47: 1371-1383.
- Alberti A, Lacoïn L, Morais E, et al. Literature review of the distribution of hepatitis C virus genotypes across Europe. *J Med Virol* 2016; 88(12): 2157-2169.
- Flisiak R, Pogorzelska J, Berak H, et al. Prevalence of HCV genotypes in Poland - the EpiTer study. *Clin Exp Hepatol* 2016; 2(4): 144-148.
- Abdo AA, Lee SS. Management of hepatitis C virus genotype 4. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19(11): 1233-9.
- Marcellin P, Cheinquer H, Curescu M, et al. High sustained virologic response rates in rapid virologic response patients in the large real-world PROPHESYS cohort confirm results from randomized clinical trials. *Hepatology* 2012; 56(6): 2039-50.
- Kozielewicz D, Grabińska A, Madej G, et al. Efficacy and safety of pegylated interferon α and ribavirin in patients mono-infected with HCV genotype 4. *Przegl Gastroenterol* 2018; 13(1): 22-29.
- Khattab M, Eslam M, Sharwae MA, et al. Insulin resistance predicts rapid virologic response to peginterferon/ribavirin combination therapy in hepatitis C genotype 4 patients. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(9): 1970-7.
- Roulot D, Bourcier V, Grando V, et al. Epidemiological characteristics and response to peginterferon plus ribavirin treatment of hepatitis C virus genotype 4 infection. *J Viral Hepat* 2007; 14(7): 460-7.
- El Raziky M, Fathalah WF, El-Akel WA, et al. The Effect of Peginterferon Alpha-2a vs. Peginterferon Alpha-2b in Treatment of Naïve Chronic HCV Genotype-4 Patients: A Single Centre Egyptian Study. *Hepat Mon* 2013; 13(5): e10069.
- Kamal SM, El Kamary SS, Shardell MD, et al. Pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in patients with genotype 4 chronic hepatitis C: The role of rapid and early virologic response. *Hepatology* 2007; 46(6): 1732-40.
- Ferenci P, Laferl H, Scherzer TM, et al. Peginterferon alfa-2a/ribavirin for 48 or 72 weeks in hepatitis C genotypes 1 and 4 patients with slow virologic response. *Gastroenterology* 2010; 138(2): 503-12, 512.e1.
- Moreno C, Hezode C, Marcellin P, et al. Efficacy and safety of simeprevir with PegIFN/ribavirin in naïve or experienced patients infected with chronic HCV genotype 4. *J Hepatol* 2015; 62(5): 1047-55.
- Hézode C, Alric L, Brown A, et al. Randomized controlled trial of the NS5A inhibitor daclatasvir plus pegylated interferon and ribavirin for HCV genotype-4 (COMMAND-4). *Antivir Ther* 2015; 21(3): 195-205.
- Jensen D, Sherman KE, Hézode C, et al. Daclatasvir and asunaprevir plus peginterferon alfa and ribavirin in HCV genotype 1 or 4 non-responders. *J Hepatol* 2015; 63(1): 30-7.
- Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013; 368(20): 1878-87.
- Elsharkawy A, Fouad R, El Akel W, et al. Sofosbuvir-based treatment regimens: real life results of 14 409 chronic HCV genotype 4 patients in Egypt. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45(5): 681-687.
- Ruane PJ, Ain D, Stryker R, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for the treatment of chronic genotype 4 hepatitis C virus infection in patients of Egyptian ancestry. *J Hepatol* 2015; 62(5): 1040-6.
- Shiha G, Esmat G, Hassany M, et al. Ledipasvir/sofosbuvir with or without ribavirin for 8 or 12 weeks for the treatment of HCV genotype 4 infection: results from a randomised phase III study in Egypt. *Gut* 2019; 68(4): 721-728.
- Ioannou GN, Beste LA, Chang MF, 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(3): 457-471.e5.
- Crespo J, Calleja JL, Fernández I, et al. Spanish Group for the Study of the Use of Direct-acting Drugs Hepatitis C Collaborating Group. Real-World Effectiveness and Safety of Oral Combination Antiviral Therapy for Hepatitis C Virus Genotype 4 Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15(6): 945-949.e1.
- Asselah T, Hézode C, Qaish RB, et al. Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir plus ribavirin in adults with hepatitis C virus genotype 4 infection and cirrhosis (AGATE-I): a multicentre, phase 3, randomised open-label trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1(1): 25-35.
- Waked I, Shiha G, Qaish RB, et al. Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir plus ribavirin for chronic hepatitis C virus genotype 4 infection in Egyptian patients with or without compensated cirrhosis (AGATE-II): a multicentre, phase 3, partly randomised open-label trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1(1): 36-44.
- Asselah T, Reesink H, Gerstoft J, et al. Efficacy of elbasvir and grazoprevir in participants with hepatitis C virus genotype 4 infection: A pooled analysis. *Liver Int* 2018; 38(9): 1583-1591.
- 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(3): 163-169.
- Asselah T, Kowdley KV, Zadeikis N, et al. Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 2, 4, 5, or 6 Infection Without Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16(3): 417-426.
- Forns X, Lee SS, Valdes J, et al. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infec-

- tion in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2017; 17(10): 1062-1068.
28. 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(3): 441-449.
 29. Gane E, Lawitz E, Pugatch D, et al. Glecaprevir and Pibrentasvir in Patients with HCV and Severe Renal Impairment. *N Engl J Med* 2017; 377(15): 1448-1455.
 30. Lampertico P, Carrión JA, Curry M, et al. Real-world effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir for the treatment of patients with chronic HCV infection: A meta-analysis. *J Hepatol* 2020; 72(6): 1112-1121.
 31. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, et al. ASTRAL-4 Investigators. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *N Engl J Med* 2015; 373(27): 2618-28.
 32. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, et al. ASTRAL-1 Investigators. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med* 2015; 373(27): 2599-607.
 33. Mangia A, Milligan S, Khalili M, et al. Global real-world evidence of sofosbuvir/velpatasvir as simple, effective HCV treatment: Analysis of 5552 patients from 12 cohorts. *Liver Int* 2020; 40(8): 1841-1852.
 34. 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(22): 2134-2146.

PRACA POGLĄDOWA

Przewlekłe zapalenie wątroby typu C jako choroba metaboliczna

Chronic hepatitis C virus infection as a metabolic disease

Paweł Rajewski^{1,2}, Karolina Dulęba-Góra¹,
Justyna Kwiatkowska¹

¹ Oddział Internistyczno-Zakaźny, Wojewódzki Szpital
Obserwacyjno-Zakaźny, Bydgoszcz

² Wyższa Szkoła Nauk o Zdrowiu, Bydgoszcz

ADRES DO KORESPONDENCJI: dr n. med. Paweł Rajewski, e-mail: rajson@wp.pl

STRESZCZENIE

Przewlekłe zapalenie wątroby związane z zakażeniem wirusem typu C (*hepatitis C virus* – HCV) jest jedną z głównych przyczyn przewlekłych chorób wątroby na świecie i jedną z najczęstszych przyczyn marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego (*hepato-cellular carcinoma* – HCC). Powoduje pogorszenie jakości i długości życia chorych. Badania z ostatnich lat wykazały, że u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C obserwuje się częstsze występowanie różnych zaburzeń metabolicznych w porównaniu z populacją osób zdrowych. Zauważalny wpływ zakażenia HCV na rozwój otyłości, insulinooporności, zaburzeń w gospodarce węglowodanowej, zaburzeń lipidowych czy stłuszczenia wątroby sprawił, że zaburzenia metaboliczne w przebiegu zakażenia HCV nazywane są przez niektórych autorów zespołem metaboliczno-wirusowym, a stłuszczenie wątroby opisywane jest jako postać narządowa zespołu metabolicznego. Przewlekłe zapalenie wątroby typu C jest również udowodnionym czynnikiem ryzyka występowania cukrzycy. Dlatego wprowadzenie badań przesiewowych, wczesne wykrywanie i leczenie pacjentów zakażonych wirusem HCV może się przyczynić nie tylko do zmniejszenia u nich występowania zaburzeń metabolicznych, w tym cukrzycy, ale może także zmniejszyć ryzyko pojawienia się chorób sercowo-naczyniowych. W artykule przedstawiono i omówiono etiopatogenezę najczęściej występujących zaburzeń metabolicznych związanych z zakażeniem HCV.

SŁOWA KLUCZOWE: HCV, insulinooporność, cukrzyca, otyłość, stłuszczenie wątroby

ABSTRACT

Chronic hepatitis C virus is one of the main reasons for chronic liver diseases in the world and one of the most often occurring reasons of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC) contributing to the decrease of life quality and longevity. The recent years studies have proved that hepatitis C infection contributes also to the development of various metabolic disorders when compared with the population of healthy persons. A noticeable influence of HCV on the development of obesity, insulin resistance, carbohydrate disturbances and lipid disturbances and hepatic steatosis resulted in the fact that metabolic disturbances in the course of the infection are named metabolic and virus syndrome by some authors, whereas hepatic steatosis is described as an organ form of metabolic syndrome. HCV is also an established risk factor for diabetes. Therefore, the introduction of screening tests, early detection and treatment of HCV-infected patients may contribute to the reduction of the occurrence of metabolic disorders, including diabetes mellitus, and thus reduce the cardiovascular risk. The article presents and discusses the etiopathogenesis of the most common metabolic disorders associated with HCV infection.

KEY WORDS: hepatitis C virus, insulin resistance, diabetes, obesity, hepatic steatosis

WPROWADZENIE

Przewlekłe zapalenie wątroby związane z zakażeniem wirusem typu C (*hepatitis C virus* – HCV) jest jedną z głównych przyczyn przewlekłych chorób wątroby na świecie i jedną z najczęstszych przyczyn marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego (*hepatocellular carcinoma* – HCC). Powoduje pogorszenie jakości i długości życia chorych. Szacuje się, że na świecie żyje 71 mln osób z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C (0,5–2,3% populacji). W Polsce odsetek osób z dodatnimi przeciwciałami anti-HCV wynosi około 1% populacji, a z potwierdzonym zakażeniem 0,6%, jednakże dane te mogą być niedoszacowane z uwagi na brak programów profilaktycznych i przesiewowych.

Zagrożenie związane z HCV wynika z dużego rozprzestrzeniania się wirusa w populacji, wieloletniego skąpoobjawowego lub bezobjawowego przebiegu zakażenia, niskiej wykrywalności, braku szczepień ochronnych i zaniedbań w jednostkach ochrony zdrowia, gdzie najczęściej dochodzi do zakażenia. Z uwagi na ten mało charakterystyczny przebieg choroby nazywana ona bywa „wirusową bombą zegarową”, gdyż w porę niezdiagnozowana prowadzi do poważnych następstw związanych z progresją włóknienia, rozwojem marskości wątroby czy raka wątrobowokomórkowego. [1-4]. Zakażenie HCV może być również przyczyną tak zwanych manifestacji pozawątrobowych, w tym zaburzeń metabolicznych – stłuszczenia wątroby, insulinooporności, stanu przedcukrzycowego, cukrzycy, zaburzeń lipidowych czy otyłości [5-7]. Zaburzenia metaboliczne u pacjentów zakażonych HCV mogą prowadzić z kolei nie tylko do progresji choroby, szybszego rozwoju marskości wątroby, raka wątrobowokomórkowego, gorszej odpowiedzi na leczenie przeciwwirusowe, ale także mogą zwiększać ryzyko występowania chorób sercowo-naczyniowych [8-11].

ROLA WĄTROBY W METABOLIZMIE WĘGLOWODANÓW

Wątroba bierze udział w utrzymywaniu prawidłowego stężenia glukozy w surowicy krwi. Dzieje się to dzięki następującym procesom przebiegającym w hepatocytach: glikogenolizie, glikogenezie, glikolizie oraz glukoneogenezie. W przypadku niskich wartości glikemii lub niedoboru glukozy w organizmie, wątroba syntetyzuje glukozę w procesach glukoneogenezy i glikogenolizy. Natomiast w przypadku hiperglikemii czy

nadmiaru glukozy w pożywieniu wątroba magazynuje glukozę pod postacią glikogenu oraz pod postacią trójglicerydów – w narządach i tkance tłuszczowej. Wątroba jest również głównym miejscem degradacji insuliny. Stężenie insuliny we krwi napływającej do wątroby przez krążenie wrotne jest znacznie wyższe od stężenia w krążeniu systemowym i insulina ulega w większości wychwytowi już przy pierwszym przejściu przez wątrobę. Na powierzchni hepatocytów łączy się z receptorami insulinowymi [12]. Wykazano, że w zależności od stopnia uszkodzenia wątroby (hepatocytów), dochodzi do rozwoju oporności na insulinę i związanych z tym różnych zaburzeń w gospodarce węglowodanowej organizmu. Upośledzenie funkcji wątroby w 50% przypadków, a w przypadku marskości w 80% przypadków, prowadzi do rozwoju nietolerancji glukozy, zaś w 10% przyczynia się do rozwoju cukrzycy.

Zaburzenia węglowodanowe występują u tych chorych nawet przy podwyższonym poziomie insuliny w surowicy, co świadczy o insulinooporności. Rozwój insulinooporności w chorobach wątroby jest spowodowany ubytkiem jej czynnego mięszu i związanym z nim obniżeniem zdolności do metabolizowania glukozy. U pacjentów z marskością wątroby defekt metabolizmu glukozy wynika także z receptorowych uszkodzeń hepatocytów. Ubytek czynnego mięszu upośledza również metabolizm hormonów podwyższających stężenie glukozy we krwi, będących antagonistami dla insuliny – glukagonu czy hormonu wzrostu [12,13]. Innym zaburzeniem w gospodarce węglowodanowej występującym u pacjentów z chorobami wątroby jest hipoglikemia. Obserwuje się ją u osób ze znaczną niewydolnością wątroby, np. schyłkową marskością lub ostrym piorunującym zapaleniem wątroby. Dochodzi wówczas do rozległego uszkodzenia czynnego mięszu wątroby. Powoduje to zmniejszenie wątrobowych magazynów glukozy, upośledzenie reakcji na glukagon i zmniejszenie zdolności syntetyzowania glikogenu przez utracone i zniszczone hepatocyty [14].

ROLA WĄTROBY W METABOLIZMIE LIPIDÓW

Wątroba bierze czynny udział w gospodarce lipidowej. W cytoplazmie hepatocytów dochodzi do biosyntezy i przemiany kwasów tłuszczowych w trójglicerydy, estryfikacji z cholesterolem i wbudowywania ich w fosfolipidy lub powstawania ciał ketonowych w procesie utleniania. Większość kwasów tłuszczo-

wych ulega w wątrobie przekształceniu w lipoproteiny. Zaburzenia funkcji wątroby prowadzą zazwyczaj do obniżenia stężenia cholesterolu całkowitego w surowicy krwi pacjentów, z wyjątkiem chorób przebiegających z cholestazą czy alkoholowych zapaleń wątroby – gdzie obserwuje się wzrost stężenia lipidów [12].

STŁUSZCZENIE WĄTROBY W PRZEBIEGU ZAKAŻENIA HCV

Stłuszczenie wątroby u pacjentów z HCV występuje ponad 2,5-krotnie częściej niż u osób zdrowych. Szacuje się, że występuje ono u 40–86% chorych. Tak duża różnica procentowa w występowaniu stłuszczenia wątroby u pacjentów zakażonych HCV wynika zapewne z ich miejsca zamieszkania, stosowanej diety i innych czynników prowadzących do stłuszczenia wątroby, np. cukrzycy czy otyłości [16,17].

Stłuszczenie wątroby u osób zakażonych wirusem HCV występuje również częściej w porównaniu z pacjentami z innymi przewlekłymi zapaleniami wątroby, np. wirusowym zapaleniem wątroby typu B (WZW B) czy z autoimmunologicznymi chorobami wątroby [18-19]. O istotnej korelacji stłuszczenia wątroby z zakażeniem HCV, świadczy fakt, że przed wykryciem HCV, nasilenie stłuszczenia ocenionego w biopsji wątroby, było wyznacznikiem zapalenia wątroby nie-A i nie-B [20].

Potwierdzono, że zaburzenia metaboliczne występujące u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C mają złożony mechanizm. Stłuszczenie wątroby i rozwój insulinooporności jest z jednej strony związane z częstszym rozwojem otyłości w tej grupie pacjentów, zwłaszcza zakażonych genotypem HCV 1 lub 4 – tak zwane stłuszczenie metaboliczne – a z drugiej, z wtórnym do nadmiernej masy ciała oraz z tak zwanym stłuszczeniem wirusowym, obserwowanym u pacjentów zakażonych genotypem 3 [21]. Wykazano również, że stłuszczenie u pacjentów z genotypem 3 koreluje ściśle z wielkością wirerii. Stłuszczenie wątroby u pacjentów zakażonych genotypem 3 występuje w ponad 74% przypadków, a w innych genotypach obserwowane jest u około 50% chorych [22-23]. Stłuszczenie wirusowe jest w dużej mierze oparte na cytoplazmatycznym mechanizmie oddziaływania samego HCV, a ekspresja białek rdzeniowych HCV koreluje z nasileniem stłuszczenia wątroby. Dochodzi do hamowania tworzenia lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (*very low-density lipoprotein* – VLDL) i ich uwal-

niania z hepatocytów, z jednoczesną ich akumulacją śródkomórkową i akumulacją trójglicerydów (TG) (co jest następstwem zmian w błonach mitochondrialnych), hamowaniem oksydacji lipidów i mikrosomalnego białka transportującego TG (*microsomal triglyceride transfer protein* – MTTP), warunkującego transport TG, apolipoproteiny B i apolipoproteiny 100 [24-26]. Białka rdzeniowe w genotypie 3 HCV zwiększają również ekspresję syntezy kwasów tłuszczowych (*fatty acid synthase* – FAS), kluczowego enzymu biorącego udział w syntezie lipidów [27].

Stłuszczenie metaboliczne wynika natomiast z upośledzonej sekrecji, degradacji i nasilonej syntezy lipidów w hepatocytach. Proces stłuszczenia wątroby u pacjentów zakażonych HCV może być dodatkowo potęgowany przez otyłość, cukrzycę, hiperlipidemię, alkohol czy niektóre leki – czynniki warunkujące rozwój stłuszczeniowej choroby wątroby. W ocenie histopatologicznej biopsji wątroby pacjentów z HCV, stłuszczenie średnio nasilone stwierdza się głównie u zakażonych genotypem 3, w pozostałych genotypach obserwuje się zwykle stłuszczenie łagodne, dotyczące mniej niż 30% komórek [28]. W zakażeniu HCV stłuszczenie występuje częściej ogniskowo, odczyn zapalno-martwiczny i włóknienie zlokalizowane są w strefie wrotnej, ciałek Mallory'ego jest mniej niż w przypadku niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby.

Obecność stłuszczenia w wątrobie zmniejsza skuteczność działania interferonu α , przyspiesza progresję włóknienia i rozwój raka wątrobowokomórkowego [29,30]. W niektórych badaniach wykazano, że zmniejszenie masy ciała i wzrost aktywności fizycznej mogą wpływać na obniżenie aktywności biochemicznej, a nawet histologicznej choroby u pacjentów z HCV, co dodatkowo może potwierdzać metaboliczne aspekty zakażenia [31,32].

ZABURZENIA WĘGLOWODANOWE W ZAKAŻENIU HCV

Dane epidemiologiczne wykazują również na związek zakażenia HCV z rozwojem zaburzeń w gospodarce węglowodanowej – stanu przedcukrzycowego (nieprawidłowa glikemia na czczo, nietolerancja glukozy) i cukrzycy. Szacuje się, że częstość występowania zaburzeń węglowodanowych u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C jest 4–10 razy wyższa niż w populacji ludzi zdrowych i występuje u 14–30% chorych [33-35]. W badaniu populacyjnym Third Natio-

nal Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) cukrzyca występowała 3-krotnie częściej u pacjentów po 40. roku życia zakażonych HCV w porównaniu z populacją ludzi zdrowych. Natomiast pacjenci z czynnikami ryzyka chorowali na cukrzycę aż 11-krotnie częściej [36-38]. W innym badaniu Cusiro i wsp. obserwowali występowanie cukrzycy 4 razy częściej u pacjentów z zakażeniem HCV w stosunku do populacji ludzi zdrowych. W badanej grupie u ponad 40% stwierdzono nieprawidłową tolerancję glukozy (11,7% w populacji ogólnej), a u 17% cukrzycę (4,9% w populacji ogólnej) [39]. Na podstawie wieloletnich obserwacji wykazano, że czynnikami ryzyka rozwoju cukrzycy u pacjentów z HCV są:

- starszy wiek,
- genotyp 3 HCV,
- znacznie nasilone włóknienie lub marskość wątroby,
- dodatni wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy,
- przeszczepienie nerek lub wątroby [40-42].

Obecność cukrzycy niezależnie wiązała się ze stężeniem γ -glutamylotranspeptydazy (GGTP), nasileniem włóknienia, stłuszczeniem wątroby i podwyższonymi wartościami trójglicerydów [43,44]. Wykazano również, że bardziej użyteczną formą rozpoznawania cukrzycy i zaburzeń węglowodanowych u pacjentów z HCV jest wykonanie doustnego testu obciążenia glukozą (75 g), niż samo oznaczanie glikemii na czczo, co może potwierdzać wspomniany mechanizm insulinooporności w tej grupie chorych. W badaniach Lecube i wsp. cukrzyca występowała u 18% pacjentów z HCV, a nieprawidłowa tolerancja glukozy u 30%, pomimo stwierdzanej wcześniej prawidłowej glikemii w badaniu na czczo [45].

Cukrzyca u pacjentów zakażonych HCV stanowi czynnik ryzyka progresji włóknienia, wystąpienia raka wątrobowokomórkowego oraz skłonności do encefalopatii wątrobowej i jej cięższego przebiegu [46,47]. Wzrost ryzyka rozwoju cukrzycy jest także związany z zaburzeniem wydzielania adipocytokiny przez tkankę tłuszczową – wzrostem wydzielania leptyny, rezystyny i zmniejszeniem wydzielania adiponektyny. Cukrzyca powoduje również gorszą odpowiedź na leczenie przeciwwirusowe [48]. Skuteczna terapia zmniejsza insulinooporność i poziom glikemii na czczo, co może sugerować bezpośredni wpływ HCV na rozwój cukrzycy [49-53].

U pacjentów z marskością wątroby w przebiegu zakażenia HCV, oraz z cukrzycą, po przebytych przeszczepieniu wątroby obserwowano ustąpienie cukrzycy w 56% przypadków [54]. Wzrost ryzyka rozwoju cu-

krzycy w zakażeniu HCV związany jest z opornością na insulinę i przewlekłą reakcją zapalną. Powoduje ją zwiększona synteza cytokin prozapalnych – głównie czynnika martwicy nowotworów (*tumor necrosis factor* – TNF- α) i interleukiny 6 (IL-6) [55]. W wyniku insulinooporności dochodzi do wzrostu stężenia insuliny, która nie jest efektywnie wykorzystywana przez tkanki, wtórnej hiperinsulinemii, a w następstwie do wzrostu stężenia glukozy w surowicy krwi i rozwoju zaburzeń węglowodanowych. Insulinooporność wzmacnia również lipolizę tkanki tłuszczowej i dostępność wolnych kwasów tłuszczowych, prowadząc do stłuszczenia wątroby [56]. Zjawisko oporności na insulinę dotyczy zakażeń wszystkimi genotypami HCV, jednakże w przypadku genotypu 3 jest ona najsilniej wyrażona i współistnieje z niższą wartością wskaźnika HOMA (*homeostatic model assessment*) [57].

Rozwój insulinooporności jest również związany z bezpośrednim wpływem wirusa na szlak sygnałowy insuliny [58,59]. W zakażeniach genotypem 3 HCV, białka wirusa mogą wpływać bezpośrednio na wewnątrzwątrobowy sygnał insulinowy przez zmniejszenie ekspresji peroksyzomalnego aktywowanego proliferacji receptora α (PPAR α). Receptor ten kontroluje ekspresję genów mitochondrialnej palmitylotransferazy – 1 karnityny (CPT-1), która ogranicza mitochondrialną betaoksydację odpowiedzialną za katabolizm kwasów tłuszczowych i oksydazę acetylo-CoA (AOX) [60]. Jednym z mechanizmów insulinooporności u pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby jest nabyta oporność na hormon wzrostu (*growth hormone* – GH), co spowodowane jest zwiększeniem stężenia cytokin prozapalnych, głównie TNF- α . Nabyta oporność na GH powoduje w konsekwencji obniżenie stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (*insulin-like growth factor-1* – IGF-1) i kompensacyjny wzrost GH, nasilając wtórnie insulinooporność [61]. Insulinooporność przez zwiększony napływ wolnych kwasów tłuszczowych (*free fatty acids* – FFA) do wątroby, hipertrójglicerydemię i hiperinsulinemię nasila stłuszczenie i włóknienie wątroby [62].

W badaniach z ostatnich lat wykazano, że w patomechanizmie powstawania insulinooporności u pacjentów z HCV ważną rolę odgrywa zmniejszenie fosforylacji substratu insulinowego 1 (*insulin receptor substrate-1* – IRS-1) i kinazy B (*protein kinase B* – PKB/Akt) [63-67]. Ponadto HCV wpływa na szlak sygnałowy insuliny. Powodują to białka regulatorowe SOCS-3 (*suppressor of cytokines signalling proteins*), które są pobudzane bezpośrednio przez białka rdzeniowe wirusa

HCV i prowadzą do degradacji IRS-1 oraz IRS-2, hamując przekazywanie sygnału w szlaku sygnałowym insuliny [68]. Przewlekły stan zapalny występujący w przebiegu zakażenia HCV wiąże się także ze zwiększeniem ekspresji białek SOCS-1 (*suppressor of cytokine signaling 1*) i SOCS-3 (*suppressor of cytokine signaling 3*) w wątrobie, co wpływa na zmniejszoną odpowiedź na leczenie przeciwwirusowe [69,70]. SOCS-3 pobudza także ekspresję białka wiążącego sekwencję odpowiedzi na sterole 1c (*sterol regulatory element binding protein 1c* – SREBP-1c), związanego z metabolizmem kwasów tłuszczowych w wątrobie, i prowadzi do jej stłuszczenia. U zakażonych genotypem 3 HCV białka rdzeniowe nasilają degradację IRS-1 przez wspomniane wcześniej zmniejszenie syntezy receptorów aktywowanych proliferatorami peroksysomów typu γ (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma* – PPAR- γ) i pobudzenie syntezy białka regulatorowego SOCS-7. Insulinooporność jest także związana ze zwiększeniem stężenia cytokin prozapalnych – TNF- α , IL-6 – oraz zmniejszeniem stężenia adiponektyny [71]. Obecność insulinooporności w metabolicznym stłuszczeniu wątroby jest współzależna z jego nasileniem i wydaje się niekorzystnym czynnikiem warunkującym progresję włóknienia [72].

STAN ZAPALNY W ZAKAŻENIU HCV A ROZWÓJ ZABURZEŃ METABOLICZNYCH

Obecnie dyskutuje się, jaką rolę w rozwoju stanu zapalnego pełnią ceramidy powstające z syntezy długołańcuchowych, nasyconych kwasów tłuszczowych. Następstwem stanu zapalnego jest apoptoza adipocytów, mobilizacja makrofagów, powstanie nacieków zapalnych, uwalnianie wolnych rodników tlenowych, TNF- α , FFA, PAI-3 (*plasminogen activator inhibitor-3*), które biorą udział w rozwoju stłuszczenia wątroby, insulinooporności i otyłości. TNF- α zaburza postreceptorowe szlaki dla insuliny, blokuje łączenie receptora insulinowego z IRS-1, hamuje aktywność fosfatydyloinozytolu 3 (*phosphatidylinositol-3-kinase* – PIK-3) oraz zaburza syntezę glikogenu, tłuszczów i białek. Z kolei IL-6 zmniejsza autofosforylację receptorów insulinowych i fosforylację IRS-1 i -2 [73]. Stres oksydacyjny odgrywa również rolę w powstawaniu zaburzeń metabolicznych u pacjentów z HCV. Może powodować rozwój insulinooporności, aktywując kinazę białkową JNK (*c-JUN N-terminal kinase*) i prowadząc do degradacji IRS.

ZABURZENIA LIPIDOWE W ZAKAŻENIU HCV

U większości pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C stwierdza się obniżenie cholesterolu całkowitego, frakcji LDL (*low-density lipoprotein*) i HDL (*high-density lipoprotein*). Zaburzenie metabolizmu lipidów spowodowane infekcją HCV jest przyczyną uszkodzenia struktur błonowych, co ułatwia prawdopodobnie replikację wirusa i jego rozprzestrzenianie się w tkance wątrobowej. Mogą to potwierdzić badania z zastosowaniem statyn, które wpływając na metabolizm lipidów, hamowały jednocześnie replikację wirusa HCV [74].

OTYŁOŚĆ I ZABURZENIA WYDZIELANIA ADIPOCYTOKIN W ZAKAŻENIU HCV

Zwiększenie masy ciała i rozwój otyłości to kolejne zaburzenie metaboliczne obserwowane u chorych z HCV i występuje u 17–38% z nich [75]. Cytokiny wytwarzane przez tkankę tłuszczową u pacjentów otyłych, również zmieniają swoją aktywność w zależności od genotypu HCV. Adiponektyna zapobiega gromadzeniu się tłuszczu przez inne tkanki, działa przeciwmiażdżycowo. U pacjentów z genotypem 3 HCV jej poziom jest obniżony, co powoduje zwiększenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych w osoczu i ich wtórny wychwyt przez hepatocyty oraz nasilenie stłuszczenia wątroby [76]. Zwiększa się przy tym stężenie rezystyny i leptyny, która indukuje insulinooporność i zaburzenia lipidowe [77-79].

PODSUMOWANIE

Przewlekłe zapalenie wątroby typu C stanowi w dalszym ciągu poważny problem dla współczesnej medycyny. Z jednej strony, powodem jest zbyt późne rozpoznanie zakażenia z uwagi na jego wieloletni bezobjawowy charakter, z drugiej – wzrasta ryzyko rozwoju poważnych powikłań związanych z progresją zakażenia. Przyczyniają się również do tego objawy pozawątrobowe zakażenia HCV, do których należą między innymi prezentowane w tym artykule zaburzenia metaboliczne [80-85].

Rozwój stłuszczenia wątroby, otyłość, insulinooporność i związana z tym cukrzyca oraz zaburzenia lipidowe przyczyniają się do progresji włóknienia, szybszego rozwoju marskości wątroby i raka wątro-

bowokomórkowego, ale również gorszej odpowiedzi na leczenie przeciwwirusowe związane z powstawaniem mutacji (*resistance associate mutations* – RAS) wirusa [9].

Zaburzenia metaboliczne występujące w przebiegu przewlekłego zapalenia wątroby związanego z zakażeniem wirusem typu C są charakterystyczne dla tak zwanego zespołu metabolicznego, czyli zbioru czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, które występując razem, znacząco potęgują to ryzyko. Dlatego w ostatnich latach zakażenie HCV traktuje się jako metaboliczną chorobę wątroby, stanowiącą również czynnik ryzyka miażdżycy oraz chorób serca i naczyń – choroby wieńcowej, udaru mózgu, czy chorób naczyń obwodowych [84,86]. Stąd u wszystkich osób zakażonych HCV należy zwrócić uwagę na obecność ewentualnych zaburzeń metabolicznych i przeprowadzać systematycznie okresowe badania kontrolne – szczególnie w grupie chorych z innymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych lub po przebytym zawale serca czy udarze mózgu.

Szybkie rozpoznanie przewlekłego zapalenia wątroby typu C i włączenie leków działających bezpośrednio przeciwwirusowo zmniejsza nasilenie zaburzeń metabolicznych, w szczególności incydentów insulinooporności i cukrzycy. Dlatego tak ważne jest zarówno wykonywanie badań przesiewowych w kierunku obecności przeciwciał anti-HCV u wszystkich pacjentów z już rozpoznanymi zaburzeniami w gospodarce węglowodanowej, jak również w populacji ogólnej. Tak, aby rozwinąć szeroko pojętą profilaktykę zaburzeń metabolicznych, w tym cukrzycy, jak i chorób sercowo-naczyniowych [86,87].

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Zaltron S, Spinetti A, Biasi L, Baiguera C, Castelli F. Chronic HCV infection: epidemiological and clinical relevance. *BMV Infect Dis* 2012; 12 (suppl 2): S2.
- Ascione A, Tartaglione MT, Di Costanzo G. Natural history of chronic hepatitis C virus infection. *Digestive and Liver Disease* 2007; 39 (suppl.1): 4-7.
- Negro F, Alberti A. The global burden of hepatitis C virus infection. *Liver Int.* 2011; 31(suppl.2): 1-3.
- Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 107-115.
- Kuntz E, Kuntz HD. *Hepatology. Principle and Practice*, Springer, 2005; 583.
- Sene D, Limal N, Cacoub P. Hepatitis C virus-associated extrahepatic manifestation: a review. *Metab Brain Dis* 2004; 19: 357-381.
- Sterling TK, Barlow S. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus. *Curr. Gastroenterol Rep* 2006; 8: 53-59.
- D'Souza R, Sabin CA, Foster GR. Insulin resistance plays a significant role in liver fibrosis in chronic hepatitis C and in the response to antiviral therapy. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1509-1515.
- Mariantonietta Di S, et al. Resistance associated mutations in HCV patients failing DAA Treatment. *New Microbiol* 2021; 44(1): 12-18.
- Petta S, Torres D, Fazio G, et al. Carotid atherosclerosis and chronic hepatitis C: a prospective study of risk associations. *Hepatology* 2012; 55(5): 1317-1323.
- Sasso FC, et al. Impact of direct acting antivirals (DAAs) on cardiovascular events in HCV cohort with pre-diabetes. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2021; 31 (8): 2345-2353.
- Stone BG, Van Thiel DH. Diabetes mellitus and the liver. *Semin Liver Dis* 1985; 5: 8-28.
- Zein NN, Abdulkarim AS, Wiesner RH, et al. Prevalence of diabetes mellitus in patients with end-stage liver cirrhosis due to hepatitis C, alcohol, or cholestatic disease. *J Hepatol* 2000; 32: 209-217.
- Bedair Dewidar et al. Metabolic Liver disease in diabetes – From mechanisms to clinical trials. *Metabolism* 2020; 111S: 154299.
- Loguercio C, De Girolamo V, de Sio I, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in an area of southern Italy: main clinical, histological, and pathophysiological aspects. *J Hepatol.* 2001; 35(5): 568-74.
- Loguercio C, De Girolamo V, de Sio I, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in an area of southern Italy: main clinical, histological, and pathophysiological aspects. *J Hepatol* 2001; 35(5): 568-74.
- Ohata K, Hamasaki K, Toriyama K, et al. Hepatic steatosis in a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Cancer* 2003; 97: 3036-3043.
- Czaja AJ, Carpenter HA. Sensitivity, specificity and predictability of biopsy interpretations in chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1993; 105: 1824-31.
- Bach N, Thung SN, Schafner F. The histological features of chronic hepatitis C and autoimmune chronic hepatitis: a comparative analysis. *Hepatology* 1992; 15: 572-77.
- Gerber MA, Krawczynski K, Alter MJ, et al. Histopathology of community acquired chronic hepatitis C. The sentinel counties chronic non-A, non-B hepatitis study team. *Mod Pathol* 1992; 5: 483-86.
- Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, et al. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology* 2011; 33(6): 1358-64.
- Björnsson E, Angulo P. Hepatitis C and steatosis. *Arch Med Res* 2007; 38(6): 621-7.
- Abid K, Paziienza V, de Gottardi A, et al. An in vitro model of hepatitis C virus genotype 3a- associated triglycerides accumulation. *J Hepatol* 2005; 42(5): 744-51.

24. Perlemuter G, Davit-Spraul A, Cosson C, et al. Increase in liver antioxidant enzyme activities in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2005; 25(5): 946-53.
25. Fujie H, Yotsuyanagi H, Moriya K, et al. Steatosis and intrahepatic hepatitis C virus in chronic hepatitis. *J Med Virol* 1999; 59(2): 141-5.
26. Petit JM, Benichou M, Duvillard L, et al. Hepatitis C virus-associated hypobetalipoproteinemia in correlated with plasma viral load, steatosis and liver fibrosis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1150-1154.
27. Blonsky JJ, Harrison SA. Review article: nonalcoholic fatty liver disease and hepatitis C virus – partners in crime. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27(10): 855-65.
28. Loria A, Loria A, Adinolfi LE, et al. Hepatitis C and steatosis: a reappraisal. *J Viral Hepat* 2006; 13(2): 73-80.
29. Takuma Y, Nouno K, Makino Y, et al. Hepatic steatosis correlates with the postoperative recurrence of hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2007; 27(5): 620-6.
30. Poyndard T, Ratzin V, McHutchison J, et al. Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38(1): 75-85.
31. Hickman IJ, Clouston AD, Macdonald GA, et al. Effect of weight reduction on liver histology and biochemistry in patients with chronic hepatitis C. *Gut* 2002; 51: 89-94.
32. Hickman IJ, Jonsson JR, Prins JB, et al. Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life. *Gut* 2004; 53: 413-19.
33. Sene D, Limal N, Cacoub P. Hepatitis C virus-associated extrahepatic manifestation: a review. *Metab Brain Dis* 2004; 19: 357-381.
34. Sterling TK, Barlow S. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus. *Curr Gastroenterol Rep* 2006; 8: 53-59.
35. Vigani AG, Macedo-de-Oliveira A, Pavan MH, Pedro MN, Goncalves Jr FL. Hepatitis C virus infection, cryoglobulinemia and peripheral neuropathy: a case report. *Braz J Med Biol Res* 2005; 38: 1729-734.
36. Zein CO, Levy C, Basu A, Zein NN. Chronic hepatitis C and type II diabetes mellitus: a prospective cross-sectional study. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 48-55.
37. Mehta S, Brancati F, Sulkowski M, Strathdee S, Szklo M, Thomas D. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med* 2000; 133: 592-599.
38. Mehta S, Brancati F, Strathdee S, et al. Hepatitis C virus infection and incident type 2 diabetes. *Hepatology* 2003; 38: 50-56.
39. Custro N, Csarrocchio A, Ganci A, et al. Hepatitis C virus infection-related type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2005; 22: 340-343.
40. Noto H, Raskin P. Hepatitis C infection and diabetes. *J Diab Complic* 2006; 35: 279-283.
41. Petit JM, Bour JB, Galland-Jps C, et al. Risk factors for diabetes mellitus and early insulin resistance in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001; 35: 279-283.
42. Mason AL, Lau JY, Hoang N, et al. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1999; 29: 329-333.
43. Konrad T, Zeuzem S, Vicini P, et al. Evaluation of factors controlling glucose tolerance in patients with HCV infection before and after 4 months therapy with interferon alfa. *Rur J Clin Invest* 2000; 30: 111-121.
44. Maeno T, Okumura A, Ishikawa T, et al. Mechanisms of increased insulin resistance in non-cirrhotic patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 1358-1363.
45. Lecube A, Hernandez C, Genesca J, Simo R. Proinflammatory cytokines, insulin resistance, and insulin secretion in chronic hepatitis C patients: a case-control study. *Diabetes Care* 2006; 29: 1096-1101.
46. Tazawa J, Maeda M, Nakagawa M, et al. Diabetes mellitus may be associated with hepatocarcinogenesis in patients with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 710-715.
47. Sigal SH, Stanca CM, Kontorinis N, Bodian C, Ryan E. Diabetes mellitus is associated with hepatic encephalopathy in patients with HCV cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1490-1496.
48. D'Souza R, Sabin CA, Foster GR. Insulin resistance plays a significant role in liver fibrosis in chronic hepatitis C and in the response to antiviral therapy. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1509-1515.
49. Romero-Gomez M, Fernandez-Rodriguez CM, Andrade RJ, et al. Effect of sustained virological response to treatment on the incidence of abnormal glucose values in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2008; 48: 721-7.
50. Romero-Gomez M, Del Mar Viloria M, Andrade RJ, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2005; 128: 636-41.
51. Poustchi H, Negro F, Hui J, et al. Insulin resistance and response therapy in patients infected with chronic hepatitis C virus genotypes 2 and 3. *J Hepatol* 2008; 48: 38-34.
52. Kawaguchi Y, Mizuta T, Oza N, et al. Eradication of hepatitis C virus by infection improves whole-body insulin resistance and hyperinsulinaemia in patients with chronic hepatitis C. *Liver Int* 2009; 29: 871-7.
53. Kawaguchi T, Ide T, Taniguchi E, et al. Clearance of HCV improves insulin resistance, beta-cell function, and hepatic expression of insulin receptor substrate 1 and 2. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 570-6.
54. Steinmuller TH, Stockmann M, Bechstein WO, Settmacher U, Jonas S, Neuhaus P. Liver transplantation and diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000; 108: 401-405.
55. Knobler H, Zhornitsky T, Sandler A, et al. Tumor necrosis factor alpha induced insulin resistance may mediate the hepatitis C virus – diabetes association. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2751-2756.
56. Chitturi S, George J. Interaction of iron, insulin resistance, and nonalcoholic steatohepatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2003; 5(91): 18-25.
57. Hui JM, Hench J, Farrell GC, et al. Genotype specific mechanisms for hepatic steatosis in chronic hepatitis C infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 873-881.
58. Hui JM, Sud A, Farrell GC, et al. Insulin resistance in association with chronic hepatitis C virus infection and fibrosis progression. *Gastroenterology* 2003; 125: 1695-704.
59. Harrison SA. Correlation between insulin resistance and hepatitis C viral load. *Hepatology* 2006; 43: 1168-9.
60. Tsutsumi T, Suzuki T, Shimoike T. Interaction of hepatitis C virus core protein with retinoid X receptor alpha modulates its transcriptional activity. *Hepatology* 2002; 35: 937-46.

61. Picardi A, Gentilucci UV, Zardi EM, et al. TNF-alpha and growth hormone resistance in patients with chronic liver disease. *J Interferon Cytokine Res* 2003; 23: 229-235.
62. D'Souza R, Sabin CA, Foster GR. Insulin resistance plays a significant role in liver fibrosis in chronic hepatitis C and in the response to antiviral therapy. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(7): 1509-15.
63. Aytug S, Reich D, Sapiro LE, et al. Impaired IRS-1/P13-kinase signaling in patients with HCV: a mechanism for increased prevalence of type 2 diabetes. *Hepatology* 2003; 38: 1384-92.
64. Bernsmeier C, Duong FH, Christen V, et al. Virus induced overexpression of protein phosphatase 2A inhibits insulin signalling in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2008; 49: 429-40.
65. Duong FH, Christen V, Filipowicz M, Heim MH. S-Adenosylmethionine and betaine correct hepatitis C virus induced inhibition of interferon signaling in vitro. *Hepatology* 2006; 43: 796-806.
66. Duong FH, Filipowicz M, Tripodi M, et al. Hepatitis C virus inhibits interferon signaling through up-regulation of protein phosphatase 2A. *Gastroenterology* 2004; 126: 263-77.
67. Christen V, Treves S, Duong FH, et al. Activation of endoplasmic reticulum stress response by hepatitis viruses up-regulates protein phosphatase 2A. *Hepatology* 2007; 46: 558-65.
68. Kwaguchi T, Nagao Y, Tanaka K, et al. Causal relationship between hepatitis C virus core and development of type 2 diabetes mellitus in hepatitis C virus hyperendemic area: a pilot study. *Int J Mol Med* 2005; 16: 109-114.
69. Persico M, Capasso M, Persico E, et al. Suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3) expression and hepatitis C virus – related chronic hepatitis: insulin resistance and response to antiviral therapy. *Hepatology* 2007; 55: 529-35.
70. Ueki K, Kondo T, Kahn CR. Suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS-1 and SOCS-3) cause insulin resistance through inhibition of tyrosine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins by discrete mechanisms. *Mol Cell Biol* 2004; 24: 5434-46.
71. Durante-Mangoni E, Zampino R, Marrone A, et al. Hepatic steatosis and insulin resistance are associated with serum imbalance of adiponectin/tumor necrosis factor-alpha in chronic hepatitis C patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1349-57.
72. Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, et al. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology* 2001; 33 (6): 1358-64.
73. Klover PK, Zimmers TA, Koniaris LG, et al. Chronic exposure to interleukin-6 causes hepatic insulin resistance in mice. *Diabetes* 2003; 52: 2784-9.
74. Kapadia SB, Chisari FV. Hepatitis C virus RNA replication is regulated by host geranylgeranylation and fatty acids. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 2561-2566.
75. Hu KQ, Kyulo NL, Esrailian E, et al. Overweight and obesity, hepatic steatosis, and progression of chronic hepatitis C: a retrospective study on a large cohort of patients in the United States. *J Hepatol* 2004; 40(1): 147-54.
76. Negro F. Mechanisms and significance of liver steatosis in hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2006; 12(42): 6756-65.
77. Jiang LL, Li L, Hong XF, Li YM, Zhang BL. Patients with nonalcoholic fatty liver disease display increased serum resistin levels and decreased adiponectin levels. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21(6): 662-6. doi: 10.1097/MEG.0b013e328317f4b5.
78. Bertolani C, Sancho-Bru P, Failli P, Bataller R, Aleffi S, De-Franco R, Mazzinghi B, Romagnani P, Milani S, Gines P, Colmenero J, Parola M, Gelmini S, Tarquini R, Laffi G, Pinzani M, Marra F. Resistin as an intrahepatic cytokine: overexpression during chronic injury and induction of proinflammatory actions in hepatic stellate cells. *Am J Pathol* 2006; 169: 2042-2053.
79. Cua IH, Hui JM, Bandara P, et al. Insulin resistance and liver injury in hepatitis C is not associated with virus-specific changes in adipocytokines. *Hepatology* 2007; 46: 66-73.
80. Laurans L, Miroshniczenko I, Wawrzynowicz-Syczewska M. Zaburzenia metaboliczne u chorych przewlekłe zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C. *Gastroenterol Pol* 2009; 16(4): 315-322.
81. Hui JM, Kench J, Farrell GC, et al. Genotype-specific mechanisms for hepatic steatosis in chronic hepatitis C infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17 (8): 873-81.
82. Monto A, Alosno J, Watson JJ, et al. Steatosis in chronic hepatitis C: relative contributions of obesity, diabetes mellitus, and alcohol. *Hepatology* 2002; 36(3): 729-36.
83. Clard PJ, Thompson AJ, Vock DM et al. Hepatitis C virus selectively perturbs the distal cholesterol synthesis pathway in a genotype-specific manner. *Hepatology* 2012; 56(1): 49-56.
84. Butt AA, Xiaqiang W, Budoff M, Le AFD, Kuller LH, Justice AC. Hepatitis C virus infection and risk of coronary disease. *Clin Infect Dis* 2009; 49(2): 225-232.
85. Bedair D, et al. Metabolic Liver disease in diabetes – From mechanisms to clinical trials. *Metabolism* 2020; 111S: 154299.
86. Adinolfi LE, et al. Impact of hepatitis C virus clearance by direct-acting antiviral treatment on the incidence of major cardiovascular events: a prospective multicenter study. *Atherosclerosis* 2020; 296: 40-47.
87. Adinolfi LE, et al. Reduced incidence of type 2 diabetes in patients with chronic hepatitis C virus infection cleared by direct-acting antiviral therapy: A prospective study. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2021; 22(12): 2408-2416.

PRACA POGLĄDOWA

Nowe spojrzenie na zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C przez pryzmat badania stomatologicznego

New perspective on hepatitis C virus infection in the light of dental examination

Joanna Gałuszka-Garnuszek¹,
Dorota Zarębska-Michaluk²

¹ Wydział Humanistyczny, Uniwersytet Jana
Kochanowskiego, Kielce

² Klinika Chorób Zakaźnych, Uniwersytet Jana
Kochanowskiego, Kielce

ADRES DO KORESPONDENCJI: dr n. med. Joanna Gałuszka-Garnuszek, e-mail: jogaga@o2.pl

STRESZCZENIE

Wirus zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV) został wykryty w 1989 roku. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization – WHO) liczba osób aktywnie zakażonych HCV na świecie sięga obecnie 58 milionów, a zaledwie 20% z nich ma świadomość choroby. W ciągu ostatnich kilku lat dokonała się rewolucja w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C (PZWC) i obecnie w terapii zakażeń HCV dostępne są bezpieczne schematy bezinterferonowe, oparte na lekach o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (*direct acting antivirals* – DAA), których skuteczność przekracza 95%. Rejestracja opcji bezinterferonowych dała nadzieję na realizację planu WHO zakładającego eliminację HCV jako zagrożenia zdrowia publicznego do 2030 roku. Jednym z warunków niezbędnych do osiągnięcia tego celu jest rozpoznanie choroby u pacjentów nieświadomych zakażenia. Celem niniejszej publikacji jest zwrócenie uwagi na objawy pozawątrobowe, z jakimi pacjent przewlekle zakażony HCV może się zwrócić do lekarza stomatologa.

SŁOWA KLUCZOWE: HCV, przewlekłe zapalenie wątroby typu C, manifestacje pozawątrobowe, liszaj płaski, kserostomia, choroba przyzębia

ABSTRACT

Hepatitis C virus (HCV) was identified in 1989. According to the most recent estimates of World Health Organization (WHO) chronic HCV infection is a global health issue affecting approximately 58 million individuals all over the world, of whom only 20% are aware of the disease. The standard of care for hepatitis C was changing rapidly in the last few years. Very safe interferon-free regimens containing direct acting antivirals (DAA) are now available for the treatment of chronic hepatitis C with efficacy exceeding 95%. The registration of interferon-free options gave hope for the implementation of the WHO plan to eliminate HCV as a public health threat by 2030. One of the necessary conditions for achieving this goal is the diagnosis of the disease in patients unaware of HCV infection. The aim of the current publication is to draw attention to extrahepatic symptoms with which a patient chronically infected with HCV may refer to a dentist.

KEY WORDS: HCV, chronic hepatitis C, extrahepatic manifestations, lichen planus, xerostomy, periodontal disease

WPROWADZENIE

Wirus zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV) został zidentyfikowany w 1989 roku. W klasyfikacji wirusologicznej należy do rodzaju *Hepacivirus* i rodziny *Flaviviridae*. Materiał genetyczny HCV stanowi jednoniciowy kwas rybonukleinowy o dodatniej polarności, zlokalizowany w nukleokapsydzie, na zewnątrz którego znajduje się otoczek, zawierająca białka powierzchniowe oraz lipidy. Genom HCV zbudowany jest z około 9500–9600 nukleotydów i aż w 30% składa się z sekwencji wysoce zmiennych. Ta duża niejednorodność genetyczna odpowiada za występowanie wielu typów, podtypów i pseudogatunków HCV. Wyróżnia się 7 podstawowych odmian wirusa, zwanych genotypami (GT), oznaczonych cyframi 1–7, a w ich obrębie ponad 50 podtypów oznaczonych kolejno literami alfabetu łacińskiego. Poszczególne genotypy wirusa różnią się pomiędzy sobą rozmieszczeniem geograficznym, wpływem na naturalny przebieg choroby, a także odpowiedzią na leczenie przeciwwirusowe. Na świecie dominują zakażenia GT1, drugim co do częstości występowania jest GT3; w Polsce najbardziej rozpowszechniony jest GT1b [1]. Zróżnicowanie genetyczne HCV powoduje, że mimo wielu lat badań, nadal nie dysponujemy szczepionką profilaktyczną.

Zakażenie HCV przenosi się drogą krwiopochodną – poprzez bezpośredni kontakt z krwią osoby zakażonej lub pośrednio, przez kontakt z narzędziami zanieczyszczonymi krwią chorego (procedury medyczne: operacje, endoskopie, zabiegi stomatologiczne, dializy, i niemedyczne: tatuowanie, kolczykowanie, dożylnie stosowanie narkotyków); ryzyko zakażenia odmatczynego wynosi około 5%, dla drogi seksualnej jest niższe niż 1%. W przypadku transfuzji krwi i innych procedur medycznych ryzyko transmisji dotyczy zdarzeń mających miejsce przed 1992 rokiem, bowiem wtedy do powszechnego użytku weszły testy wykrywające przeciwciała anty-HCV.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (PZWC) przebiega najczęściej bezobjawowo lub z mało charakterystycznymi objawami, takimi jak osłabienie, zmęczenie, dyskomfort w jamie brzusznej, stąd często wykrywane jest przypadkowo. Od wielu lat stanowi bardzo istotny problem zdrowotny w skali świata; według danych WHO liczba aktywnie zakażonych sięga obecnie 58 milionów ludzi, a spośród nich prawie 400 tysięcy rocznie umiera w konsekwencji najcięższych powikłań choroby, czyli marskości i raka

wątrobowokomórkowego [2]. Według danych Polskiej Grupy Ekspertów (PGE) HCV liczba osób zakażonych w Polsce sięga 150 000, a zaledwie 20% z nich ma świadomość choroby. Diagnostyka opiera się na badaniach serologicznych wykrywających przeciwciała anty-HCV, których obecność świadczy o kontakcie z wirusem, ale nie jest dowodem na trwające zakażenie. Potwierdzeniem aktywnego zakażenia HCV jest dopiero wykrycie materiału genetycznego wirusa we krwi badaniem reakcji polimerazy łańcuchowej (*polymerase chain reaction* – PCR).

TERAPIA PRZECIWWIRUSOWA ZAKAŻENIA HCV

Do niedawna w terapii PZWC dysponowaliśmy schematami zawierającymi interferon (IFN) w formie iniekcji podskórnych; u typowego polskiego pacjenta leczenie trwało 48 tygodni, a skuteczność wynosiła około 50%. W 2013 roku zarejestrowano pierwszy doustny lek z grupy związków blokujących bezpośrednio enzymy cyklu życiowego wirusa (DAA). Wprowadzenie schematów bezinterferonowych zawierających te nowe leki zapoczątkowało rewolucję w terapii PZWC, znacznie skracając czas trwania leczenia (u większości chorych wynosi on obecnie 8 lub 12 tygodni, wyjątkowo 24 tygodnie) i znakomicie podnosząc jego skuteczność – do ponad 95%. Rewelacyjna skuteczność i bardzo dobry profil bezpieczeństwa umożliwiły leczenie przyczynowe wielu chorym, u których do tej pory nie można było włączyć terapii zawierającej IFN z powodu przeciwwskazań i obaw o działania niepożądane. Dotyczy to pacjentów ze współistniejącymi chorobami neurologicznymi, psychicznymi, chorobami z autoagresji, ciężkimi schorzeniami układu krążenia, oddechowego i nerek, a także pacjentów z bardzo zaawansowaną chorobą wątroby w stadium marskości.

PERSPEKTYWY OSIĄGNIĘCIA CELU WHO

Według szacunków PGE HCV prowadzonych przed pandemią choroby koronawirusowej 2019 (COVID-19) Polska miała szansę na osiągnięciu założonego przez WHO celu eliminacji HCV jako zagrożenia zdrowia publicznego do 2030 roku pod warunkiem wprowadzenia powszechnego programu przesiewowego i objęcia terapią przeciwwirusową kilkunastu tysięcy chorych rocznie. Niezbędnym tego warunkiem jest zdiagnozowanie zakażenia u pacjentów, którzy

nie są świadomi choroby. Mimo że oznaczenie przeciwciał anti-HCV nie mieści się w pakiecie badań wykonywanych w Podstawowej Opiece Zdrowotnej (POZ), wydaje się, że dużą rolę w wykrywaniu choroby mogą pełnić lekarze rodzinni, zachęcając do testowania pacjentów będących pod ich opieką. Oczekuje się również czujności diagnostycznej ze strony innych lekarzy specjalistów, bowiem chorobowość związana z przewlekłym zakażeniem HCV ma szerszy wymiar niż tylko wątrobowy – ze względu na pozawątrobowe manifestacje PZWC dotyczące różnych układów i narządów.

MANIFESTACJE POZAWĄTROBOWE ZAKAŻENIA HCV

U podłoża manifestacji pozawątrobowych leży zarówno mechanizm pośredni, czyli limfotropizm wirusa, złożone interakcje z układem odpornościowym gospodarza oraz zdolność do wyzwalania reakcji autoimmunologicznych, jak i bezpośredni – związany z możliwością namnażania się HCV w komórkach i tkankach innych niż wątroba. Pierwszym zespołem pozawątrobowym, na jaki zwrócono uwagę w kontekście związku patogenetycznego z zakażeniem HCV była krioglobulinemia mieszana (*mixed cryoglobulinaemia* – MC), będąca jednocześnie najczęstszą patologią pozawątrobową stwierdzaną w przebiegu PZWC. Do innych manifestacji pozawątrobowych związanych etiologicznie z zakażeniem HCV zalicza się: schorzenia hematologiczne, choroby skóry, nerek, ślinianek, narządu wzroku, tkanki łącznej, układu nerwowego, zaburzenia endokrynologiczne, choroby sercowo-naczyniowe, izolowane reakcje autoimmunologiczne, zaburzenia metaboliczne, a także patologie sfery psychicznej [3]. To sprawia, że pacjent przewlekle zakażony HCV może trafić do gabinetów lekarzy różnych specjalności.

PACJENT ZAKAŻONY HCV U LEKARZA STOMATOLOGA

Jednym ze specjalistów, do jakich może trafić pacjent z zakażeniem HCV, jest lekarz stomatolog. Biorąc pod uwagę fakt, że ze względu na bezpieczeństwo własne oraz pacjentów niezakażonych, konieczne jest przestrzeganie zasad aseptyki i antyseptyki, lekarz stomatolog powinien traktować każdego pacjenta jako potencjalnie zakażonego.

Patologia w obrębie jamy ustnej może dotyczyć błony śluzowej, zębów i przyzębia. Choroby błony ślu-

zowej jamy ustnej stanowią obszerny rozdział stomatologii zachowawczej, mający znaczenie nie tylko dla lekarzy stomatologów, ale i dla lekarzy innych specjalności. Ważnym elementem służącym do poprawnego zdefiniowania stanów patologicznych, zrozumienia ich różnorodności i przebiegu klinicznego jest znajomość morfofunkcjonalnych zmian na błonie śluzowej w przebiegu chorób ogólnoustrojowych.

Błona śluzowa jamy ustnej niejednokrotnie odzwierciedla ogólną kondycję organizmu. Zmiany patologiczne w jej obrębie mogą być jednymi z pierwszych objawów ostrych i przewlekłych chorób dotyczących innych narządów i układów. Lekarz stomatolog może więc być pierwszą osobą, która zwróci uwagę na obecność zmian w jamie ustnej u chorego z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C, niemającego świadomości zakażenia. Pozwoli to na przeprowadzenie odpowiedniej diagnostyki w kierunku zakażenia HCV, a w przypadku rozpoznania choroby, na wdrożenie skutecznej terapii przeciwwirusowej.

Podstawowe kliniczne badanie stomatologiczne wykonywane jest rutynowo w warunkach gabinetu dentystycznego, za pomocą wzroku i dotyku w świetle sztucznym i naturalnym. Szczególną uwagę należy zwrócić na zabarwienie skóry twarzy (zaczerwieniona, prawidłowej barwy, biała) i stopień jej nawilżenia (sucha, prawidłowo nawilżona). Ocena czerwieni wargowej obejmuje jej zabarwienie (żywo czerwone, blade, prawidłowe), stopień wilgotności oraz grubość (obrzęki, zmiany zanikowe). Należy zwrócić uwagę na obecność wykwitów, ze szczególnym uwzględnieniem owrzodzeń, pęcherzyków, pęknięć, strupów i zmian złuszcających, a także ewentualne zmiany w obrębie kącików ust (o charakterze stanu zapalnego oraz zbliżowania po przebytych infekcjach). Badanie błony śluzowej jamy ustnej powinno obejmować ocenę zabarwienia (błada, zaczerwieniona, różowa), gładkości (pomarszczona, gładka, szorstka) i połysku (lśniąca, matowa). Do oceny stopnia nawilżenia błony śluzowej możemy wykorzystać trzystopniową skalę: 1. stopień nawilżenia – prawidłowe nawilżenie błony śluzowej (błona śluzowa gładka, lśniąca, różowa, ślina przezroczysta), 2. stopień nawilżenia – błona śluzowa pozornie nawilżona (przy otwartych ustach po kilku sekundach przestaje być lśniąca i wilgotna, założony wałek ligniny przykleja się do jej powierzchni, widoczna jest niewielka ilość ciągnącej się śliny), 3. stopień nawilżenia – błona śluzowa sucha, pergaminowa, pomarszczona (zauważa się bardzo małą ilość mętnej pienistej wydzieliny) [4,5]. W wyglądzie języka należy zwró-

cić uwagę na jego zabarwienie (żywoczerwone, prawidłowe), obecność lub brak brodawek nitkowatych, bruzdowanie lub wygładzenie powierzchni grzbietowej, barwę i ilość nalotu na powierzchni grzbietowej oraz występowanie zmian typu: nadżerki, blizny, owrzodzenia i zmiany lichenoidalne.

W piśmiennictwie ostatnich lat coraz więcej uwagi zwraca się na powiązania chorób błony śluzowej jamy ustnej z zakażeniem HCV; w przypadku części z nich związek przyczynowo-skutkowy jest definitywnie ustalony, podczas gdy w innych jest prawdopodobny lub postulowany [6,7].

MANIFESTACJE POZAWĄTROBOWE HCV, Z JAKIMI MOŻE SIĘ ZETKNAĆ LEKARZ STOMATOLOG

Kserostomia, czyli zespół suchości błony śluzowej jamy ustnej, będąca wynikiem **limfocytarnego zapalenia ślinianek przypominającego zespół Sjögrena** (*Sjögren-like sialadenitis* – SLS) to pozawątrobowa manifestacja o silnym związku patogenetycznym z HCV [8]. Pierwsza praca opisująca związek pomiędzy zaburzeniami gruczołów ślinowych a przewlekłym zapaleniem wątroby typu C została opublikowana w 1992 roku, kiedy u 57% pacjentów z PZWC stwierdzono charakterystyczne zmiany histologiczne w gruczołach ślinowych [9]. Współwystępowanie limfocytarnego zapalenia ślinianek z PZWC, według doniesień różnych autorów, obserwuje się u 4–57% chorych, a aż u 80% osób zakażonych HCV można wykazać nieprawidłowości w składzie śliny lub łez [10]. Zaburzenia funkcji gruczołów ślinowych połączone ze zmniejszonym wydzielaniem śliny mogą przypominać zmiany obserwowane w klasycznym zespole Sjögrena, jednak mimo podobieństw objawów klinicznych etiologia limfocytarnego zapalenia ślinianek w przebiegu przewlekłego zakażenia HCV jest prawdopodobnie inna, podobnie jak inny jest charakter uszkodzenia gruczołów ślinowych. Znacznie rzadziej stwierdza się przeciwciała przeciwjadrowe skierowane przeciwko antygenom Ro (SS-A) i La (SS-B), których występowanie jest typowe dla klasycznego zespołu Sjögrena, wśród chorych nie obserwuje się dominacji płci żeńskiej, stwierdza się częstszy związek z HLA-DQB1*02 niż HLA-DR3, mniej nasilone zmiany histopatologiczne, limfocytarne nacieki zapalne zlokalizowane są raczej okołonaczyniowo niż okołoprzewodowo, brak destrukcji przewodów ślinowych i przewagę odpowiedzi CD8 nad CD4 [11,12]. W śliniankach wykrywa się obecność RNA

HCV, co sugerowałoby bezpośredni efekt cytotatyczny wirusa, aczkolwiek niektórzy autorzy kwestionują ten typ mechanizmu patogenetycznego powyższej patologii, postulując, że proces zapalny w śliniankach nie jest skierowany przeciwko wirusowi HCV, ale przeciw białkom ślinianki podobnym do białek otoczki wirusa, na zasadzie molekularnej mimikry [13,14]. U HCV-pozytywnych pacjentów ze zdiagnozowanym zespołem Sjögrena znacznie częściej stwierdza się krioglobulinę, najczęstszą manifestację pozawątrobową PZWC o ustalonym silnym związku patogenetycznym z HCV, w porównaniu z pacjentami z zespołem Sjögrena niezakażonymi tym wirusem [15].

Pacjent z suchością jamy ustnej stanowi dla lekarza stomatologa duży problem diagnostyczny i terapeutyczny. W związku ze zmniejszeniem ilości wydzielanej śliny może występować zwiększona podatność na próchnicę zębów, zmiany na błonie śluzowej o charakterze zapalnym oraz choroby przyzębia. Tylko u niewielkich pacjentów można definitywnie ustalić przyczynę istniejącego problemu. Dlatego też najczęściej stosuje się leczenie objawowe, a możliwość skutecznego leczenia przyczynowego istnieje tylko w przypadku polekowej kserostomii [16]. Lekarz stomatolog, obserwując brak efektów terapii stosowanej u chorego z zespołem suchości, powinien rozważyć decyzję o skierowaniu pacjenta na badania w kierunku zakażenia wirusem HCV. Pozwoli to na ustalenie, czy w konkretnym przypadku suchość jamy ustnej jest związana z PZWC; duże prawdopodobieństwo tego skojarzenia występuje, gdy kserostomii towarzyszy zażółcenie błony śluzowej jamy ustnej, krwawienia z dziąseł, współistniejące wybroczyny, zmiany na języku w postaci wygładzenia, zasychająca wysypka w kąciach ust [17]. Ustalenie właściwego rozpoznania i włączenie leczenia przeciwwirusowego mogą wówczas poprawić efekty leczenia stomatologicznego.

Liszaj płaski (*lichen planus* – LP) to przewlekła choroba zapalna obejmująca skórę i błony śluzowe, w tym również śluzówkę jamy ustnej (*oral lichen planus* – OLP). Współistnienie liszaja płaskiego i zakażenia HCV zostało po raz pierwszy opisane przez w 1991 roku, a następnie potwierdzone przez wielu autorów [18]. Liszaj płaski błony śluzowej jamy ustnej najczęściej dotyka dorosłych w średnim wieku obojga płci, z niewielką przewagą kobiet. Zmiany występują zwykle na błonie śluzowej policzków, w tylnej części, niekiedy dochodzą do kąci ust, umieszczone są symetrycznie. Sporadycznie pojawiają się na języku w postaci drzewkowatych zmętnień. Wyróżnia się kilka

podtypów klinicznych (postać siateczkowa, zanikowa, tarczowata i nadżerkowa), a najczęściej obserwowaną formą choroby jest siateczka Wickhama. Są to białe grudki, łączące się w linie, tworzące charakterystyczny obraz przypominający mlecznobiałą siatkę. Rzadziej występuje w postaci nadżerkowej. Nie należy do rzadkości występowanie jednocześnie kilku postaci choroby u jednego pacjenta. W populacji ogólnej rozpoznawanie ustnej postaci liszaja płaskiego wynosi 1–2%, podczas gdy w przewlekłym zakażeniu HCV jest pięciokrotnie wyższe [19]. W patomechanizmie OLP odgrywają rolę indukowane przez HCV zaburzenia autoimmunologiczne z udziałem limfocytów cytotoksycznych, wskazuje się również na możliwość replikacji HCV w komórkach nabłonka jamy ustnej, co może bezpośrednio indukować zmiany na błonie śluzowej [19]. Liszaj płaski jamy ustnej może prowadzić do pogorszenia jakości życia z powodu dolegliwości bólowych pojawiających się w trakcie przyjmowania pokarmów. Ustalenie rozpoznania jest zwykle możliwe na podstawie stwierdzenia typowych zmian w obrębie błony śluzowej jamy ustnej; wykonanie badania histopatologicznego zaleca się w przypadku zmian trudnych diagnostycznie. W różnicowaniu należy uwzględnić: kandydozę leukoplakię, osutkę polekową liszajopodobną, pemfigoid. Liszaj płaski jamy ustnej jest uznawany za stan przedrakowy, w badaniach stwierdzono, że u 1% chorych z LP błony śluzowej jamy ustnej rozwinął się rak kolczystokomórkowy [20]. Udowodniony związek patogenetyczny pomiędzy OLP i HCV uzasadnia konieczność wykonania badania na obecność przeciwciał anti-HCV u pacjentów z rozpoznaniem w trakcie badania stomatologicznego liszajem płaskim błony śluzowej jamy ustnej.

Już w połowie lat 90. XX wieku obserwowano zwiększoną częstość występowania **raka płaskonabłonkowego błony śluzowej jamy ustnej** (*oral squamous cell carcinoma* – OSCC) u chorych przewlekle zakażonych HCV; ryzyko nowotworzenia było niezależne od czynników behawioralnych, takich jak palenie tytoniu czy nadużywanie alkoholu. Marskość wątroby oraz PZWC uznano za niezależny czynnik ryzyka wystąpienia tego nowotworu jamy ustnej [21,22]. O ile ocena związku patogenetycznego OSCC i HCV wymaga dalszych badań, to rozpoznanie przez stomatologa raka płaskonabłonkowego błony śluzowej jamy ustnej jest wskazaniem do skierowania chorego na badanie w kierunku zakażenia HCV.

Choroby przyzębia stanowią istotny problem stomatologiczny ze względu na wieloprzyczynową etio-

patogenezę oraz różnorodny obraz kliniczny. Proces zapalny może się toczyć w obrębie pojedynczych zębów, a także obejmować całe łuki zębowe. Szerokie spektrum objawów zawiera zaczerwienienie, obrzęk i krwawienia z dziąseł, nawet w następstwie niewielkich urazów, utratę napięcia tkanek, patologiczną ruchomość zębów, wydzielinę z kieszonek przyzębnych oraz postępujące zaniki dziąseł. Obnażone korzenie zębowe, często pokryte płytką nazębną oraz złogami kamienia nazębnego, predysponują do wystąpienia próchnicy. Częstość i nasilenie chorób przyzębia oznacza się za pomocą wskaźników periodontopatii. Najczęściej wykorzystuje się wskaźnik periodontologiczny potrzeb leczniczych (Community Periodontal Index of Treatment Needs – CPITN). Użycie CPITN pozwala na wiarygodną ocenę stanu przyzębia, a celem badania jest określenie głębokości szczeliny między zębami a tkankami przyzębia. Ocenę za pomocą CPITN wykonuje się przy użyciu metalowego zgłębnika, na którym znajduje się specjalna podziałka [23]. Istnieje szereg klasyfikacji chorób przyzębia opierających się na objawach klinicznych oraz czynnikach etiologicznych. W związku z tym, że występowanie zmian zapalnych w przyzębiu może być związane z współistniejącymi chorobami ogólnoustrojowymi, w nomenklaturze periodontologicznej spotykamy się z określeniem „zapalenie dziąseł modyfikowane chorobami ogólnymi” (*gingivitis modified by systemic factors*) [23].

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują na częstsze występowanie chorób przyzębia u pacjentów z przewlekłym zakażeniem HCV [24]. Coates i inn. zbadali problemy zdrowia jamy ustnej u 87 osób w wieku 35–44 lat z PZWC, porównując tę grupę z populacją ogólną [25]. Zmiany patologiczne w obrębie jamy ustnej, identyfikowane za pomocą wskaźnika intensywności próchnicy, oceniającego liczbę zębów zepsutych, ubytków i wypełnień (Decayed, Missing, Filled Teeth – DMFT) były trzykrotnie silniej wyrażone u pacjentów zakażonych HCV w zakresie zębów zepsutych i ubytków, przy mniejszej liczbie wypełnień w porównaniu z grupą kontrolną. Ocena stanu przyzębia za pomocą CPITN wykazała zwiększone krwawienie z dziąseł oraz pogłębienie kieszonek dziąsłowych u pacjentów z PZWC [26]. Postuluje się, że zwiększone ryzyko rozwoju chorób przyzębia u chorych z PZWC jest efektem połączenia wielu czynników, takich jak dysfunkcja immunologiczna, przewlekły stan zapalny, insulinooporność, a także braku odpowiedniej opieki stomatologicznej. O ile w przypadku limfocytarnego

zapalenia ślinianek, liszaja płaskiego i raka płaskonabłonkowego jamy ustnej bezpośredni związek z HCV jest udokumentowany, to w świetle dostępnego piśmiennictwa choroby przyzębia wydają się pośrednią konsekwencją przewlekłego zakażenia HCV.

Plan leczenia i opcje rozwiązywania problemów stomatologicznych w grupie pacjentów z PZWC mogą być ograniczone z jednej strony przez niechęć chorych do poszukiwania pomocy stomatologa, a z drugiej przez niechęć dentystów do ich leczenia z powodu nieuzasadnionej obawy o ryzyko transmisji zakażenia HCV. Ponadto, niski poziom higieny jamy ustnej w grupie pacjentów z PZWC w porównaniu z populacją ogólną sprawia, że postępowanie z chorymi przewlekle zakażonymi HCV jest prawdziwym wyzwaniem dla stomatologa [24].

W piśmiennictwie coraz więcej uwagi poświęca się również manifestacjom pozawątrobowym w jamie ustnej, co do których podejrzewa się związek z zakażeniem HCV. Należą do nich takie zmiany patologiczne jak: zapalenie kątów ust i języka, zakażenia wirusem *Herpes simplex*, grzybice jamy ustnej, melonoplakia, zespół Delbanco, plamki Fordyce'a, leukoplakia [27,28]. Nie ma natomiast danych z piśmiennictwa, które mogłyby potwierdzać związek zespołu pieczenia jamy ustnej i przewlekle nawracających aft z infekcją HCV [29].

PODSUMOWANIE

Postęp w leczeniu chorych z PZWC powoduje, że realna stała się szansa na eliminację problemu HCV jako zagrożenia zdrowia publicznego. Aby tego dokonać konieczne jest współdziałanie lekarzy różnych specjalności, w tym stomatologów, w celu zdiagnozowania zakażeń u chorych nieświadomych swojej choroby. Wiedza w zakresie czynników ryzyka i sposobu transmisji zakażenia, a także znajomość pozawątrobowych manifestacji PZWC, z jakimi może się zetknąć lekarz stomatolog, ułatwia osiągnięcie tego celu.

W związku z występowaniem w układzie stomatognatycznym chorób będących pozawątrobowymi manifestacjami zakażenia HCV, bardzo ważne jest, by lekarze stomatolodzy podczas rutynowego badania przeprowadzali wnikliwą ocenę patologii jamy ustnej oraz szczegółową diagnostykę różnicową zmian. Dokładna obserwacja i prawidłowa ocena zmian patologicznych może pozwolić na wczesne rozpoznanie i wdrożenie odpowiedniego leczenia pacjentów za-

każonych HCV, którzy dotychczas nie mieli świadomości choroby.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorki nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol. Hepatol* 2017; 2(3): 161-176.
2. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>. Accessed 15.03.2022.
3. Gill K, Ghazian H, Manch R, Gish R. Hepatitis C virus as a systemic disease: reaching beyond the liver. *Hepatol Int* 2016; 10(3): 415-423.
4. Field EA, Longmann LP, Bucknall R, Kaye SB, Higham S, Edgar WM. The establishment of xerostomia clinic: a prospective study. *Br J Oral Maxillofacial Surg* 1997; 35: 96-103.
5. Jańczuk Z, Ciągło A. Podstawy epidemiologii chorób narządu zucia. Centrum Edukacji Medycznej, Warszawa 1999.
6. Carozzo M. Oral diseases associated with hepatitis C virus infection. Part 1. Sialoadenitis and salivary gland lymphoma. *Oral Dis* 2008; 14: 123-130.
7. Carozzo M. Oral diseases associated with hepatitis C virus infection. Part 2. Lichen planus and other diseases. *Oral Dis* 2008; 14: 217-228.
8. Ramos-Casals M, Loustaud-Ratti V, de Vita S, Zeher M, Bosch JA, Toussierot E, Medina F, Rosas J, Anaya JM, Font J. SS-HCV study group. Sjogren syndrome associated with hepatitis C virus: a multicenter analysis of 137 cases. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84: 81-89.
9. Haddad J, Deny P, Munz-Gotheil C, Ambrosini JC, Trinchet JC, Pateron D, Mal F, Callard P, Beaugrand M. Lymphocytic sialadenitis of Sjogren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. *Lancet* 1992; 339: 321-23.
10. Loustaud-Ratti V, Riche A, Liozon E, Labrousse F, Soria P, Rogez S, Babany G, Delaire L, Denis F, Vidal E. Prevalence and characteristics of Sjogren's syndrome or Sicca syndrome in chronic hepatitis C virus infection: a prospective study. *J Rheumatol* 2001; 28: 2245-2251.
11. Smyth CM, McKiernan SM, Hagan R, Pilkington R, O'Regan M, Lawlor E, Kelleher D. Chronic hepatitis C infection and sicca syndrome: a clear association with HLA DQB1*02. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 493-498.
12. Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, Cervera R, Rosas J, Trejo O, de la Red G, Sanchez-Tapias JM, Font J, Ingelmo M. Hepatitis C virus infection mimicking primary Sjogren syndrome. A clinical and immunologic description of 35 cases. *Medicine* 2001; 80: 1-8.
13. Arrieta JJ, Rodriguez-Inigo E, Ortiz-Movilla N, Bartolome J, Pardo M, Manzarbeitia F, Oliva H, Macias DM, Carreno V. In situ detection of hepatitis C virus RNA in salivary glands. *Am J Pathol* 2001; 158: 259-64.
14. Ohoka S, Tanaka Y, Amako Y, Kohara M, Ishidate K, Watanabe M, Takahashi Y, Sato C. Sialadenitis in patients with

- chronic hepatitis C is not directly related to hepatitis C virus. *Hepatol Res* 2003; 27: 23-29.
15. Verbaan H, Carlson J, Eriksson S, Larsson A, Liedholm R, Manthorpe R, Tabery H, Widell A, Lindgren S. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C infection and the inter-relationship between primary Sjögren's syndrome and hepatitis C in Swedish patients. *J Intern Med* 1999; 245: 127-132.
 16. Golla K, Epstein JB, Cabay RJ. Liver disease: current perspectives on medical and dental management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 98: 516-521.
 17. Panov WE, Krastewa A. Oral health in patients with liver diseases. *J IMAB* 2011; 17: 140-142.
 18. Lodi G, Pellicano R, Carrozzo M. Hepatitis C virus infection and lichen planus: a systematic review with meta-analysis. *Oral Dis* 2010; 16(7): 601-612.
 19. Bigby M. The relationship between lichen planus and hepatitis C clarified. *Arch Dermatol* 2009; 145: 1048-1050.
 20. Carrozzo M, Thorpe R. Oral lichen planus: a review. *Minerva Stomatol.* 2009; 58:519-537.
 21. Hagan J, Nobles J, Wold C, Fazekas-May M, Gilbert J, Friedlander PL. Outcome analysis of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck and hepatitis C virus. *Laryngoscope* 2005; 115: 1882-1886.
 22. Sorensen HT, Friis S, Olsen JH, Thulstrup AM, Møllemlær L, Linet M, Trichopoulos D, Vilstrup H, Olsen J. Risk of liver and other types of cancer in patients with cirrhosis: a nationwide cohort study in Denmark. *Hepatology* 1998; 28: 921-925.
 23. Jańczuk Z. Zapobieganie i leczenie chorób przyzębia. *Bibl Stom* 1992; 6: 41-50.
 24. Han P, Sun D, Yang J. Interaction between periodontitis and liver diseases. *Biomed Rep* 2016; 5(3): 267-276.
 25. Coates EA, Brennan D, Logan RM, Goss AN, Scopacasa B, Spencer AJ, Gorkic E. Hepatitis C Infection and associated oral health problems. *Australian Dental Journal* 2000; 45(2): 108-114.
 26. Henderson L, Muir M, Mills PR, Spence E, Fox R, McCruden EA, Bagg J. Oral Health of patients with hepatitis C virus infection: a pilot study. *Oral Dis* 2001; 7(5): 271-275.
 27. Grossmann Sde M, Teixeira R, de Aguiar MC, de Moura MD, do Carmo MA. Oral Mucosal Conditions in Chronic Hepatitis C Brazilian Patients: A Cross Study. *J Public Health Dent* 2009; 69(3): 168-175.
 28. Olczak-Kowalczyk D, Pawłowska J, Kowalczyk W. Oral health status in children with chronic liver disease. *J Stoma* 2011; 64: 760-74.
 29. Cho GS, Han MW, Lee B, Roh JL, Choi SH, Cho KJ, Nam SY, Kim SY. Zinc deficiency may cause of burning mouth syndrome as zinc replacement therapy has therapeutic effects. *J Oral Pathol Med* 2010; 39: 722-727.

PRACA POGLĄDOWA

Skuteczność leczenia pozawątrobowych manifestacji HCV w odniesieniu do problemu zakażenia utajonego

Extrahepatic manifestations of HCV infection – efficacy of treatment in relation to the occult HCV infection

Angelika Rucińska¹, Anna Wróblewska²,
Marcin Renke¹, Katarzyna Sikorska^{3,4}

¹ Klinika Chorób Zawodowych, Metabolicznych i Wewnętrznych. Instytut Medycyny Morskiej i Tropikalnej. Wydział Nauk o Zdrowiu, Gdański Uniwersytet Medyczny

² Zakład Fotobiologii i Diagnostyki Molekularnej, Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii Uniwersytetu Gdańskiego i Gdański Uniwersytet Medyczny

³ Klinika Chorób Tropikalnych i Pasożytniczych. Instytut Medycyny Morskiej i Tropikalnej. Wydział Nauk o Zdrowiu, Gdański Uniwersytet Medyczny

⁴ Zakład Medycyny Tropikalnej i Epidemiologii. Instytut Medycyny Morskiej i Tropikalnej. Wydział Nauk o Zdrowiu, Gdański Uniwersytet Medyczny

ADRES DO KORESPONDENCJI: dr hab. n. med. Katarzyna Sikorska, e-mail: katarzyna.sikorska@gumed.edu.pl

STRESZCZENIE

Przewlekłe zakażenie wirusem C zapalenia wątroby (*hepatitis C virus* – HCV) prowadzi do rozwoju powikłań wątrobowych wynikających z hepatotropizmu wirusa, powoduje też mnogie powikłania pozawątrobowe, powiązane z limfotropizmem i onkogennym potencjałem wirusa, działaniem immunomodulującym oraz wywoływaniem w organizmie przewlekłego procesu zapalnego. Ukryte zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (*occult hepatitis C virus infection* – OCI) jest definiowane jako przetrwała obecność niewielkich ilości HCV-RNA występująca u pacjentów po osiągnięciu SVR, z wiremią w surowicy niewykrywalną przy użyciu standardowych i powszechnie dostępnych metod diagnostycznych. Małe ilości HCV-RNA są wykrywalne w hepatocytach i PBMC z użyciem ultraczułych metod diagnostycznych. Przetrwałe zakażenie HCV może odpowiadać za ciągłą stymulację układu odpornościowego gospodarza prowadząc do progresji powikłań wątrobowych jak i pozawątrobowych zakażenia. Terapia DAA wiąże się z dużą skutecznością w eradykacji HCV i mniejszą w zakresie remisji powikłań pozawątrobowych. Ustalenie rzeczywistego klinicznego znaczenia ukrytego zakażenia HCV i jego wpływu na rozwój powikłań pozawątrobowych wymaga dalszych badań z udziałem większych grup pacjentów, a przede wszystkim ujednolicenia metodologii badań.

SŁOWA KLUCZOWE: detekcja HCV-RNA, manifestacja pozawątrobowa, limfotropizm, utajone zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C, wirusowa uporczywość

ABSTRACT

Chronic hepatitis C virus (HCV) infection results in the development of liver disease due to hepatotropism of the virus, it also causes numerous extrahepatic manifestations related to lymphotropism and oncogenic potential of the virus, immunomodulating effects and induction of chronic inflammation. Occult hepatitis C virus infection (OCI) is defined as the persistent presence of small amounts of HCV-RNA in patients after achieving SVR, with serum viremia undetectable using standard and commonly available diagnostic methods. Small amounts of HCV-RNA are detectable in hepatocytes and PBMCs using ultrasensitive diagnostic methods. Persistent HCV infection may be responsible for the continued stimulation of the host's immune system leading to the progression of both hepatic and extrahepatic complications. DAA therapy is associated with high efficacy in HCV eradication and lower in remission of extrahepatic com-

plications. Establishing the actual clinical significance of occult HCV infection and its impact on the development of extrahepatic complications requires further studies involving larger groups of patients, and above all, the unification of research methodology.

KEY WORDS: HCV-RNA detection, extrahepatic manifestation, lymphotropism, occult hepatitis C infection, viral persistence

WPROWADZENIE

Przewlekłe zakażenie wirusem C zapalenia wątroby (*hepatitis C virus* – HCV) wciąż stanowi problem zdrowia publicznego, a wskazany w 2016 roku przez Światową Organizację Zdrowia (World Health Organization – WHO) cel, jakim miała być całkowita eradykacja wirusa przed 2030 rokiem, nie wydaje się możliwy do osiągnięcia [1]. Pomimo ogromnego postępu w leczeniu przeciwwirusowym, jaki dokonał się dzięki wprowadzeniu do użycia leków o bezpośredniej aktywności przeciwwirusowej (*directly-acting antivirals* – DAA), utrudnieniem w eliminacji HCV w skali globalnej jest niesatysfakcjonująca skala badań przesiewowych oraz w dalszym ciągu słaby dostęp do najnowszych terapii w niektórych krajach. WHO szacuje liczbę zakażonych HCV na świecie na 58 mln, w tym odsetek zdiagnozowanych zakażeń to około 21% [2]. Kolejną przeszkodą na drodze eliminacji choroby jest brak szczepionki, której opracowanie i zastosowanie umożliwiłoby kontrolę zakażenia HCV, szczególnie w populacjach wysokiego ryzyka transmisji wirusa i narażonych na reinfekcje po skutecznym leczeniu [3].

HCV wykazuje szeroką predylekcję tkankową, dzięki czemu zakażenie może skutkować wieloma powikłaniami o lokalizacji wątrobowej i pozawątrobowej. Różnorodny obraz kliniczny i zajęcie wielu tkanek i narządów składające się na manifestacje pozawątrobowe sprawiają, że przewlekłe zakażenie HCV można analizować w kategorii chorób układowych [4].

Wysoka, 95% skuteczność terapii z użyciem DAA, definiowana jako trwała odpowiedź wirusologiczna (*sustained virologic response* – SVR), i wynikająca z tego udowodniona poprawa rokowania w złożonej chorobowości związanej z HCV, nie niwelują wszystkich problemów związanych z powikłaniami pozawątrobowymi, szczególnie w wieloletniej obserwacji zakażenia HCV. Opisano bowiem przypadki chorych, u których dochodziło do nawrotu manifestacji pozawątrobowych zakażenia HCV pomimo osiągnięcia statusu osoby wyleczonej [5–8]. W tej sytuacji znaczenia nabiera analiza skuteczności leczenia przeciwwiru-

sowego w kontekście ukrytego zakażenia HCV (*occult hepatitis C infection* – OCI) i jego możliwych klinicznych następstw [9,10].

EPIDEMIOLOGIA ZAKAŻENIA HCV

Liczba zakażonych HCV na całym świecie różni się pomiędzy poszczególnymi krajami. W Polsce u około 0,6–2,1% osób wykrywane są przeciwciała anti-HCV, ale jedynie u 31% z seropozytywnych pacjentów potwierdzono obecność HCV-RNA [11]. Rocznie na świecie przybywa 1,5 milionów nowo zakażonych osób, z czego u większości (70%) rozwija się zakażenie przewlekłe [12]. W przebiegu przewlekłego zapalenia wątroby typu C 74% pacjentów prezentuje co najmniej jedną pozawątrobową manifestację zakażenia [13].

LECZENIE ZAKAŻENIA HCV

Od 2015 roku terapia zakażenia HCV bazuje na lekach o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA) które wykazują wysoką skuteczność eradykacji HCV przy korzystnym profilu bezpieczeństwa. Terapie te charakteryzują się dużo mniejszą częstością ciężkich działań niepożądanych niż leczenie oparte na stosowanym wcześniej interferonie i mogą być stosowane niezależnie od stadium marskości wątroby oraz obecności chorób współistniejących.

Około 95% pacjentów leczonych z użyciem DAA uzyskuje SVR definiowaną jako niewykrywalny w surowicy HCV-RNA lub HCVcAg (antygen rdzeniowy) po 12 lub 24 tygodniach od zakończenia leczenia [14]. Pacjenci ze stwierdzoną marskością wątroby, poddani leczeniu przeciwwirusowemu, niezależnie od uzyskania SVR, powinni jednak podlegać ścisłemu monitorowaniu wobec ryzyka dekompensacji choroby podstawowej i badaniom przesiewowym w kierunku raka wątrobowokomórkowego (*hepato-cellular carcinoma* – HCC) [15].

Badania prospektywne opisujące zastosowanie terapii z użyciem DAA ukazały znaczne korzyści, w postaci

zmniejszenia u leczonych nimi pacjentów zakażonych przewlekle HCV, całkowitej śmiertelności, zarówno z przyczyn wątrobowych, jak i pozawątrobowych [16].

Skuteczność eradykacji HCV po zastosowaniu terapii DAA pozostaje przedmiotem prospektywnych analiz. Najczęściej jako przyczyny niepowodzenia terapii podawane są rozpoznanie marskości wątroby, wcześniejsze niepowodzenie leczenia, wysokość wirēmii, zaawansowany wiek, niezadowalająca adherencja, a także polimorfizmy w sekwencji HCV-RNA [17]. Nie bez znaczenia w ocenie pełnej odpowiedzi wirusologicznej i klinicznej pozostaje wyjściowa sprawność układu immunologicznego osoby zakażonej [18]. Podnosi się znaczenie polimorfizmów DNA w regionie kodującym cytokinę CXCL10 [19] lub interleukinę 28 [20,21] związanych z odpowiedzią immunologiczną gospodarza i aktywnością przewlekłego procesu zapalnego w zakażeniu HCV [18].

Pacjenci zakażeni HCV i z objawami jego pozawątrobowej manifestacji prezentują wysoki odsetek remisji klinicznej po leczeniu DAA. Niemniej, jak już wspomniano, u części z nich dochodzić może do nawrotu objawów po przejściowej poprawie klinicznej (obserwacje głównie chorych z zapaleniem naczyń) [6,22-28].

POZAWĄTROBOWE MANIFESTACJE ZAKAŻENIA HCV

Naturalny przebieg zakażenia to proces wieloletni. Często zostaje ono wykryte przypadkowo lub dopiero w momencie pojawienia się zmian narządowych. Zakażenie HCV prowadzi do rozwoju powikłań wątrobowych wynikających z hepatotropizmu wirusa, ale powoduje też mnogie powikłania pozawątrobowe, wynikające z limfotropizmu i onkogennego potencjału wirusa, działania immunomodulującego oraz wywoływania w organizmie przewlekłego procesu zapalnego. Wirus potrafi wnikać do komórek śluzówki przewodu pokarmowego, szpiku kostnego, limfocytów obwodowych – limfocytów T, limfocytów B i monocytów. Tempo jego namnażania różni się w zależności od rodzaju zainfekowanej komórki gospodarza, co ma wpływ na zróżnicowanie obrazu klinicznego, ale też na wystąpienie zjawiska przetrwałego, ukrytego zakażenia [9,17,18,29].

Zidentyfikowane czynniki ryzyka wpływające na rozwój pozawątrobowych komplikacji obejmują: płeć żeńską, zaawansowany wiek i wysoki stopień zwłóknienia wątroby.

Pozawątrobowe powikłania zakażenia HCV, ze względu na ich mnogość i zróżnicowany obraz pogrupowano w zespoły kliniczne – nerkowe, skórne, hematologiczne, neurologiczne i reumatologiczne. Ich ciężkość waha się od łagodnych, takich jak bóle stawów czy zmiany skórne, po zagrażające życiu w postaci układowych zapaleń naczyń czy chorób rozrostowych [30]. Potwierdzono także wpływ przewlekłego zakażenia HCV na rozwój i progresję chorób układu krążenia, metabolicznych i neurologicznych [4].

LIMFOTROPIZM

Na szczególną uwagę zasługuje limfotropizm wirusa. Zdolność do namnażania HCV w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej (*peripheral blood mononuclear cells* – PBMC) prowadzi do rozwoju takich powikłań jak kriglobulinemia mieszana czy chłoniak B-komórkowy.

Warianty limfotropowe wirusa HCV różnią się od wariantów hepatotropowych m.in. sekwencją miejsca wiązania rybosomu (*internal ribosome entry site* – IRES) – silnie konserwowanej struktury w HCV-RNA odpowiedzialnej za inicjację translacji wirusowej poliproteiny. Polimorfizmy IRES wpływają na tempo replikacji wirusa. Przykładowo IRES obecne w HCV-RNA występującym w osoczu wykazywały większą wydajność translacji niż IRES wariantów obecnych w limfocytach B [31].

Replikacja wirusa w limfocytach krwi obwodowej ma istotny wpływ na całkowitą wirėmię w osoczu – większość wariantów HCV w osoczu (68%) było także obecnych w limfocytach, podczas gdy tylko 40% wariantów HCV z osocza pochodziło z wątroby. Niektóre doniesienia wskazują na to, iż zakażone monocyty/makrofagi mogą również przenosić wirusa do układu nerwowego, gdzie HCV jest zdolny replikować się w komórkach mikrogleju [32].

AUTOIMMUNIZACJA

Zakażenie HCV stymuluje odpowiedź Th17 komórkową, co ma wpływ na rozwój i przebieg wielu chorób z kręgu autoimmunizacyjnych. Także przewlekła stymulacja limfocytów B prowadzi do nadmiernej sekrecji immunoglobulin, tworzących patologiczne kompleksy białkowe odpowiedzialne za wystąpienie reakcji autoagresji. U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby (WZW) typu C w osoczu mogą

być obecne krioglobuliny (60–90% zakażonych), czynnik reumatoidalny (70%), przeciwciała przeciwjądrowe ANA (20–40%), przeciwciała antykardiolipinowe (15%), przeciwtarczycowe (12%), przeciwciała przeciw mięśniom gładkim ASMA (7%) [13]. Spośród wymienionych największe znaczenie kliniczne ma obecność krioglobulin.

KRIOGLOBULINEMIA

Krioglobulinemię definiuje się jako obecność w osoczu krwi nieprawidłowych białek – krioglobulin – przeciwciał monoklonalnych, poliklonalnych lub kompleksów immunologicznych wytrącających się w temperaturze poniżej 37 stopni Celsjusza.

Patofizjologia krioglobulinemii jest złożona, a u jej podstawy leży przewlekły stan zapalny z wysokim stężeniem antygenów wirusowych i związana z nim deregulacja limfocytów B. Wykazano na przykład, że białka HCV stymulują sygnalizację zależną od receptora limfocytów B (*B-cell receptor* – BCR) oraz receptora CD81, co prowadzi do klonalnej proliferacji tych komórek [33]. Klonalne limfocyty B produkują przeciwciała tworzące kompleksy immunologiczne – krioglobuliny, które zbudowane są z poliklonalnych przeciwciał klasy IgG oraz monoklonalnych przeciwciał IgM o aktywności czynnika reumatoidalnego (*rheumatoid factor* – RF), co nadaje im autoimmunogeny charakter. Krioglobuliny wytrącają się w niskiej temperaturze i odkładają w łożysku naczyniowym aktywując układ dopełniacza, co prowadzi do zapalenia i uszkodzenia naczyń krwionośnych. Klinicznie, zapalenie małych naczyń może się manifestować zajęciem nerek, skóry, stawów lub nerwów obwodowych i mieć stopień nasilenia od łagodnego do zagrażającego życiu [34].

Szacuje się, że 40–90% przypadków mieszanej krioglobulinemii jest związanych z zakażeniem HCV, a 40–60% pacjentów zakażonych HCV wytwarza krioglobuliny. W większości są to przypadki bezobjawowe, a do rozwoju klinicznie jawnej krioglobulinemii w postaci zapalenia małych naczyń dochodzi u około 15% pacjentów z krioglobulinami obecnymi w osoczu. Na wystąpienie zapalenia naczyń związanego z krioglobulinemią mają wpływ takie czynniki jak zaawansowany wiek, długi czas trwania przewlekłego WZW typu C, obecność w osoczu krioglobulin II typu, wysokie stężenie krioglobulin oraz klonalna proliferacja limfocytów B w wątrobie i osoczu.

W przebiegu krioglobulinemii mieszanej najczęściej dochodzi do zajęcia skóry, co może się objawiać plamicą uniesioną, przewlekłymi owrzodzeniami, objawem Raynauda, sinością siatkową. Neurologiczne objawy krioglobulinemii wynikają z polineuropatii i objawiają się parestezjami [4]. Bóle mięśniowo-stawowe występują u 40–80% pacjentów z zakażeniem HCV, nie są jednak związane z obecnością czynnika reumatoidalnego, który występuje u 70–80% zakażonych pacjentów.

Najczęściej stwierdzanym nefrologicznym powikłaniem HCV jest błoniastorozplamowe kłębuszkowe zapalenie nerek (*membranoproliferative glomerulonephritis* – MPGN) związane z obecnością kompleksów immunologicznych. Wytworzone kompleksy zbudowane są z krioglobulin typu II (IgMκ) i odkładają się w kłębuszkach nerkowych, co manifestuje się klinicznie najczęściej w postaci białkomoczu, krwinkomoczu i niewydolności nerek o różnym nasileniu. Częstość występowania kłębuszkowego zapalenia nerek dotyczy 10–35% pacjentów z zapaleniem naczyń związanym z krioglobulinemią wywołaną zakażeniem HCV [8]. Odsetek 5-letnich przeżyć u pacjentów z zajęciem nerek w przebiegu krioglobulinemii waha się w zakresie 50–90%. Zajęcie nerek jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym. W retrospektywnym badaniu Ferri określono przyczyny zgonu w grupie 231 pacjentów HCV-dodatnich – 46% wszystkich zgonów było związanych z zapaleniem naczyń, z czego 1/3 dotyczyła zajęcia nerek, 23% zgonów nastąpiło z powodu nowotworu i zaburzeń hematologicznych, 13% z powodu choroby wątroby [35].

Skuteczność DAA w osiągnięciu remisji powikłań pozawątrobowych w postaci krioglobulinemii mieszanej opisano jako wysoką. W większości badań odpowiedź kliniczną uzyskuje 80% pacjentów, 20% częściową, a 60% całkowitą. Wielkość remisji zależy od stopnia zaawansowania i wyjściowego zajęcia narządowego w przebiegu krioglobulinemii. Największy odsetek remisji zmian następował u pacjentów z zajęciem skóry lub stawów (75–100%), zaś w przypadku neuropatii lub glomerulopatii odsetek uzyskanych remisji był niższy (30–70%). Odpowiedź kliniczna jest gorsza u pacjentów z zaawansowanym zapaleniem naczyń.

Co ciekawe, skuteczność terapii oceniana na podstawie SVR po 12 tygodniach terapii DAA nie zależy od występowania manifestacji pozawątrobowych i osiąga wartość około 95% niezależnie od występowania krioglobulinemii. Trwała odpowiedź wirusologiczna wiąże się z poprawą kliniczną u większości pa-

pacjentów z zapaleniem naczyń związanych z obecnością krioglobulin, jednakże eradykacja HCV oceniana na podstawie SVR nie zawsze wiąże się z całkowitą odpowiedzią kliniczną i u części pacjentów obserwuje się nawroty *vasculitis* lub przetrwałą obecność krioglobulin w osoczu. Całkowitą eliminację krioglobulin z surowicy uzyskiwano u średnio 48% badanych, u pozostałych zmniejszyły się wartości zawartości procentowej krioglobulin w osoczu oznaczane przy użyciu wskaźnika *cryocrit* [5].

Wpływ na kliniczną remisję zapalenia naczyń lub kłębuszkowego zapalenia nerek związanego z krioglobulinemią ma prawidłowo funkcjonujący układ immunologiczny i uzyskanie odpowiedzi immunologicznej na stosowane leczenie DAA. O dobrym rokowaniu świadczy normalizacja poziomu C4 układu dopełniacza, RF i redukcja poziomu krioglobulin w osoczu – parametry te mogą być przydatne w celu wyodrębnienia pacjentów z grupy wysokiego ryzyka nawrotu powikłań pozawątrobowych pomimo osiągnięcia SVR [6].

Niestety potwierdzono, że przetrwała krioglobulinemia, pomimo osiągnięcia SVR, wiązała się ze zwiększoną ogólną śmiertelnością. W piśmiennictwie opisywano również wiele przypadków nawrotu krioglobulinemii pomimo osiągnięcia SVR. Czas do wystąpienia nawrotu różni się u poszczególnych pacjentów i zależy przede wszystkim od wyjściowego zaawansowania choroby.

Warto przytoczyć badanie Bonacciego, w którym również opisano nawroty krioglobulinemii po terapii eradykacyjnej DAA. Badanie o charakterze prospektywnym opisywało wyniki średnio dwuletniej (17–41 miesięcy) obserwacji pacjentów po osiągnięciu SVR. Grupa obejmowała 46 osób zakażonych HCV z zapaleniem naczyń w przebiegu krioglobulinemii i 42 osoby bez objawów z obecnością krioglobulin w surowicy. W wyniku obserwacji 66% pacjentów objawowych i 70% pacjentów bezobjawowych prezentowało korzystne efekty leczenia w postaci zmniejszenia procentowej zawartości krioglobulin w osoczu do wartości niewykrywalnych. 91% pacjentów z grupy objawowej osiągnęło remisję kliniczną. U 20% badanych nadal w surowicy wykrywano krioglobuliny, a u 5 pacjentów nastąpił nawrót objawowej choroby, z czego u 4 rozpoznano marskość wątroby [6]. Nawrót krioglobulinemii po zakończeniu terapii DAA jest bardziej prawdopodobny u pacjentów z dokonaną marskością, co wykazano w badaniach obejmujących populację pacjentów z przewlekłym WZW typu C i krioglobulinemią.

Stosowanie terapii z użyciem DAA wydaje się jednak bardziej skuteczne w osiąganiu eradykacji HCV u pacjentów z krioglobulinemią w porównaniu z terapiami opartymi na interferonie, nawet pomimo braku szczególnej aktywności immunomodulującej leków z grupy DAA.

LIMFOPROLIFERACJA

U podłoża patofizjologii rozwoju chłoniaków indukowanych HCV leży mechanizm polegający na stymulacji limfocytów B przez białko NS3/4A wirusa, co prowadzi do zwiększenia liczby receptorów BCR. Receptor BCR jest przezbłonowym receptorem antygenowym odpowiedzialnym za przekazanie sygnału o kontakcie z antygenem i wchłonięcie antygeny do komórki. Ten rodzaj receptorów ma szczególnie istotne znaczenie w rozwoju chorób limfoproliferacyjnych. Ponadto taka stymulacja antygenowa w przewlekłym WZW C prowadzi do wytworzenia atypowych komórek B pamięci o immunofenotypie CD27+IgM+CD21low, które biorą udział w patogenezie chorób limfoproliferacyjnych oraz krioglobulinemii [36]. Pacjenci z chorobami limfoproliferacyjnymi rozwijającymi się w przebiegu HCV osiągają korzyść po zastosowaniu terapii DAA. Na podstawie badania Arcaini wśród grupy 46 pacjentów z rozpoznaniem indolentnego chłoniaka nieziarniczego typu B (NHL) lub przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) zaobserwowano, że trwałej odpowiedzi wirusologicznej (98% badanych) towarzyszy także wysoki odsetek odpowiedzi hematologicznej (67% badanych), w tym całkowita remisja choroby (26% badanych) [37].

Badanie Bonacciego potwierdziło także, że odpowiedź immunologiczna oceniana na przykładzie obniżenia poziomu RF (u 28% badanych) lub normalizacji poziomu składnika C4 układu dopełniacza (u 49% badanych) wiązała się z poprawą kliniczną. Poprawa w zakresie funkcjonowania układu odpornościowego była częściej obserwowana po wydłużonej, 24-tygodniowej terapii DAA.

Wykazano, że klonalna proliferacja limfocytów B pamięci we krwi obwodowej u pacjentów z przewlekłym WZW typu C zmniejsza się po skutecznej eradykacji HCV. Jednak u części chorych ma miejsce przetrwanie klonalnych limfocytów B, co może prowadzić do nawrotów krioglobulinemii, lub chłoniaka [7]. W niektórych szczególnych sytuacjach terapię DAA uzupełnia się o stosowanie rytuksymabu i plazmaferezy.

rezy, co pozwala zmniejszyć ryzyko nawrotu zaburzeń limfoproliferacyjnych u pacjentów z przetrwałą krio-globulinemią, wykrywalną proliferacją klonalną limfocytów B pomimo eradykacji HCV lub ciężką albo piorunującą postacią krieglobulinemii z zajęciem nerka, serca lub płuc.

Dostępne dane na temat stosowania rytuksymabu u pacjentów z HCV są ograniczone i zazwyczaj opierają się na pracach uwzględniających małe grupy pacjentów lub pojedyncze przypadki. W niektórych przypadkach działanie cytoredukcyjne rytuksymabu (zmniejszające liczbę limfocytów B) wykazywało dodatkowe korzyści u pacjentów, u których nie uzyskano całkowitej remisji choroby podstawowej, włączając objawy kliniczne po terapii DAA. Z drugiej strony, wykazano, że stosowanie rytuksymabu może wpływać na zwiększenie replikacji HCV w hepatocytach i w następstwie prowadzić do uszkodzenia wątroby, w tym zagrażającej życiu niewydolności wątroby [38]. Tak groźnych powikłań można się spodziewać przede wszystkim u chorych nieleczonych przeciwwirusowo, przy utrzymującej się wirerii.

Należy oczekiwać, że terapia z użyciem DAA skutecznie wygaszająca replikację wirusa, korzystnie wpłynie na funkcjonowanie układu immunologicznego i przywróci jego fizjologiczną funkcję, co może objawiać się między innymi normalizacją poziomu RF i C4 w osoczu po zakończeniu leczenia. Są to parametry mierzalne, które mogą określać ryzyko nawrotu powikłań przewlekłego zakażenia HCV u pacjentów pomimo osiągnięcia SVR. Wykazano jednakże, że odpowiedź immunologiczna może wykazywać pewne opóźnienie i pojawia się później niż SVR, co wskazywałoby na konieczność wydłużenia okresu obserwacji i kontroli pacjentów pod kątem przywrócenia równowagi immunologicznej jako odpowiedzi na leczenie DAA [6].

UKRYTE ZAKAŻENIE HCV

Ukryte zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (*occult hepatitis C virus infection* – OCI) jest definiowane jako przetrwała obecność niewielkich ilości HCV-RNA występująca u pacjentów po osiągnięciu SVR, z wirerią w surowicy niewykrywalną z użyciem standardowych i powszechnie dostępnych metod diagnostycznych. Małe ilości HCV-RNA są wykrywalne w hepatocytach i PBMC z użyciem ultraszczułych metod diagnostycznych. Przetrwałe zakażenie HCV może

odpowiadać za ciągłą stymulację układu odpornościowego gospodarza prowadząc do progresji powikłań wątrobowych jak i pozawątrobowych zakażenia [9].

W zależności od obecności przeciwciał anty-HCV w surowicy można wyróżnić dwa typy OCI – seropoztywne i seronegatywne. Potwierdzono obecność HCV-RNA metodami wysokoczułymi także u pacjentów bez dotychczasowej historii zakażenia HCV ani leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C. OCI występuje częściej w konkretnych grupach ryzyka obejmujących między innymi pacjentów hemodializowanych lub używających narkotyków przyjmowanych dożylnie. Ze względu na wspólną drogę transmisji, z OCI współistnieją inne zakażenia krwiopochodne, np. wirusowe zapalenie wątroby typu B (*hepatitis B virus* – HBV) lub koinfekcja ludzkim wirusem niedoboru odporności (*human immuno-deficiency virus* – HIV).

Na podstawie badania DeMarco [39] obejmującego grupę 276 osób, oszacowano, że występowanie OCI w zdrowej populacji, bez wcześniejszego wywiadu chorób wątroby lub zakażenia, negatywnych w badaniu wykrywającym przeciwciała anty-HCV wynosiło 3,3%. W innym badaniu obejmującym dużą grupę dawców krwi (2012 pacjentów), również HCV ujemnych na podstawie standardowego badania przesiewowego, opisano częstość występowania OCI wynoszącą 2,1% [40]. Występowanie OCI będzie różniło się w zależności od badanej populacji, ale można wysunąć przypuszczenie, iż liczba chorych z OCI jest w znaczącej mierze niedoszacowana z powodu ograniczonej dostępności do zaawansowanych metod diagnostycznych.

Znaczenie epidemiologiczne OCI nie jest do końca jasne, ponieważ nie potwierdzono dotychczas transmisji zakażenia HCV bez jawnej wirerii między ludźmi. Wiadomo natomiast, że niewielkie ilości cząstek wirusowych obecne w PBMC zachowują infekcyjność w modelach *in vitro* oraz *in vivo*. Dodatkowo odsetek OCI u członków rodzin osób z potwierdzonym OCI jest podobny do częstości występowania OCI u krewnych pacjentów z przewlekłym zakażeniem HCV [9]. Biorąc pod uwagę aspekt transfuzjologii czy transplantologii nie bez znaczenia pozostaje badanie potencjału rozprzestrzeniania się ukrytego zakażenia HCV szczególnie w grupach pacjentów podwyższonego ryzyka takiego zakażenia.

Wykazano związek między genotypem HCV a zdolnością wywoływania ukrytego zakażenia. Zakażenie genotypem 1. HCV wiązało się z większą ilo-

ścią HCV-RNA obecną w PBMC w porównaniu do zakażenia genotypem 3. i 4., aczkolwiek OCI ogółem występuje częściej u pacjentów z genotypem 3. HCV, kojarzonym jeszcze w erze leczenia interferonem, z szybszą progresją włóknienia i marskości wątroby oraz wyższym ryzykiem rozwoju raka wątrobowokomórkowego [41,42].

Standardowe metody diagnostyczne zakażenia HCV opierają się na oznaczaniu HCV-RNA metodą amplifikacji kwasów nukleinowych (*nucleic acid test* – NAT), z progiem oznaczalności HCV-RNA powyżej 15 IU/ml. Diagnostyka OCI opiera się na wysokoczułych metodach oznaczania HCV-RNA z użyciem techniki RT-PCR w PBMC, wcześniej stymulowanych mitogenami w celu stymulacji replikacji wirusa i zwiększenia ilości HCV-RNA w badanej próbce [43,44]. W porównaniu z metodami standardowymi próg oznaczalności wirerii RNA-HCV jest niższy, aczkolwiek nie ma wystarczających danych opisujących metodologię diagnostyki OCI i progów wykrywalności RNA-HCV w poszczególnych badaniach. Kwestią dyskusyjną jest sama definicja ukrytego zakażenia HCV – nie ustalono wyraźnych wartości referencyjnych, co nastręcza trudności w porównywaniu grup pacjentów uwzględnionych w różnych badaniach. Ponadto wiadomo, że ilość HCV-RNA w PBMC i osoczu zmienia się w czasie, co oznacza, że diagnostyka OCI wymaga powtarzania oznaczeń u jednego pacjenta.

Sugeruje się, że ukryte zakażenie HCV może prowadzić do rozwoju raka wątrobowokomórkowego (*hepatocellular carcinoma* – HCC), progresji przewlekłej choroby nerek, włóknienia wątroby oraz rozwoju chorób limfoproliferacyjnych. Na przykładzie irańskiego badania obejmującego grupę 69 pacjentów z uszkodzeniem wątroby o nieustalonej etiologii, u których nie stwierdzono klasycznych wykładników zakażenia HCV, u 7 potwierdzono obecność HCV-RNA w PBMC [45].

Ciekawe są analizy ukierunkowane na badanie związku ukrytego zakażenia HCV z rozwojem manifestacji pozawątrobowych. W biopsjach nerki u pacjentów z kłębuszkowym zapaleniem nerek (KZN), zarówno seropozytywnych (Ig anty-HCV-dodatni) jak i seronegatywnych, wykazano obecność białek wirusowych NS3 HCV oraz cząsteczek samego wirusa, co może być przyczyną uszkodzenia nerek u tych pacjentów [10]. OCI stwierdzono u 34 z 87 pacjentów z kłębuszkowym zapaleniem nerek o etiologii autoimmunologicznej, zaś w grupie pacjentów z wrodzonym KZN OCI potwierdzono u 1 na 26 badanych.

Poszukuje się również związku OCI z przetrwaniem lub nawrotem manifestacji pozawątrobowych mimo osiągnięcia SVR po leczeniu DAA. OCI wykryto u pacjentów z krioglobulinemią mieszaną utrzymującą się mimo braku detekcji HCV RNA w rutynowym badaniu, powtarzanym po zakończeniu terapii przeciwwirusowej. Materiał genetyczny wirusa wykryto w PBMC 5 z 9 pacjentów z krioglobulinemią mieszaną, którzy osiągnęli SVR dzięki terapii DAA i HCV-RNA było u nich niewykrywalne ani w surowicy, ani w hepatocytach [46-48].

Ukryte zakażenie HCV może mieć również wpływ na rozwój chorób limfoproliferacyjnych. W grupie badanych 32 chorych z nowotworami układu limfaticznego, u 12 chorych były wykrywalne małe ilości RNA-HCV pomimo ujemnego wyniku testu na obecność HCV-RNA stwierdzanego standardowymi metodami [49].

Dotychczasowe badania dotyczące pozawątrobowych manifestacji zakażenia HCV w kontekście OCI obejmują małe grupy pacjentów. Ustalenie rzeczywistego klinicznego znaczenia ukrytego zakażenia HCV i jego wpływu na rozwój powikłań pozawątrobowych wymaga dalszych badań z udziałem większych grup pacjentów, a przede wszystkim ujednolicenia metodologii badań, co pozwoli porównywać różnorodne populacje chorych.

Mechanizmy prowadzące do przetrwania HCV nie są w pełni znane. Wydaje się, że zwiększona presja immunologiczna stymuluje przejście infekcji HCV w stan utajony, który umożliwia HCV przetrwanie w organizmie gospodarza. Rezerwuarem wirusa pozostaje dwuniciowe RNA, które jest główną formą występowania materiału genetycznego HCV w trakcie OCI, natomiast w przewlekłym zakażeniu jego odsetek w porównaniu z formą jednoniciową jest znacznie mniejszy. Obecność dsRNA związana jest z bardzo niskim poziomem replikacji HCV i zahamowaną produkcją wirionów [50-52].

Stosowanie DAA, według kryteriów kwalifikacji w programach lekowych, ograniczone jest do grupy pacjentów z jawnym klinicznie zakażeniem HCV. Skuteczność terapii ocenia się na podstawie oznaczenia obecności HCV-RNA w surowicy. Pomimo osiągnięcia statusu osoby wyleczonej część pacjentów wciąż prezentuje manifestacje kliniczne zakażenia lub dochodzi u nich do nawrotu choroby. Ultra-czułe metody diagnostyczne pozwalają wyodrębnić pacjentów z OCI i umieścić ich w grupie wysokiego ryzyka utrzymujących się lub potencjalnie nawraca-

jących powikłań, co pozwoli zmienić podejście diagnostyczne i terapeutyczne do tych pacjentów i być może w przyszłości objąć leczeniem lub przedłużyć terapię w takiej grupie chorych, a także opracować nowe strategie leczenia.

PODSUMOWANIE

Terapia DAA wiąże się z dużą skutecznością w eradykacji HCV i mniejszą w zakresie remisji powikłań pozawątrobowych, co wykazano na przykładzie chorych z mieszaną krioglobulinemią, u których odpowiedź kliniczna na leczenie waha się w zależności od badań od 64% do 96%, a immunologiczna od 48% do 89% [8]. Wiąże się to między innymi z przetrwaniem obecnością krioglobulin w osoczu i niewykluczone, że także ze zjawiskiem ukrytego zakażenia HCV. Warto rozważyć monitorowanie tej grupy chorych z wykorzystaniem bardziej zaawansowanych metod diagnostycznych niż oznaczanie wirerii tylko metodami standardowymi. Wyniki takich obserwacji mogłyby posłużyć do intensyfikacji badań nad skuteczną w długiej perspektywie formą leczenia pozawątrobowych powikłań zakażenia HCV.

PIŚMIENNICTWO

- World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. Towards ending viral hepatitis. WHO/HIV 2016;06:1-56.
- World Health Organization. Recommendations and guidance on hepatitis C virus self-testing. Geneva: World Health Organization; 2021 Jul.
- Duncan JD, Urbanowicz RA, Tarr AW, Ball JK. Hepatitis C Virus Vaccine: Challenges and Prospects. *Vaccines (Basel)* 2020; 8(1): 90:1.
- Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Desbois AC, Saadoun D. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Ther Adv Infect Dis* 2016; 3(1): 3-9.
- Gagnani L, Piluso A, Urraro T, Fabbri A, et al. Virological and Clinical Response to Interferon-Free Regimens in Patients with HCV-Related Mixed Cryoglobulinemia: Preliminary Results of a Prospective Pilot Study. *Curr Drug Targets* 2017; 18(7): 772-785.
- Bonacci M, Lens S, Mariño Z, Londoño MC, et al. Long-Term Outcomes of Patients With HCV-Associated Cryoglobulinemic Vasculitis After Virologic Cure. *Gastroenterology* 2018; 155(2): 311-315.
- Rodríguez de Santiago E, Velázquez Kennedy K, García González M, Gea Rodríguez F, et al. HCV-positive lymphoma after sustained virological response with direct-acting antiviral agents: The game is not over after HCV eradication. *J Viral Hepat* 2018; 25(5): 614-615.
- Santoriello D, Pullela NK, Uday KA, Dhupar S, et al. Persistent Hepatitis C Virus-Associated Cryoglobulinemic Glomerulonephritis in Patients Successfully Treated With Direct-Acting Antiviral Therapy. *Kidney Int Rep* 2018; 3(4): 985-990.
- Wróblewska A, Bielawski KP, Sikorska K. Occult Infection with Hepatitis C Virus: Looking for Clear-Cut Boundaries and Methodological Consensus. *Journal of Clinical Medicine* 2021; 10(24): 5874.
- Castillo I, Martinez-Ara J, Olea T, Bartolomé J, et al. High prevalence of occult hepatitis C virus infection in patients with primary and secondary glomerular nephropathies. *Kidney Int* 2014; 86(3): 619-24.
- Flisiak R, Halota W, Horban A, Juszczak J, Pawłowska M, Simon K. Prevalence and risk factors of HCV infection in Poland. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23(12): 1213-7.
- World Health Organization. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021.
- Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, Charlotte F, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. *Multidepartment Virus C. Arthritis Rheum* 1999; 42(10): 2204.
- European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol* 2020; 73(5): 1170-1218.
- Ioannou GN. HCC surveillance after SVR in patients with F3/F4 fibrosis. *J Hepatol* 2021; 74(2): 458-465.
- Negro F. Natural History of Hepatic and Extrahepatic Hepatitis C Virus Diseases and Impact of Interferon-Free HCV Therapy. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2020; 10(4): a036921.
- Mekky MA, Sayed HI, Abdelmalek MO, Saleh MA, Osman OA, Osman HA, et al. Prevalence and predictors of occult hepatitis C virus infection among Egyptian patients who achieved sustained virologic response to sofosbuvir/daclatasvir therapy: A multi-center study. *Infect. Drug Resist* 2019; 12: 273-279.
- Wróblewska A, Lorenc B, Cheba M, Bielawski KP, Sikorska K. Neutrocyte-to-lymphocyte ratio predicts the presence of a replicative hepatitis C virus strand after therapy with direct-acting antivirals. *Clin Exp Med* 2019; 19(3): 401-406.
- Wang X, Wang S, Liu Z-H, Qi W-Q, Zhang Q, et al. Regulatory polymorphism of CXCL10 rs1439490 in seronegative occult hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 2191-2202.
- Elmasry S, Wadhwa S, Bang B-R, Cook L, Chopra S, Kanel G, et al. Detection of Occult Hepatitis C Virus Infection in Patients Who Achieved a Sustained Virologic Response to Direct-Acting Antiviral Agents for Recurrent Infection After Liver Transplantation. *Gastroenterology* 2017; 152: 550-553.e8.
- Ayadi A, Nafari AH., Sakhaee F, Rajabi K, Ghaderi Y, et al. Host genetic factors and clinical parameters influencing the occult hepatitis C virus infection in patients on chronic hemodialysis: Is it still a controversial infection? *Hepatol Res* 2019; 49: 605-616.
- Kondili LA, et al. A prospective study of direct-acting antiviral effectiveness and relapse risk in HCV cryoglobulinemic vasculitis by the Italian PITER cohort. *Hepatology* 2021; 1.
- Passerini M, Schiavini M, Magni CF, Landonio S, Niero F, Passerini S, et al. Are direct-acting antivirals safe and effective in hepatitis C virus-cryoglobulinemia? Virological, immunological, and clinical data from a real-life experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018; 30: 1208-15.

24. Sollima S, Milazzo L, Peri AM, Torre A, Antinori S, Galli M. Persistent mixed cryoglobulinaemia vasculitis despite hepatitis C virus eradication after interferon-free antiviral therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55: 2084-5.
25. Sollima S, Milazzo L, Vassalini P, Antinori S, Galli M. Recurrence of mixed cryoglobulinaemia vasculitis following influenza vaccination despite clearance of hepatitis C virus infection. *Clin Exp Rheumatol* 2018; 36 (Suppl 111): 161-2.
26. Emery JS, Kuczyński M, La D, Almarazooqi S, Kowgier M, Shah H, et al. Efficacy and safety of direct acting antivirals for the treatment of mixed cryoglobulinemia. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 1298-308.
27. Visentini M, Quartuccio L, Del Padre M, Colantuono S, Minafò YA, Fiorilli M, et al. Late relapses of hepatitis C virus-cured mixed cryoglobulinaemia associated with infection or cancer. *Rheumatology (Oxford)* 2018; 57: 1870-1.
28. Gragnani L, Lorini S, Marri S, Basile U, Santarlasci V, Monti M, et al. Hematological and genetic markers in the rational approach to patients with HCV sustained virological response with or without persisting cryoglobulinemic vasculitis. *Hepatology* 2021; 74(3): 1164-73.
29. Baré P. Hepatitis C virus and peripheral blood mononuclear cell reservoirs. *World J Hepatol* 2009; 1(1): 67-71.
30. Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, Cohen P, et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hépatite C. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79(1): 47-56.
31. Durand T, Di Liberto G, Colman H, Cammas A, Boni S, et al. Occult infection of peripheral B cells by hepatitis C variants which have low translational efficiency in cultured hepatocytes. *Gut* 2010; 59: 934-942.
32. Radkowski M, Wilkinson J, Nowicki M, Adair D, Vargas HE, et al. Search for Hepatitis C Virus Negative-Strand RNA Sequences and Analysis of Viral Sequences in the Central Nervous System: Evidence of Replication. *J Virol* 2002; 76: 600-608.
33. Dai B, Chen AY, Corkum CP, Peroutka RJ, Landon A, Houg SA, Muniandy P, Zhang Y, Lehrmann E, Mazan-Mamczarz K, et al. Hepatitis C virus upregulates B-cell receptor signaling: A novel mechanism for HCV-associated B-cell lymphoproliferative disorders. *Oncogene* 2015; 35: 2979-2990.
34. Comarmond C, Cacoub P, Saadoun D. Treatment of chronic hepatitis C-associated cryoglobulinemia vasculitis at the era of direct-acting antivirals. *Therap Adv Gastroenterol* 2020; 13: 1756284820942617.
35. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, Cazzato M, et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 33(6): 355-74.
36. Comarmond C, Lorin V, Marque C, Maciejewski-Duval A, Joher N, et al. TLR9 signalling in HCV-associated atypical memory B cells triggers Th1 and rheumatoid factor autoantibody responses. *J Hepatol* 2019; 71: 908-919.
37. Arcaini L, Besson C, Frigeni M, Fontaine H, Goldaniga M, et al. Interferon-free antiviral treatment in B-cell lymphoproliferative disorders associated with hepatitis C virus infection. *Blood* 2016; 128(21): 2527-2532.
38. Sagnelli E, Pisaturo M, Sagnelli C, Coppola N. Rituximab-Based Treatment, HCV Replication, and Hepatic Flares. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012: 945950.
39. De Marco L, Gillio-Tos A, Fiano V, Ronco G, Krogh V et al. Occult HCV Infection: An Unexpected Finding in a Population Unselected for Hepatic Disease. *PLoS One* 2009; 4(12): e8128.
40. Quiroga JA, Avellón A, Bartolomé J, Andréu M, Flores E, et al. Detection of hepatitis C virus (HCV) core-specific antibody suggests occult HCV infection among blood donors. *Transfusion* 2016; 56(7): 1883-90.
41. Pham TNQ, Mercer SE, Michalak TI. Chronic hepatitis C and persistent occult hepatitis C virus infection are characterized by distinct immune cell cytokine expression profiles. *J Viral Hepat* 2009; 16: 547-556.
42. Wang Y, Rao H, Chi X, Li B, Liu H, Wu L, Zhang H, Liu S, Zhou G, Li N, et al. Detection of residual HCV-RNA in patients who have achieved sustained virological response is associated with persistent histological abnormality. *EBioMedicine* 2019; 46: 227-235.
43. Pham TNQ, MacParland S, Mulrooney PM, Cooksley H, Naoumov NV, Michalak TI. Hepatitis C Virus Persistence after Spontaneous or Treatment-Induced Resolution of Hepatitis. *C J Virol* 2004; 78: 5867-5874.
44. Radkowski M, Gallegos-Orozco JF, Jabłońska J, Colby TV, Walewska-Zielecka B, Kubicka J, Wilkinson J, Adair D, Rakela J, Laskus T. Persistence of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C. *Hepatol* 2005; 41: 106-114.
45. Bokharaei-Salim F, Keyvani H, Monavari SH, Alavian SM, Madjd Z, Toosi MN, Mohammad Alizadeh AH. Occult hepatitis C virus infection in Iranian patients with cryptogenic liver disease. *J Med Virol* 2011; 83(6): 989-95.
46. Casato M, Lilli D, Donato G, Granata M, Conti V, Del Giudice G, Rivanera D, Scagnolari C, Antonelli G, Fiorilli M. Occult hepatitis C virus infection in type II mixed cryoglobulinaemia. *J Viral Hepat* 2003; 10: 455-459.
47. Sikorska-Wiśniewska M, Sikorska K, Wróblewska A, Liberek T, Perkowska-Ptasieńska A, Dębska-Ślizień A. Recurrence of Cryoglobulinemia Secondary to Hepatitis C in a Patient with HCV RNA (–) Negative in the Serum. *Case Rep. Nephrol Dial* 2021; 11: 110-115.
48. Giannini C, Giannelli F, Zignego AL. Association between mixed cryoglobulinemia, translocation (14;18), and persistence of occult HCV lymphoid infection after treatment. *Hepatology* 2006; 43: 1166-1167.
49. Lotfi AA, Mohamed AE, Shalaby NA, Eissa DS, El-Dabaa E, et al. Occult hepatitis C virus infection in patients with malignant lymphoproliferative disorders. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2020; 34: 2058738420961202.
50. Klepper A, Eng FJ, Doyle EH, El-Shamy A, Rahman AH, Fiel MI, Avino GC, Lee M, Ye F, Roayaie S, et al. Hepatitis C virus double-stranded RNA is the predominant form in human liver and in interferon-treated cells. *Hepatology* 2016; 66: 357-370.
51. Elmasry S, Wadhwa S, Bang B-R, Cook L, Chopra S, Kanel G, Kim B, Harper T, Feng Z, Jerome KR, et al. Detection of Occult Hepatitis C Virus Infection in Patients Who Achieved a Sustained Virologic Response to Direct-Acting Antiviral Agents for Recurrent Infection After Liver Transplantation. *Gastroenterology* 2017; 152: 550-553.e8.
52. Laskus T, Radkowski M, Jabłońska J, Kibler K, Wilkinson J, Adair D, Rakela J. Human immunodeficiency virus facilitates infection/replication of hepatitis C virus in native human macrophages. *Blood* 2004; 103: 3854-3859.

PRACA POGLĄDOWA

Nowoczesna diagnostyka zakażeń HBV

Modern markers of HBV infection

Krzysztof Tomasiewicz

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Uniwersytet
Medyczny w LublinieADRES DO KORESPONDENCJI: prof. de hab. n. med. Krzysztof Tomasiewicz, e-mail: krzysztof.tomasiewicz@umlub.pl

STRESZCZENIE

W diagnostyce zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus* – HBV) od wielu lat wykorzystuje się tradycyjne markery, które mają zastosowanie zarówno w przypadku ostrych, jak i przewlekłych infekcji. Należą do nich antygen powierzchniowy (HBsAg), antygen e HBV (HBeAg) i przeciwciała przeciwko antygenowi rdzeniowemu HBV (anty-HBc). Ich identyfikacja odbywa się klasycznie za pomocą testów jakościowych, natomiast wspomniany panel markerów uzupełnia ilościowy test HBV DNA, a w ostatnich latach także ilościowe oznaczenie HBsAg.

W tym artykule przedstawiono wybrane nowoczesne markery HBV oraz podsumowano ich zastosowanie i wskazano ograniczenia związane z oznaczaniem tych wskaźników w praktyce klinicznej. Spośród nowoczesnych markerów zakażenia HBV w ciągu ostatnich dziesięciu lat najczęściej miejsca poświęcono ilościowemu oznaczaniu HBsAg. Przypuszczalna korelacja tego parametru z ilością cccDNA (*covalently closed circular DNA*) w komórce wątrobowej pozwala na przewidywanie prawdopodobieństwa utraty HBsAg w następstwie terapii.

Duże nadzieje wiąże się z oznaczaniem poziomu RNA HBV, który może być uznawany za marker transkrypcji cccDNA w wątrobie. Poziom RNA HBV w surowicy można wykorzystać do różnicowania pomiędzy fazami HBeAg-ujemnymi zakażenia HBV. Podobne znaczenie może mieć antygen rdzeniowy HBV (HBcrAg), który ponadto pozwala na przewidywanie serokonwersji w układzie e i/lub s, a także prognozowanie rozwoju marskości.

Ilościowe oznaczanie poziomu przeciwciał anti-HBc oraz ultrasensybilny test poziomu HBsAg może dodatkowo ułatwiać przewidywanie ryzyka reaktywacji w przypadku zakażenia utajonego.

SŁOWA KLUCZOWE: HBV, diagnostyka, cccDNA, reaktywacja HBV, HBsAg, HBeAg, HBcrAg

ABSTRACT

In the diagnosis of HBV infections, traditional markers have been used for many years, which are applicable both in the case of acute and chronic infections. These include the surface antigen (HBsAg), the e HBV antigen (HBeAg) and the antibody against the HBV core antigen (anti-HBc). Their identification is classically based on quality tests. However, this panel of markers is complemented by the quantitative HBV DNA test, and in recent years also the quantitative determination of HBsAg.

The paper presents selected modern HBV markers and a summary of their use and limitations related to the determination in clinical practice. Among the modern markers of HBV infection, the quantitative determination of HBsAg levels has been the most important in the last ten years. Presumptive correlation of this parameter with the amount of cccDNA in the hepatic cell allows prediction of the probability of HBsAg loss following therapy.

High hopes are associated with the determination of the level of RNA HBV, which can be considered a marker of cccDNA transcription in the liver. The serum level of RNA HBV can be used to differentiate between HBeAg-negative phases of HBV infection. The HBV core antigen (HBcrAg) may have a similar significance, as it also allows the prediction of e and/or s seroconversion, as well as the prediction of the development of cirrhosis.

Quantitative determination of anti-HBc antibodies and an ultra-sensitive HBsAg test may further assist in predicting the risk of reactivation in the event of an occult infection.

KEY WORDS: HBV, diagnosis, cccDNA, HBV reactivation, HBsAg, HBeAg, HBcrAg

WPROWADZENIE

Dokładna liczba osób zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus* – HBV) nie jest znana. Częstość występowania zakażenia wykazuje dużą dysproporcję geograficzną, ze zdecydowaną przewagą krajów azjatyckich. Ponadto najczęściej podaje się dane liczbowe dotyczące osób, które mają wykładniki serologiczne przebytej/aktywnej infekcji HBV (obecność anty-HBc) oraz wyłącznie aktywnego zakażenia (obecność HBsAg). Oczywiście mając na uwadze historię naturalną zakażenia, często trudno oddzielić w sposób arbitralny jedną sytuację kliniczną od drugiej, bowiem istnieje możliwość utajonego zakażenia HBV związanego z minimalną replikacją wirusa [1].

Ostatnie szacunki mówią o ponad 257 milionach ludzi przewlekle zakażonych HBV w skali globalnej i ponad 880 000 zgonów rocznie. Stopniowy spadek częstości występowania HBV jest w głównej mierze następstwem wdrożenia od lat 90. XX wieku programów szczepień ochronnych. Z drugiej strony, w wielu krajach odsetek osób zaszczepionych jest niewystarczający, a także znaczna liczba osób dorosłych żyje z wirusem, w tym duża część została zakażona w okresie dzieciństwa, co prowadzi u większości do wieloletniej przewlekłej choroby wątroby [2]. Te osoby wymagają monitorowania zarówno odpowiedzi na leczenie, jak i aktywności procesu chorobowego pod kątem progresji i minimalizacji ryzyka niekorzystnych odległych następstw infekcji, zwłaszcza rozwoju marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego (*hepatocellular cancer* – HCC).

W diagnostyce zakażeń HBV od wielu lat wykorzystuje się tradycyjne markery, które mają zastosowanie zarówno w przypadku ostrych, jak i przewlekłych infekcji. Należą do nich antygen powierzchniowy (HBsAg), antygen e HBV (HBeAg) i przeciwciała przeciwko antygenowi rdzeniowemu HBV (anty-HBc). Ich identyfikacja klasycznie odbywa się przy użyciu testów jakościowych. Natomiast ten panel markerów uzupełnia ilościowy test HBV DNA, a w ostatnich latach także ilościowe oznaczenie HBsAg [3,4]. Pomimo wieloletnich doświadczeń i ich niewątpliwiej przydatności w codziennej praktyce klinicznej, markery te mają istotne ograniczenia w przewidywaniu przebiegu klinicznego choroby oraz efektywności leczenia przeciwwirusowego.

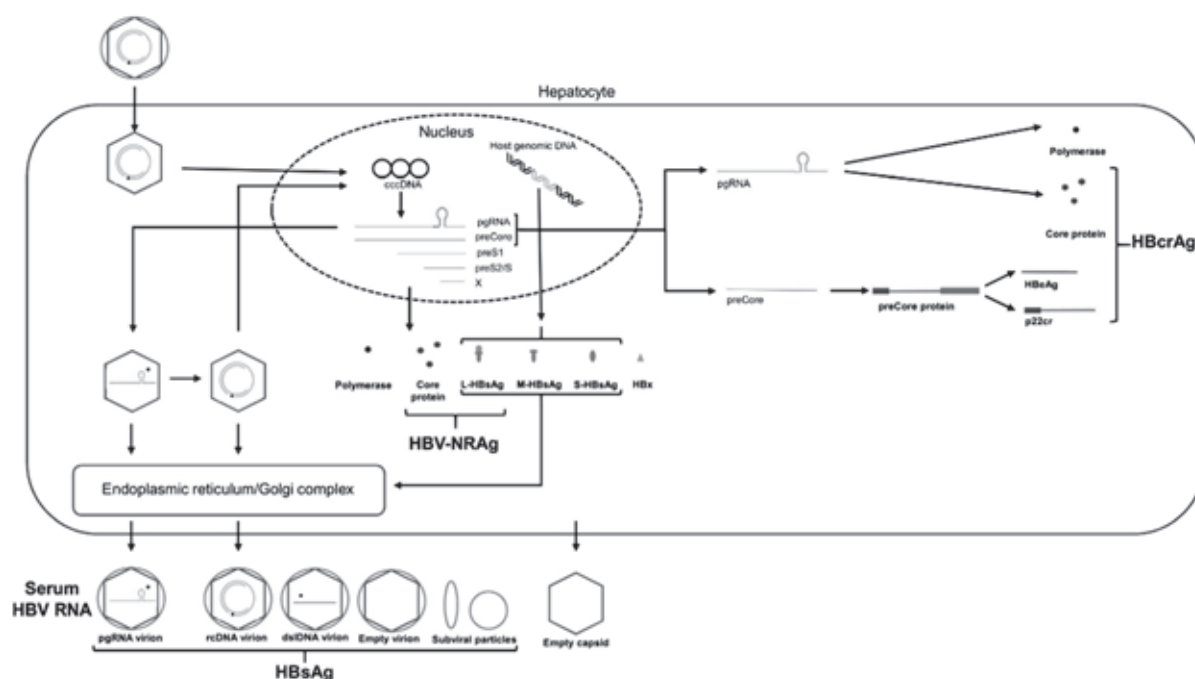
Zgodnie z wytycznymi European Association for the Study of the Liver (EASL) z 2017 roku naturalna historia przewlekłego zakażenia HBV obejmuje pięć

stadiów. W definicji poszczególnych etapów wykorzystuje się właśnie przytoczone wcześniej markery serologiczne i poziom HBV DNA oraz aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) i obecność zmian histopatologicznych w tkance wątrobowej [5].

Pierwszą fazą jest przewlekła infekcja HBeAg-dodatnia, która charakteryzuje się wysokim poziomem DNA HBV, prawidłowym poziomem ALT i minimalnym stanem zapalnym w tkance wątrobowej, przy obecnym antygenie HBe. Drugi etap to faza przewlekłego zapalenia wątroby, w której stwierdza się obecność HBeAg, wysokie poziomy DNA HBV, podwyższoną aktywność ALT oraz histologiczne cechy zapalenia wątroby o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. W tej fazie u większości pacjentów dochodzi do serokonwersji w układzie HBe z wytworzeniem przeciwciał anty-HBe i negatywizacją HBeAg.

Trzecia faza jest nazywana HBeAg-ujemną fazą przewlekłego zakażenia, z uwagi na dokonaną wcześniej serokonwersję w tym układzie. Cechą charakterystyczną tego okresu są niskie, a często nawet niewykrywalne poziomy HBV DNA i prawidłowe wartości ALT.

W fazie czwartej mówi się o HBeAg-ujemnym przewlekłym zapaleniu wątroby (w przeciwieństwie do „zakażenia” w fazie trzeciej). Pacjent jest oczywiście nadal HBeAg-negatywny, pojawia się umiarkowany do wysokiego poziom HBV DNA oraz wysoki poziom ALT. Takie zachowanie wykładników wirusologicznych i biochemicznych jest odzwierciedleniem patologii wątroby, w której stwierdza się obecność stanu zapalnego i martwicy. Zgodnie uważa się, że czwarta faza jest związana z obecnością mutantów HBV, które modulują lub zapobiegają ekspresji HBeAg. W nowej nomenklaturze faz infekcji HBV zwraca się szczególną uwagę na piąty okres – fazę HBsAg-ujemną. Ponieważ w przewlekłym zapaleniu wątroby ta faza jest rzadko osiągnięta, jest to cel obecnych terapii. Osiągnięcie tego etapu wiąże się ze znacznym zmniejszeniem ryzyka rozwoju zaawansowanej choroby wątroby. Faza ta charakteryzuje się brakiem HBsAg, przy czym u części pacjentów dochodzi do serokonwersji w układzie s, podczas gdy u pozostałych nie stwierdza się obecności anty-HBs. Większość badaczy uważa, że pojawienie się tych przeciwciał jest dobrym czynnikiem rokowniczym. W tej fazie HBV DNA jest na ogół niewykrywalne, a poziomy ALT normalizują się. Ten pozytywny obraz piątej fazy zakażenia burzy fakt, że w tkance wątrobowej nadal wykrywalne jest cccDNA, co daje podłoże do wirusologicznego nawrotu aktywnej infekcji [5].



RYCINA 1. Najważniejsze etapy procesu infekcji i replikacji HBV (przedrukowano z: Vachon A., Osiowy C.: Novel Biomarkers of Hepatitis B Virus and Their Use in Chronic Hepatitis B Patient Management. *Viruses* 2021; 13 (6): 951; <https://doi.org/10.3390/v13060951> Creative Commons Attribution License)

Poznanie szczegółów zakażenia HBV pozwoliło na uwidocznienie miejsca i znaczenia poszczególnych produktów replikacji HBV oraz ich wzajemnych reakcji z komórką docelową [6]. Na rycinie 1 przedstawiono cykl replikacyjny wirusa z umiejscowieniem poszczególnych etapów w elementach hepatocytu [7].

Cząsteczki zakażającego wirionu są transportowane do jądra komórkowego, gdzie dochodzi do uwolnienia częściowo dwuniciowego genomu DNA, związanego z wirusową polimerazą. Genom jest naprawiany i przekształcany w cccDNA, który jest matrycą do syntezy wirusowego mRNA. Po transporcie do cytoplazmy transkrypty wirusowe ulegają translacji. Trzy białka antygeny powierzchniowego wykazują swoistość błonową i w połączeniu z lipidami gospodarza tworzą otoczkę wirusa. W cytoplazmie pregenomowej RNA (pgRNA) ulega wbudowaniu w kapsyd wirusa wraz z białkiem polimerazy spontanicznie tworząc cząsteczki kapsydu składające się z białka rdzenia, tworząc kompleks replikacyjny wirusa. pgRNA służy również jako matryca do ekspresji polimerazy oraz białek rdzeniowych [7].

Patrząc na poszczególne etapy infekcji HBV znaczenie klasycznych markerów w umiejscowieniu infekcji i/lub procesu chorobowego poszczególnych pa-

cjentów jest oczywiste. Z drugiej strony, przedstawiony diagram pokazuje w sposób ewidentny, że w procesie replikacji mają miejsce etapy lub powstają produkty aktywności genetycznej na co dzień nieoznaczane w laboratoriach diagnostycznych, stanowiące przedmiot badań naukowych [7,8]. Zasadnicze pytanie jakie się rodzi w tym momencie dotyczy przydatności nowoczesnych (czytaj niewykorzystywanych wcześniej) markerów HBV w diagnozowaniu i monitorowaniu klinicznego przebiegu zakażenia HBV, a także możliwości ich wykorzystania w procesie przewidywania konsekwencji infekcji HBV [9].

W tabeli 1 przedstawiono wybrane nowoczesne markery HBV oraz podsumowanie ich zastosowania i ograniczeń związanych z oznaczaniem w praktyce klinicznej.

ILÓŚCIOWE OZNACZANIE HBsAg

Pośród nowoczesnych markerów zakażenia HBV, w ciągu ostatnich dziesięciu lat najwięcej miejsca poświęcono ilościowemu oznaczaniu poziomu HBsAg. Przypuszczalna korelacja tego parametru z ilością cccDNA w komórce wątrobowej pozwala na przewidy-



TABELA 1. Nowoczesne markery HBV oraz podsumowanie ich zastosowania i ograniczeń związanych z oznaczaniem w praktyce klinicznej (przedrukowano z: Vachon A., Osiowy C.: Novel Biomarkers of Hepatitis B Virus and Their Use in Chronic Hepatitis B Patient Management. *Viruses* 2021; 13 (6): 951; <https://doi.org/10.3390/v13060951> Creative Commons Attribution License)

Biomarker HBV	Zastosowanie i ograniczenia
Poziom HBV RNA w surowicy	- Może odpowiadać aktywności transkrypcyjnej cccDNA w hepatocycie - Poziom HBV RNA w surowicy można wykorzystać do różnicowania pomiędzy fazą trzecią i czwartą, a więc fazami HBeAg-ujemnymi - Przydatność w prognozowaniu serokonwersji HBeAg - Monitorowanie i prognozowanie odpowiedzi wirusologicznej na leczenie zwłaszcza PEG-IFN, a być może także analogami - Ograniczone doświadczenie w stosowaniu tego testu w praktyce klinicznej - Problemy ze standaryzacją testu
Antygen rdzeniowy HBV (<i>hepatitis B core-related antigen</i> – HBcrAg)	- Może korelować z poziomem cccDNA w hepatocytach - Analiza poziomu może być przydatna przy różnicowaniu pomiędzy aktywnym i nieaktywnym stadium choroby - Przewidywanie serokonwersji w układzie e i/lub s, a także prognozowanie rozwoju marskości - Monitorowanie odpowiedzi na leczenie - Wiele czynników może prowadzić do błędnej interpretacji wyników badania, np. mutacje wpływające na ekspresję HBeAg - Ograniczone doświadczenia i dostępność testu
HBV Nucleic Acid-Related Antigen (HBV-NRag)	- Wysoki stopień korelacji z dodatnim wynikiem HBV DNA - Dodatni wynik wskazuje na patologię wątroby - Jak dotąd jest wyłącznie test jakościowy - Użyteczność kliniczna wymaga dalszej oceny
Ilościowe oznaczanie HBsAg (qHBsAg)	- Monitorowanie odpowiedzi na leczenie i SVR, zwłaszcza w terapii PEG-IFN - Przewidywanie utraty HBsAg - Przewidywanie rozwoju włóknienia wątroby i HCC - Są sugestie, że może odzwierciedlać poziom cccDNA w wątrobie - Szeroko dostępny jako test komercyjny - Dość duże doświadczenie w stosowaniu w praktyce klinicznej
Ultraczuły test wykrywający HBsAg	- Granica wykrywalności 0,2–5 mIU/ml - Pozwala na wczesne wykrycie ostrego zakażenia HBV - Monitorowanie reaktywacji - Identyfikacja minimalnych poziomów HBsAg po klirensie serologicznym
Test ilościowy oznaczania przeciwciała anty-HBc (qaHBc)	- Wykazuje dobrą korelację z aktywnością ALT podczas leczenia - Posiada wartość predykcyjną rozwoju włóknienia, zmian zapalnych i martwiczych wątroby - Monitorowanie leczenia i przewidywanie uzyskania SVR - Pozwala na identyfikację utajonego zakażenia HBV

wanie prawdopodobieństwa utraty HBsAg w następstwie terapii, przede wszystkim pegylowanym interferonem (PEG-IFN) [10]. Na tej podstawie opracowano algorytmy postępowania. Poziomy antygenu powierzchniowego podczas infekcji nie zawsze koreluje z poziomem HBV DNA w surowicy krwi, a więc także z aktywnością replikacyjną, zwłaszcza u pacjentów z HBeAg-ujemnym przewlekłym zapaleniem wą-

troby typu B, u których źródłem ekspresji HBsAg jest zintegrowane DNA HBV. Ponadto mutacje w obrębie PreS1, regionów kodujących PreS2 lub HBsAg mogą skutkować nieadekwatną oceną poziomu HBsAg z powodu zaburzeń sekrecji lub ekspresji. Co ciekawe, taka korelacja jest także zależna od wieku. U pacjentów HBeAg-ujemnych poniżej 40. r.ż. taka korelacja praktycznie nie występuje [11].

Lepsza korelacja z surowiczym HBV DNA dotyczy pacjentów HBeAg-dodatnich. W tym przypadku obserwuje się również znaczenie liczby przeciwciał przeciwko poszczególnym składowym HBsAg. W badaniach, w których wykorzystano test przeznaczony do ilościowego oznaczania S-HBsAg, M-HBsAg i L-HBsAg wykazano, że u pacjentów, u których doszło do utraty HBsAg, stwierdzano znamienne niższe wyjściowe poziomy M-HBsAg i szybko spadające stężenia M-HBsAg i L-HBsAg, przy czym M-HBsAg stał się niewykrywalny w 6. miesiącu leczenia [12].

W praktyce klinicznej wykorzystuje się wartość predykcyjną poziomu i zachowania poziomu HBsAg w czasie terapii PEG-IFN. Niska wyjściowa wartość qHBsAg i silny spadek poziomu HBsAg na początku leczenia PEG-IFN wykazywały związek z wyższymi szansami na SVR i utratę HBsAg.

Chociaż nie stwierdzono istotnej korelacji między qHBsAg i HBV DNA podczas zaostrzeń (*flares*) u pacjentów po zaprzestaniu długotrwałej terapii NUCs, zaobserwowano podwyższony poziom qHBsAg u pacjentów ze współistniejącymi zwyzkami HBV DNA. Zwyzki replikacyjne i biochemiczne prowadzące do utraty HBsAg obserwowano u wielu pacjentów HBeAg-ujemnych przerywających terapię NUCs. U części z nich prowadziły do remisji choroby po zaprzestaniu leczenia [7,13].

Oznaczanie poziomów HBsAg próbowano również wykorzystać jako czynniki predykcyjne progresji włóknienia i rozwoju HCC. Na podstawie 10- i 15-letniej obserwacji stwierdzono, że poziomy wyjściowe HbsAg $<3 \log_{10}$ j.m./ml i DNA HBV $<3,3 \log_{10}$ IU/ml były związane z minimalnym ryzykiem rozwoju HCC u pacjentów HBeAg-ujemnych, zwłaszcza wcześniej nieleczonych, podczas gdy poziomy DNA HBV i ALT były lepszymi predyktorami niekorzystnego postępu choroby u pacjentów HBeAg-dodatnich [7,14].

ULTRACZUŁY TEST HBsAg

Ostatnio pojawiły się ultraczułe jakościowe i ilościowe testy wykrywające HBsAg. Próg wykrywalności jest niższy do 10–250 razy (0,2 do 5 mIU/ml). Pozwala to na wcześniejsze rozpoznanie ostrej infekcji HBV, na zasadzie skrócenia okna serologicznego. Jeszcze ważniejszym zastosowaniem może być możliwość monitorowania reaktywacji u pacjentów z utajonym zakażeniem HBV [15].

RNA HBV

Pregenomowe RNA wirusa HBV (pgRNA HBV) izolowano w hodowlach hepatocytów, biopsjach wątroby oraz w surowicy krwi. pgRNA HBV jest transkrypcyjnym pochodzącym z cccDNA i jest głównym składnikiem RNA HBV w surowicy. Istnieją liczne dowody na to, że HBV RNA może być uznawany za marker transkrypcji cccDNA w wątrobie. Wykazano, że poziomy RNA HBV w surowicy są wyższe u pacjentów HBeAg-dodatnich niż HBeAg-ujemnych [16]. Ponadto istnieje wyraźna korelacja pomiędzy poziomem HBV DNA i HBV RNA w surowicy, zarówno u leczonych, jak i nieleczonych pacjentów. Taka korelacja istnieje też dla HBcrAg, a w pewnym stopniu także poziomów HBsAg. W analizie jednoczynnikowej wykazano zależność poziomu RNA HBV od wieku, statusu HBeAg, genotypu HBV oraz poziomów HBV DNA, HBsAg i HBcrAg, przy czym jedynie dla osób nieleczonych. Obecność mutacji *pre-core* lub *basal core promotor* wykazywała wprost proporcjonalną zależność z poziomami RNA HBV w surowicy i to w analizie wieloczynnikowej [17,18].

Wydaje się oczywiste, że stężenie RNA HBV w surowicy powinno korelować z ilością cccDNA w wątrobie. Badania Wanga i wsp. oraz kilku innych zespołów badawczych wykazały, że taka zależność w dużej mierze jest determinowana statusem pacjenta w układzie e, a w praktyce także fazą zakażenia oraz faktem stosowania leczenia [16–18]. Stężenie RNA HBV osiąga wyższe poziomy w HBeAg-ujemnej fazie zakażenia (faza trzecia) niż w HBeAg-ujemnej fazie zapalenia wątroby, dzięki czemu może być czynnikiem różnicującym oba etapy.

Znane są wyniki kilku badań, w których wykazano, że RNA HBV pozwala na prognozowanie utraty antygenu HBe zarówno w przebiegu leczenia PEG-IFN, jak i NUCs. Takim wskaźnikiem może być gwałtowny spadek poziomu RNA HBV w surowicy krwi lub jego negatywizacja, choć zwłaszcza w przypadku tego pierwszego czynnika nie ma zgodności pomiędzy badaczami [16].

Jednym z najbardziej obiecujących zastosowań oznaczania RNA HBV w surowicy jest monitorowanie aktywności transkrypcyjnej w sytuacji, gdy HBV DNA nie jest mierzalne z powodu supresji spowodowanej leczeniem. W takim przypadku zmniejszanie poziomu RNA HBV może być czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na leczenie [16,19]. Taki wniosek potwierdzają również wyniki badań, które wskazują,

że kliniczna przydatność oznaczania RNA HBV w surowicy podczas leczenia NUCs wynika z faktu jego korelacji z aktywnością transkrypcyjną cccDNA, a niekoniecznie z całkowitą zawartością cccDNA w tkance wątrobowej [20].

Jeszcze bardziej atrakcyjnym klinicznie zastosowaniem oznaczania RNA HBV jest jego wartość do prognozowania reaktywacji HBV po zaprzestaniu leczenia. Pomimo ujemnego wyniku badania DNA HBV, u części pacjentów RNA HBV pozostaje wykrywalny, zatem może być wykorzystywane do identyfikacji pacjentów z wewnątrzwątrobową aktywnością transkrypcyjną cccDNA, która może skutkować większym prawdopodobieństwem nawrotu po zakończeniu leczenia [18]. Takie nawroty jedynie sporadycznie występują u pacjentów z niewykrywalnym RNA HBV na koniec leczenia. W niektórych badaniach występowanie takich nawrotów nawet w odległej perspektywie czasowej u pacjentów z niewykrywalnym RNA HBV jest tłumaczone czułością testu i „fałszywie” ujemnymi wynikami badań RNA HBV [21,22].

ANTYGEN RDZENIOWY HBV (HBcrAg)

Antygen związany z rdzeniem HBV (*hepatitis B core-related antigen* – HBcrAg) jest reprezentowany przez trzy oddzielne białka: HBeAg, HBcAg i p22cr, które mają wspólną sekwencję 149 aminokwasów, przy czym to ostatnie białko jest produktem posttranslacyjnym podobnym do HBeAg, ale zachowującym domenę N-terminalną. HBeAg stanowi główny składnik HBcrAg (72%), natomiast HBcAg i p22cr są obecne na poziomie około 10–15% całkowitego składu HBcrAg w surowicy krwi pacjentów HBeAg-dodatnich [23]. W związku z tym interpretacja poziomu tego antygeny zależy od obecności anty-HBe i mutacji *basal core promotor*. Istnieją przesłanki, które wskazują na zależność pomiędzy HBcAg, jako składową HBcrAg i wewnątrzwątrobowym cccDNA. Taka korelacja dla HBcrAg wydaje się mieć szczególne znaczenie, zwłaszcza w przypadku niewykrywalnego HBV DNA [24].

W wielu badaniach stwierdzono istotną korelację między poziomami HBcrAg i poszczególnymi etapami historii naturalnej zakażenia HBV. Wyższe poziomy HBcrAg w surowicy krwi były związane z bardziej nasilonymi zmianami zapalno-martwiczymi w tkance wątrobowej oraz włóknieniem, zwłaszcza u pacjentów HBeAg-dodatnich. Z kolei u pacjentów HBeAg-ujemnych poziom HBcrAg pozwalał odróżnić aktywne

i nieaktywne zakażenie, zarówno u nieleczonych, jak i leczonych pacjentów [23].

Ocena poziomu HBcrAg pozwala na stratyfikację ryzyka rozwoju marskości i innych następstw infekcji HBV, w tym HCC oraz prawdopodobieństwa klirensu HBsAg [25].

Pomimo bardzo atrakcyjnych zastosowań tego testu w praktyce klinicznej, należy jednak zwrócić uwagę, że większość badań oceniających przydatność HBcrAg zostało przeprowadzonych w populacji azjatyckiej.

HBV NUCLEIC ACID-RELATED ANTIGEN (HBV-NRAg)

Firma Wantai opracowała test jakościowy pozwalający wykryć antygen PreS1 i HBcAg, którego celem jest pośredni pomiar aktywności cccDNA HBV i replikacji HBV. Taka identyfikacja ma na celu wykrywanie resztkowych wartości (poniżej progu oznaczalności) HBV DNA w surowicy, a zatem różnicowanie aktywnej i nieaktywnej postaci infekcji HBV, oraz przewidywanie funkcjonalnego wyleczenia. Problemem pozostaje zależność wyniku od genotypu HBV, co może utrudniać interpretację predykcyjną w różnych populacjach pacjentów [26].

PODSUMOWANIE

Złożona historia naturalna infekcji HBV oraz duża różnorodność klinicznych scenariuszy rozwijających się w następstwie infekcji sprawia, że istnieje duże zapotrzebowanie na nowe metody diagnostyczne, przydatne w codziennej praktyce klinicznej. Jak dotąd wnioskowanie oparte na tak zwanych tradycyjnych markerach zakażenia HBV zawsze było obarczone pewnym marginesem błędu, a przede wszystkim nie pozwalało na pewne prognozowanie albo dalszego przebiegu choroby, albo ryzyka nawrotu infekcji w następstwie immunosupresji. Przedstawione powyżej nowoczesne markery stanowią wkład w zrozumienie aktualnej sytuacji pacjenta, ocenę potrzeby i/lub skuteczności terapii oraz wspomagają prognozowanie następstw zakażenia HBV. Mają też liczne ograniczenia związane z wpływem wielu czynników na wyniki pomiarów oraz dostępnością testów. Ich niewątpliwą zaletą jest brak konieczności wykonywania biopsji wątroby [27]. Udoskonalenie oznaczania wymienionych biomarkerów, jak też opracowanie nowych – zwią-

zanych zarówno z samym wirusem, jak i reakcją gospodarza – pozwoli usprawnić proces monitorowania leczenia pacjentów z zakażeniem HBV [28,29]. Jest to o tyle konieczne, że poza oceną fazy infekcji i poziomu replikacji wirusa, ostateczny proces chorobowy toczy się w tkance wątrobowej i zależy od wielu czynników indywidualnych pacjenta, patofizjologii wątroby oraz stanu immunologicznego gospodarza. Zatem doskonalenie metod diagnostycznych wydaje się równie ważne jak opracowywanie nowoczesnych, doskonalszych terapii anty-HBV.

KONFLIKT INTERESÓW

Autor nie zgłasza konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO

1. Nguyen M, Wong G, Gane E, et al. Hepatitis B Virus: advances in prevention, diagnosis, and therapy. *Clin Microbiol Rev* 2020; 33: 1-38.
2. Joshi SS, Coffin CS. Hepatitis B and pregnancy: virologic and immunologic characteristics. *Hepatol. Commun* 2020; 4: 157-171.
3. Tong S, Revill P. Overview of hepatitis B viral replication and genetic variability. *J Hepatol* 2016; 64: S4-S16.
4. Boeijen LL, Hoodeveen RC, Boonstra A, et al. Hepatitis B virus infection and the immune response: The big questions. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2017; 31: 265-272.
5. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017; 67: 370-398.
6. Jung MC, Pape GR. Immunology of hepatitis B infection. *Lancet Infect. Dis* 2002; 2: 43-50.
7. Vachon A, Osiowy C. Novel biomarkers of Hepatitis B Virus and their use in chronic hepatitis B patient management. *Viruses* 2021; 13: 951.
8. Nassal M. Hepatitis B viruses: Reverse transcription a different way. *Virus Res* 2008; 134: 235-249.
9. Charre C, Levrero M, Zoulim F. Non-invasive biomarkers for chronic hepatitis B virus infection management. *Antiviral Res* 2019; 169: 104553.
10. Ma H, Yang RF, Wei L. Quantitative serum HBsAg and HBeAg are strong predictors of sustained HBeAg seroconversion to pegylated interferon alfa-2b in HBeAg-positive patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 1498-1506.
11. Yang N, Feng J, Zhou T. Relationship between serum quantitative HBsAg and HBV DNA levels in chronic hepatitis B patients. *J Med Virol* 2018; 90: 1240-1245.
12. Pfeifferkorn M, Böhm S, Schott T, et al. Quantification of large and middle proteins of hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) as a novel tool for the identification of inactive HBV carriers. *Gut* 2018; 67: 2045-2053.
13. Tseng TC, Liu CH, Yang HC, et al. High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load. *Gastroenterology* 2012; 142: 1140-1149.
14. Tatar B, Acar A, Adar P, et al. Role of quantitative hepatitis B surface antigen levels in predicting liver biopsy time in treatment-naïve chronic hepatitis B patients. *Clin Exp Hepatol* 2020; 6: 55-59.
15. Kusumoto S, Tanaka Y, Suzuki R, et al. Ultra-high sensitivity HBsAg assay can diagnose HBV reactivation following rituximab-based therapy in patients with lymphoma. *J Hepatol* 2020; 73: 285-293.
16. van Bömmel F, Bartens A, Mysickova A, et al. Serum hepatitis B virus RNA levels as an early predictor of hepatitis B envelope antigen seroconversion during treatment with polymerase inhibitors. *Hepatology* 2015; 61: 66-76.
17. Giersch K, Allweiss L, Volz T, et al. Serum HBV pgRNA as a clinical marker for cccDNA activity. *J Hepatol* 2017; 66: 460-462.
18. Wang J, Shen T, Huang X, et al. Serum hepatitis B virus RNA is encapsidated pregenome RNA that may be associated with persistence of viral infection and rebound. *J Hepatol* 2016; 65: 700-710.
19. Suslov A, Meier MA, Ketterer S, et al. Transition to HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection is associated with reduced cccDNA transcriptional activity. *J Hepatol* 2021; 74: 794-800.
20. Huang YW, Takahashi S, Tsuge M, et al. On-treatment low serum HBV RNA level predicts initial virological response in chronic hepatitis B patients receiving nucleoside analogue therapy. *Antivir Ther* 2015; 20: 369-375.
21. Butler EK, Gersch J, McNamara A, et al. Hepatitis B Virus serum DNA and RNA levels in nucleos(t)ide analog-treated or untreated patients during chronic and acute infection. *Hepatology* 2018; 68: 2106-2117.
22. Lin N, Ye A, Lin J, et al. Diagnostic value of detection of pregenomic RNA in sera of hepatitis B virus-infected patients with different clinical outcomes. *J Clin Microbiol* 2020; 58: 1-9.
23. Wong DK, Seto WK, Cheung KS, et al. Hepatitis B virus core-related antigen as a surrogate marker for covalently closed circular DNA. *Liver Int.* 2017; 37: 995-1001.
24. Suzuki F, Miyakoshi H, Kobayashi M, et al. Correlation between serum hepatitis B virus core-related antigen and intrahepatic covalently closed circular DNA in chronic hepatitis B patients. *J Med Virol* 2009; 81: 27-33.
25. Testoni B, Lebossé F, Scholtes C, et al. Serum hepatitis B core-related antigen (HBcrAg) correlates with covalently closed circular DNA transcriptional activity in chronic hepatitis B patients. *J Hepatol* 2019; 70: 615-625.
26. Huang J, Yuan Q, Ge S, et al. The detection of serum HBV-NRag and HBV DNA correlation analysis. *Mod Prev Med* 2007; 34: 4632-4636.
27. Lim SG, Phyo WW, Ling JZJ, et al. Comparative biomarkers for HBsAg loss with antiviral therapy shows dominant influence of quantitative HBsAg (qHBsAg). *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 53: 1-11.
28. Lee HW, Lee JS, Ahn SH. Hepatitis B virus cure: Targets and future therapies. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 213.
29. Thibault V, Asselah T. Editorial: HBV cure - the quest for biomarkers to predict off-treatment sustained response. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 53: 552-554.

PRACA POGLĄDOWA

Nieinwazyjne metody oceny włóknienia wątroby

Non-invasive methods for the assessment of liver fibrosis

Aleksandra Berkan-Kawińska, Anna Piekarska

Oddział Chorób Zakaźnych i Hepatologii dla
Dorosłych, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital
im. dr. Wł. Biegańskiego w Łodzi, Klinika Chorób
Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w ŁodziADRES DO KORESPONDENCJI: dr n. med. Aleksandra Berkan-Kawińska, e-mail: aleksandra.berkan@gmail.com

STRESZCZENIE

Marskość wątroby jest jedną z najważniejszych przyczyn zgonów na świecie. Szacuje się, iż istotne klinicznie włóknienie może dotyczyć nawet 9,5% populacji ogólnej. U podłoża włóknienia wątroby leży zmiana składu macierzy zewnątrzkomórkowej, do jakiej dochodzi w wyniku proliferacji i aktywacji komórek gwiaździstych do komórek o fenotypie miofibroblastów, będących źródłem m.in. kolagenu i α -aktyny mięśni gładkich. Ponieważ procesy prowadzące do rozwoju marskości trwają zwykle latami i przebiegają bezobjawowo, do rozpoznania włóknienia rzadko dochodzi na początkowym etapie choroby. Dlatego też nadal poszukuje się optymalnych technik oceny zmian w wątrobie, które byłyby bezpieczne i łatwo dostępne dla szerokiego grona pacjentów.

Podstawową inwazyjną metodą służącą do ustalenia zaawansowania włóknienia jest biopsja wątroby, która przez wiele lat była traktowana jako złoty standard postępowania i podstawa kwalifikacji do leczenia. Wśród wad biopsji należy jednak wymienić m.in. ryzyko powikłań, wysokie koszty oraz błąd próby wynikający z faktu, iż zmiany w mięszu wątroby są zlokalizowane w sposób niejednorodny. Obecnie w ocenie włóknienia preferuje się wykorzystanie metod nieinwazyjnych, wśród których wyodrębnić można techniki obrazowe, oparte na ocenie elastyczności wątroby (elastografia dynamiczna, elastografia fali poprzecznej, elastografia impulsu mocy promieniowania akustycznego oraz elastografia rezonansu magnetycznego) oraz wskaźniki laboratoryjne polegające na pomiarze różnych bezpośrednich i pośrednich osoczowych markerów włóknienia i zestawieniu ich ze sobą w oparciu o ustalone algorytmy (FibroTest, APRI, FIB-4, wskaźnik Fornsa, GPR, Fibroindex, test ELF). Nieinwazyjne metody analizy włóknienia są procedurami charakteryzującymi się wysoką wartością diagnostyczną, niskim kosztem i minimalnym ryzykiem powikłań. W efekcie stanowią one dobry substytut biopsji wątroby. Poniższa praca stanowi omówienie najważniejszych nieinwazyjnych metod oceny zaawansowania zmian w wątrobie, ich skuteczności oraz ograniczeń, także w kontekście oceny włóknienia po wyleczeniu czynnika je indukującego.

SŁOWA KLUCZOWE: włóknienie wątroby, metody nieinwazyjne, elastografia, osoczowe markery, biopsja wątroby

ABSTRACT

Liver cirrhosis is a leading cause of mortality and morbidity across the world. Prevalence of clinically significant liver fibrosis in the general population is estimated to reach up to 9,5%. As the liver becomes fibrotic, changes in the composition of hepatic extracellular matrix occur. It is due mostly to the proliferation and activation of stellate cells to miofibroblasts, which subsequently become the source of collagen and smooth muscle α -actin. Given that the development of fibrosis can progress over many years and is usually asymptomatic, the diagnosis is rarely made on early stages of the disease. For that reason optimal markers of liver fibrosis that would be safe and easily accessible for the general population are still needed.

Traditionally the gold standard for assessment of fibrosis is liver biopsy, but it suffers from various limitations including risk of patient injury, high costs and sampling error due to uneven distribution of histologic lesions throughout the liver parenchyma. As a result, noninvasive tests of hepatic fibrosis have been used in patients with chronic liver diseases. Noninvasive alternatives to biopsy include radiologic and serum tests. A number of different types of elastography-based methods (transient elastography, shear-wave elastography, acoustic radiation force impulse imaging and

magnetic resonance elastography) have been developed. Serum tests are based on the assessment of various direct and indirect laboratory markers with the use of several validated algorithms (FibroTest, APRI, FIB-4, Forns index, GPR, Fibroindex, ELF test). High degree of accuracy, low costs and minimal risk of complications contribute to the fact that noninvasive liver fibrosis markers offer an attractive alternative to the liver biopsy. The aim of this review was to discuss the diagnostic value and limitations of the most popular noninvasive tests of hepatic fibrosis, with special consideration of fibrosis assessment after successful treatment for the liver disease.

KEY WORDS: liver fibrosis, non-invasive methods, transient elastography, serum biomarkers, liver biopsy

WPROWADZENIE

Marskość wątroby jest jedną z najważniejszych przyczyn zgonów na świecie [1]. Szacuje się, iż w 2017 roku z powodu marskości i jej powikłań zmarło 1,32 miliona ludzi [2]. Prowadzone na dużych grupach chorych badania analizujące częstość występowania włóknienia wątroby wykazały, że istotne klinicznie i zaawansowane włóknienie może dotyczyć odpowiednio nawet 9,5% i 2,6% populacji ogólnej [3]. U osób z grupy ryzyka (zaawansowany wiek, nadwaga, podwyższona aktywność aminotransferaz, zespół metaboliczny) występuje ono jeszcze powszechniej [3]. Wzrastająca częstość takich zaburzeń jak otyłość i nadużywanie alkoholu, w sposób szczególnie przyczyniających się do uszkodzenia mięszu wątroby, dodatkowo nasila problem włóknienia tego narządu [1].

U podłoża włóknienia wątroby leży zmiana składu i zaburzenie proporcji poszczególnych elementów macierzy zewnątrzkomórkowej (*extracellular matrix* – ECM), czyli przestrzeni lokalizującej się pomiędzy hepatocytami a sinusoidami [4]. Pod wpływem czynnika inicjującego, jakim jest np. niedotlenienie, stres oksydacyjny czy stres nitrozacyjny, następuje wydzielanie cytokin prozapalnych, zwłaszcza transformującego czynnika wzrostu β (*transforming growth factor* β – TGF- β) i płytkopochodnego czynnika wzrostu (*platelet-derived growth factor* – PDGF), które powodują proliferację i aktywację komórek Ito, określanych inaczej mianem komórek gwiazdzystych (*hepatic stellate cells* – HSCs), do komórek o fenotypie miofibroblastów. Na pobudzenie komórek HSCs wpływają także komórki Kupffera, które wydzielają reaktywne cząsteczki tlenu (*reactive oxygen species* – ROS) będące czynnikiem stymulującym aktywność HSCs [5]. Wśród innych komórek zaangażowanych w procesy włóknienia i mogących być źródłem miofibroblastów wymienia się również komórki mezenchymalne pochodzące ze szpiku kostnego, komórki nabłonka przewodów żółciowych i wrotne fibroblasty [6]. Niewystępujące w zdrowej wątrobie miofibroblasty w warunkach

aktywacji stają się głównym źródłem m.in. kolagenu, zwłaszcza typu I, α -aktyny mięśni gładkich i innych białek ECM [7]. W efekcie kilkudziesięciokrotnie rośnie całkowita zawartość kolagenowych i niekolagenowych składników ECM [6]. Odkładają się one w przestrzeniach międzykomórkowych w okolicy sinusoid tworząc bliznę łącznotkankową i powodując kapilaryzację sinusoid, czyli nabywanie przez nie błony podstawnej. Proces kapilaryzacji utrudnia wymianę pomiędzy hepatocytami i krwią i prowadzi w efekcie do martwicy niedokrwiennej hepatocytów oraz nadciśnienia wrotnego. Tkanka łączna ulega wyraźnemu zagęszczeniu z wytworzeniem mostków centralno-wrotnych i wrotno-wrotnych, co skutkuje fragmentacją mięszu i pojawianiem się typowych dla marskości guzków regeneracyjnych oddzielonych przestrzeniami łącznotkankowymi [6]. Poza nadmierną produkcją kolagenu rolę w procesach włóknienia wątroby odgrywa także jego upośledzona degradacja na skutek zaburzenia i zahamowania aktywności metaloproteinaz [8].

Postęp włóknienia i rozwój marskości wątroby niekoniecznie muszą mieć charakter liniowy – procesy te mogą przyspieszać, zwalniać, a nawet w ogóle nie postępować na różnych etapach choroby. Wśród czynników predysponujących do dynamicznej progresji choroby wymienia się na przykład starszy wiek w momencie zakażenia oraz płeć męską [9,10]. Progresja zakażenia u pacjentów płci męskiej wynika między innymi z niekorzystnego wpływu testosteronu na procesy włóknienia i aktywności zapalnej [10]. Włóknienie postępuje też szybciej u osób otyłych, ze stłuszczeniem wątroby oraz insulinoopornością/cukrzycą [11]. Ko-infekcja wirusa zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus* – HBV) lub ludzkiego wirusa upośledzenia odporności (*human immune-deficiency virus* – HIV) to kolejne istotne czynniki nasilające włóknienie i przyspieszające rozwój marskości wątroby [12,13]. Bez wątpienia na postęp choroby wątroby bardzo silnie wpływa także jednoczesne nadużywanie alkoholu. Ponieważ jednak procesy prowadzące do rozwoju mar-

TABELA 1. Główne metody oceny włóknienia wątroby

Metody inwazyjne	Wybrane metody nieinwazyjne	
	Metody oparte na ocenie elastyczności wątroby	Metody oparte na pomiarze osoczowych wskaźników włóknienia
Biopsja wątroby	TE (FibroScan)	Fibrotest
	SWE (Aixplorer)	APRI
	ARFI	FIB-4
	Elastografia rezonansu Magnetycznego (MRE)	FibroIndex
		Wskaźnik Fornsa
		GPR
		ELF

skości trwają zwykle latami i przebiegają bezobjawowo, do rozpoznania włóknienia rzadko dochodzi na początkowym etapie choroby. Nadal więc poszukuje się jak najlepszych, najbezpieczniejszych i tanich technik oceny zmian w wątrobie, które mogłyby być łatwo dostępne dla szerokiego grona pacjentów.

Włóknienie wątroby można ocenić metodami inwazyjnymi i nieinwazyjnymi. Podstawową inwazyjną techniką oceny włóknienia jest biopsja wątroby, natomiast wśród metod nieinwazyjnych można wyodrębnić techniki obrazowe, oparte na ocenie elastyczności wątroby, oraz laboratoryjne, wykorzystujące pomiar osoczowych markerów włóknienia (tab. 1).

BIOPSJA WĄTROBY

Biopsja wątroby była przez wiele lat złotym standardem oceny zmian w wątrobie i podstawą kwalifikacji do leczenia przeciwwirusowego. Pozwala ona na bezpośrednią ocenę aktywności zapalnej (*grading*) oraz włóknienia (*staging*). Do analizy bioptatów najczęściej stosuje się skalę Ishaka lub skalę METAVIR, które oceniają włóknienie i aktywność zapalną na podstawie zmian jakościowych. Uważa się, że aby umożliwić najbardziej optymalną analizę histopatologiczną, pobrany wycinek wątroby powinien mieć około 2,5 centymetra długości [14]. Najważniejszą wadą biopsji jest ryzyko powikłań, które, choć występują rzadko, mogą być bardzo poważne i stanowić zagrożenie dla zdrowia i życia pacjenta. Zbyt mały, rozfragmentowany lub zawierający niewystarczającą liczbę przestrzeni wrotnych bioptat, uniemożliwia pełną analizę budo-

wy morfologicznej miększu wątroby. Ponadto biopsja jest procedurą drogą, ponieważ wymaga hospitalizacji na oddziale szpitalnym, co wiąże się z wysokimi kosztami pośrednimi i bezpośrednimi. Ograniczeniem biopsji jest błąd próby, który wynika z tego, że zmiany w miększu wątroby są zlokalizowane w sposób niejednorodny – wykazano, że nawet u 33% pacjentów wycinki pobrane z różnych części wątroby różnią się o co najmniej jeden stopień włóknienia [15]. Ponadto niestety możliwa jest odmienna interpretacja wyniku biopsji przez różnych histopatologów, a nawet przez jednego histopatologa w różnym czasie – różnice w ocenie bioptatów mogą dotyczyć nawet 20–30% przypadków [14].

NIEINWAZYJNE METODY OCENY WŁÓKNIEŃ WĄTROBY

Ponieważ z uwagi na wszystkie wymienione wyżej ograniczenia monitorowanie dynamiki włóknienia na podstawie biopsji wątroby jest niezwykle trudne i obciążające dla pacjenta, obecnie preferuje się wykorzystanie nieinwazyjnych obrazowych metod oceny włóknienia. Najważniejsze z nich to elastografia dynamiczna (*transient elastography* – TE), elastografia fali poprzecznej (*shear-wave elastography* – SWE), elastografia impulsu mocy promieniowania akustycznego (*acoustic radiation force impulse* – ARFI) oraz elastografia rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance elastography* – MRE). Wszystkie metody oceniają włóknienie wątroby poprzez pomiar prędkości rozchodzenia się fal w miększu – prędkość ta jest bowiem zależna od sztywności (będącej pochodną włóknienia) narządu. Prędkość zostaje następnie przeliczona na kilopaskale (kPa) i to właśnie w tych jednostkach prezentowany jest ostateczny wynik.

Elastografia dynamiczna to technika jednowymiarowa polegająca na generacji w miększu wątroby fali mechanicznej poprzez wytwarzane przez głowicę wibracje o niskiej częstotliwości. Badanie wykonywane jest „na ślepo” – bez możliwości podglądu miększu narządu. Szacuje się, że objętość ocenianego fragmentu wątroby ma średnicę 1 cm i długość 4 cm [16]. Wynik końcowy stanowi średnia wartość z 10 pomiarów. Do badania wykorzystuje się aparat FibroScan (Echosense, Paryż, Francja), przy czym nowsze modele tego urządzenia posiadające opcję oceny kontrolowanego wskaźnika tłumienia fali (*controlled attenuation parameter* – CAP) umożliwiają ilościową ocenę stłuszcze-

nia wątroby. Na wiarygodny wynik badania TE niekorzystnie wpływają jednak wodobrzusze, wysoka aktywność aminotransferaz, cholestaza, zastoinowa niewydolność krążenia, spożyty niedługo przed badaniem posiłek czy też otyłość [17]. W tym ostatnim przypadku wysoki odsetek niepowodzeń badania wykonywanego u pacjentów z BMI >28 kg/m² pozwoliło ograniczyć zastosowanie sondy XL zamiast sondy M.

Elastografia fali poprzecznej jest wykonywana za pomocą aparatu Aixplorer (SuperSonic), który posiada opcję badania ultrasonograficznego (USG) – funkcja ta pozwala na dodatkową ocenę miększu wątroby oraz precyzyjny wybór badanego obszaru (np. uniknięcie pomiaru w miejscu, gdzie znajduje się naczynie krwionośne lub zmiana ogniskowa). Metoda SWE polega na indukowaniu fali poprzecznej przez wiązkę ultradźwięków. Wynik generowany jest w postaci kolorowej mapy elastyczności. Wielkość badanego fragmentu wątroby jest określana przez operatora. Aparat wylicza maksymalną, minimalną oraz średnią sztywność, a także odchylenie standardowe. W odróżnieniu od TE, wodobrzusze nie ogranicza możliwości wykonania pomiaru metodą SWE. Według niektórych badań skuteczność SWE w rozpoznawaniu włóknienia ≥F2–F3 może być większa niż TE [18].

Elastografia impulsu mocy promieniowania akustycznego polega na generowaniu krótkotrwałych impulsów mechanicznych i jest dodatkową opcją niektórych konwencjonalnych aparatów USG. Dlatego też, podobnie jak SWE, pozwala na jednoczesne ultrasonograficzne obrazowanie tkanek i dokładne określenie analizowanego fragmentu wątroby. Badany obszar jest jednak znacznie mniejszy niż w przypadku SWE (jego wymiary graficzne wynoszą 10 mm długości i 6 mm szerokości) i nie ma możliwości jego modyfikowania [17].

Jedną z najnowszych obrazowych metod oceny włóknienia wątroby jest elastografia rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance elastography* – MRE). Polega ona na pomiarze prędkości rozchodzenia się fali akustycznej w obrębie miększu wątroby z wykorzystaniem techniki rezonansu magnetycznego, a następnie przełożenie uzyskanych wyników za pomocą algorytmu matematycznego na obraz radiologiczny. Jest to szczególnie obiecująca alternatywa dla biopsji zważywszy na fakt, iż charakteryzuje się wysoką zgodnością wyników otrzymywanych przez różnych badaczy oraz pozwala wyeliminować wpływ czynników ograniczających przydatność innych technik nieinwazyjnych, takich jak otyłość lub

TABELA 2. Najpopularniejsze osoczowe markery włóknienia wątroby

Test	Rok opracowania	Zmienne
FibroTest	2001	Wiek, płeć, bilirubina, GGT, α-2 makroglobulina, haptoglobina, apolipoproteina A1
APRI	2003	AST, płytki krwi
FIB-4	2006	Wiek, AST, ALT, płytki krwi
Wskaźnik Fornsa	2002	Wiek, GGT, płytki krwi, cholesterol
GPR	2016	GGT, płytki krwi
ELF	2004	Wiek, PIIINP, kwas hialuronowy, TIMP-1
FibroIndex	2007	Płytki krwi, AST, globuliny γ
PIIINP – aminoterminalny propeptyd kolagenu typu III, TIMP-1 – tkankowy inhibitor metaloproteinazy-1		

wodobrzusze. Istnieją badania, które pokazują, że dokładność diagnostyczna MRE w rozpoznawaniu zarówno marskości, jak i zaawansowanego włóknienia jest w przypadku tej metody wyższa niż w przypadku TE [19]. Co prawda, metoda ta była dotychczas analizowana przede wszystkim u pacjentów z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby (*non-alcohol fatty liver disease* – NAFLD), jednak wyniki opublikowanych badań dość jednoznacznie wskazują na jej wysoką czułość i swoistość [20]. Obecnie jest to jednak badanie kosztowne i o ograniczonej dostępności. Ponadto czynnikiem, który może utrudnić lub uniemożliwić rozpoznanie stłuszczenia wątroby techniką MRE jest nadmierna akumulacja żelaza w tym narządzie [21].

W przypadku niemożności oceny włóknienia wymienionymi metodami, można wykorzystać do oceny włóknienia tzw. osoczowe wskaźniki włóknienia wątroby, zestawiające ze sobą różne parametry laboratoryjne w oparciu o ustalone algorytmy (tab. 2). W niektórych przypadkach wykorzystuje się badania wykonywane rutynowo w praktyce klinicznej (np. aktywność aminotransferaz czy liczba płytek krwi), w innych – specjalnie do tego celu wybrane markery.

Jednym z najpopularniejszych algorytmów jest test, w którym uwzględnione są pomiary stężeń we krwi α-2 makroglobuliny, haptoglobiny, γ-glutamylotransferazy (GGT), bilirubiny i apolipoproteiny A1. Test ten został opracowany przez grupę francuskich badaczy w 2001 roku na podstawie badania obejmującego 339 pacjentów zakażonych HCV. Wynik oznaczeń laboratoryjnych skorelowano z wykonaną tego samego dnia biopsją wątroby [22]. Formuła została

objęta prawem autorskim i jest dostępna komercyjnie pod nazwą „FibroTest”. Okazało się, że na podstawie wartości FibroTestu <0,2 można było ze 100% pewnością wykluczyć istotne kliniczne włóknienie ($\geq F2$ według METAVIR). Z kolei uzyskanie wartości >0,6 wiązało się z prawdopodobieństwem występowania zaawansowanego włóknienia na poziomie >90%. Wyniki fałszywie dodatnie i fałszywie ujemne występują często u pacjentów z zespołem Gilberta, hemolizą oraz ostrymi stanami zapalnymi [23].

Znacznie prostszym i wykorzystywanym w praktyce parametrem jest APRI (*AST to platelets ratio index*), który został opisany po raz pierwszy w 2003 roku i jest jednym z najszerzej stosowanych wskaźników o bardzo dobrze udokumentowanych właściwościach. Uwzględnia on stosunek aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST) do stężenia płytek krwi:

$$APRI = \frac{\frac{AST \text{ (U/l)}}{AST \text{ (ULN) (U/l)}}}{\frac{PLT \text{ (10}^9\text{/l)}}{PLT \text{ (10}^9\text{/l)}}} \times 100$$

ULN – górna granica normy (*upper limit of normal*)

Wyniki uzyskane przez autorów wskaźnika pokazały, że zastosowanie APRI umożliwiło poprawne przewidzenie obecności zaawansowanego włóknienia i marskości wątroby u odpowiednio 51% i 81% pacjentów [24]. Z kolei mediany powierzchni pola pod krzywą ROC (*area under the receiver operating characteristic curve* – AUROC), czyli parametru świadczącego o zdolności testu do odróżnienia (w tym przypadku) zaawansowanego włóknienia i marskości, wyniosły odpowiednio 0,80–0,88 i 0,89–0,94. W idealnych warunkach wartość AUROC dla testu diagnostycznego wynosi 1; test jest bardzo dobry, gdy AUROC wynosi >0,9, a dobry, gdy >0,8 – w przypadku APRI możemy więc mówić o tym, że jest to wskaźnik o dobrych właściwościach. Najczęściej przyjmuje się, że wartość APRI < 0,5 pozwala na wykluczenie, a APRI $\geq 1,5$ na potwierdzenie zaawansowanego włóknienia. Dla marskości te wartości odcięcia wynoszą odpowiednio <1,0 i ≥ 2 [25]. Wyniki nieokreślone, czyli mieszczące się w przedziale 0,5–1,5 są najtrudniejsze do interpretacji. Na podstawie wyników opublikowanej w 2007 roku metaanalizy obejmującej niemal 4300 pacjentów zakażonych HCV potwierdzono, że wzrost wartości APRI koreluje z zaawansowaniem włóknienia w wątrobie [26]. Choć niektóre badania pokazują, że wskaźnik APRI wykazuje nieco mniejszą dokładność diagnostyczną niż Fibrotest lub FibroScan [27], jego

niskie koszty i szeroka dostępność sprawiają, że znajduje zastosowanie w praktyce klinicznej.

Kolejnym popularnym wskaźnikiem o dobrej mocy statystycznej jest wskaźnik FIB-4, który poza stężeniem płytek krwi i aktywnością AST uwzględnia jeszcze aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) oraz wiek pacjenta:

$$FIB - 4 = \frac{\text{wiek} \times AST \text{ (U/l)}}{PLT \text{ (10}^9\text{/l)} \times \sqrt{ALT \text{ (U/l)}}}$$

Został on opracowany w 2006 roku przez Sterlinga i wsp. w badaniu na grupie pacjentów z koinfekcją HIV/HCV [28]. Wartość FIB-4 <1,45 pozwala wykluczyć, a wartość FIB-4 >3,25 potwierdzić zaawansowane włóknienie. Dla wartości <1,45 prawdopodobieństwo wykluczające (ujemna wartość predykcyjna; *negative predictive value* – NPV) wystąpienia zaawansowania włóknienia wynosiło 89–90%, a dla wartości >3,25 prawdopodobieństwo potwierdzające (dodatnia wartość predykcyjna; *positive predictive value* – PPV) zaawansowane włóknienie wynosiło 65%. Wyniki uzyskane przez autorów wskaźnika FIB-4 pokazują, że opierając się na wyżej wymienionych progach odcięcia można poprawnie ocenić stopień zaawansowania włóknienia u 87% pacjentów z wartościami FIB-4 spoza przedziału 1,45–3,25 i uniknąć biopsji w około 70% przypadków. Wartości w przedziale 1,45–3,25 stanowią tzw. „szarą strefę”, która jest niejednoznaczna i trudna do interpretacji. Porównując wskaźnik FIB-4 z FibroTestem wykazano zgodność pomiędzy wynikiem FibroTestu a wartościami wskaźnika FIB-4 <1,45 lub >3,25 na poziomie odpowiednio 92,1% i 76% [29].

Wskaźnik Fornsa to zaproponowany w 2002 roku parametr uwzględniający cztery zmienne: cholesterol, GGT, liczbę płytek krwi oraz wiek chorego [30]:

$$\text{Wskaźnik Fornsa} = 7,811 - 3,131 \times \ln(PLT(10^9/l)) + 0,781 \times \ln(GGT) + 3,467 \times \ln(\text{wiek}) - 0,014 \times \text{cholesterol (mg/dl)}$$

W badaniu obejmującym prawie 500 wcześniej nieleczonych chorych z PZWC wartość AUROC dla tego markera wyniosła 0,81–0,86; wskaźnik Fornsa <4,2 pozwalał na wykluczenie znaczącego włóknienia ($\geq F2$) z prawdopodobieństwem wynoszącym 96% [30]. Mniejszą siłą statystyczną charakteryzował się górny punkt odcięcia, wyznaczony na poziomie 6,9 – jego wartość predykcyjna dodatnia była dość niska i wyniosła 66%. Co więcej, bardzo duża część pacjentów mieściła się w nieokreślonym przedziale 4,2–6,9. W analizie porównawczej nieinwazyjnych wskaźni-

ków włóknienia wykazano także, iż wskaźnik Forns jest mniej dokładny niż FIB-4 i FibroTest w diagnostyce marskości wątroby [31]. Co więcej, na jego wynik mogą wpływać zaburzenia lipidowe, a także przyjmowanie leków obniżających poziom cholesterolu we krwi.

Dwie składowe wskaźnika Forns, czyli GGT i liczbę płytek krwi, uwzględniono także w bardzo prostym wskaźniku GPR (*GGT-to-platelet ratio*), który został opracowany w oparciu o analizę grupy pacjentów z monoinfekcją HBV w Afryce Zachodniej, gdzie dostępność nieinwazyjnych metod obrazowania włóknienia, takich jak np. TE, jest bardzo ograniczona [32]. W analizie wieloczynnikowej przeprowadzonej przez zespół Lemoine i wsp. wykazano bowiem, iż to właśnie GGT i liczba płytek krwi są niezależnymi czynnikami predykcyjnymi włóknienia. Uwzględnione razem w jednym wskaźniku, okazały się cechować bardzo dobrymi właściwościami diagnostycznymi – wartości AUROC dla poszczególnych stadiów włóknienia ($\geq F2$, $\geq F3$ i $F4$) przewyższały istotnie wartości AUROC dla FIB-4 i APRI. Wskaźnik GPR wylicza się według wzoru:

$$GPR = \frac{GGT \text{ (IU/l)}}{PLT \cdot 10^9/l}$$

Optymalne wartości GPR upoważniające do rozpoznania zaawansowanego włóknienia (zdefiniowanego przez autorów jako $\geq F2$) i marskości wyniosły odpowiednio 0,32 i 0,56. Dobłą korelację stosunku aktywności GGT do liczby płytek krwi z włóknieniem ocenianym na podstawie biopsji wątroby opisywali także inni badacze [33]. Co prawda, jest to wskaźnik analizowany dotychczas głównie u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B (PZWB), jednak badania w grupie chorych zakażonych HCV pokazały, iż także w tej grupie swoistość i czułość GPR są porównywalne z innymi nieinwazyjnymi metodami oceny włóknienia, zarówno laboratoryjnymi, jak i obrazowymi, i wynoszą odpowiednio 73% i 76% [34]. Progi odcięcia dla włóknienia $\geq F2$ i $\geq F4$ u chorych z PZWC ustalono na odpowiednio 0,39 i 0,72 [34]. Należy jednak pamiętać, że wartość tego parametru może być zaburzona w przypadku ostrego zapalenia wątroby, żółtaczk cholestatycznej, nadmiernego stosowania alkoholu, znacznej otyłości i raka wątrobowokomórkowego, a także stanów wywołujących małopłytkowość [32,33].

Fibroindex jest algorytmem wykorzystującym takie zmienne jak liczba płytek, aktywność AST i stę-

żenie globulin γ [35]. Pozwala on z dużą pewnością potwierdzić zaawansowane włóknienie – pozytywna wartość predykcyjna wystąpienia znaczącego włóknienia ($\geq F2$) przy wartości Fibroindex $\geq 2,25$ wyniosła 94,6%. Jednocześnie test ten znacznie słabiej wyklucza możliwość wystąpienia zaawansowanego włóknienia – wartość predykcyjna ujemna dla Fibroindexu $\leq 1,25$ wyniosła zaledwie 64,2%. W badaniu Adlera i wsp. potwierdzono, że jest to najsłabszy z wymienionych osobczych wskaźników oceny włóknienia wątroby [31].

Istnieją także wskaźniki oparte na oznaczaniu markerów bezpośrednio związanych z procesem włóknienia wątroby. Jednym z najpopularniejszych jest test ELF (*enhanced liver fibrosis*), opracowany w 2004 roku przez zespół Rosenperga i wsp. i opatentowany przez firmę Siemens Medical Solutions Diagnostics (Tarrytown, NY) [36]. Uwzględnia on wiek pacjenta oraz stężenie aminoterminalnego propeptydu kolagenu typu III (PIIINP), kwasu hialuronowego i tkankowego inhibitora metaloproteiny-1 (TIMP-1). Są to białka, których poziom bezpośrednio odzwierciedla zaburzenie proporcji poszczególnych elementów macierzy zewnątrzkomórkowej, aktywność miofibroblastów oraz syntezę i degradację kolagenu. Wskaźnik ELF został zwalidowany na grupie ponad tysiąca pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby. Wartości poniżej 7,7 wskazują na brak lub łagodne włóknienie wątroby; 7,7–9,8 na umiarkowane włóknienie, natomiast wartości powyżej 9,8 świadczą o zaawansowanym włóknieniu wątroby [36].

Co ciekawe, według danych z piśmiennictwa, w przypadku rozbieżności pomiędzy wynikami oznaczeń markerów nieinwazyjnych i biopsji przyczynę takiego zdarzenia można ustalić u około dwóch trzecich pacjentów i często okazuje się, że odpowiada za nie nieudana biopsja. Niepowodzenie diagnostyczne biopsji zdarza się ponad siedmiokrotnie częściej, niż niepowodzenie markerów nieinwazyjnych [23]. Co więcej, na przykładzie FibroTestu wykazano, iż jest on lepszym niż biopsja wątroby czynnikiem predykcyjnym powikłań zakażenia HCV (AUROC odpowiednio 0,96 i 0,91; $p = 0,01$), a także zgonów z powodu PZWC (AUROC odpowiednio 0,96 i 0,87; $p = 0,046$) [37]. Wreszcie, zestawienie z sobą co najmniej dwóch spośród dostępnych testów pozwala na dodatkowe zwiększenie ich wartości diagnostycznej [38].

Na koniec warto wspomnieć o dość często pojawiającym się, zwłaszcza w kontekście wyleczenia zakażenia HCV, pytaniu o wpływ usunięcia czynnika uszkadzającego wątrobę na dokładność badań niein-

wazyjnych. Wydaje się, iż poprawa w zakresie włóknienia wątroby obserwowana powszechnie w badaniach nieinwazyjnych może przynajmniej w części wynikać z ograniczenia aktywności martwiczo-zapalnej, która jest ważną składową chociażby wirusowych zapaleń wątroby [39,40]. Jest to uzasadniona hipoteza, zważywszy na fakt, iż przebudowa zwłókniałej wątroby wydaje się procesem wymagającym czasu przekraczającego okres obserwacji zaplanowany w większości przeprowadzonych dotychczas badań. Co więcej, dane z piśmiennictwa jasno wskazują na to, iż istnieje wyraźna korelacja pomiędzy aktywnością aminotransferaz a sztywnością wątroby, przez co nieinwazyjna ocena włóknienia wątroby w warunkach zapalenia tego narządu może być zaburzona [41]. Na przykładzie zakażenia HCV wykazano, iż już przejściowa supresja wirerii i ograniczenie stanu zapalnego skutkują zmniejszeniem wartości wskaźników włóknienia wątroby – zmniejszenie sztywności wątroby i obniżenie wartości parametrów FIB-4 i APRI obserwowano nawet u chorych, którzy nie osiągnęli wyleczenia, choć nie były to zmiany trwałe i często nie osiągały istotności statystycznej [40]. Analizy zestawiające wyniki badań nieinwazyjnych wykonanych po usunięciu czynnika uszkadzającego miąższ wątroby z jednoczasową oceną biopsjatów wątroby były prowadzone głównie w populacji chorych po skutecznym leczeniu HCV, zwłaszcza po terapiach interferonowych. W badaniu porównującym biopsję i TE u pacjentów po skutecznym leczeniu przeciwwirusowym stwierdzono, iż u 21% pacjentów, u których wynik badania elastograficznego nie przekraczał 12 kPa (F3), obecne były w biopsji cechy świadczące o marskości [42]. W efekcie skuteczność diagnostyczna dla TE w rozpoznawaniu F4 po leczeniu kształtowała się według autorów na poziomie 58% (czułość) i 90% (swoistość), podczas gdy u chorych z wykrywalną wiracją czułość była dotychczas szacowana na 82–98%. Autorzy sugerowali, iż próg odcięcia wynoszący 12,5 kPa i ustalony dla pacjentów wiremicznych, prawdopodobnie zawyżony przez aktywność zapalną i nekrotyczną, nie jest właściwy u pacjentów po wyleczeniu zakażenia HCV. Podobne wnioski płyną również z nielicznych opublikowanych prac obejmujących populacje pacjentów poddawanych terapiom bezinterferonowym. W badaniu przeprowadzonym na niewielkiej, 15-osobowej grupie chorych wyniki biopsji po leczeniu potwierdziły regresję włóknienia opisywaną w badaniu elastograficznym, ale nie tak spektakularną i szybką – spośród chorych osiągających wynik <9,5 kPa, jedynie u 31%

stwierdzono poprawę do włóknienia <F3 w biopsjach wątroby [43]. Spośród chorych z wyjściową marskością rozpoznaną na podstawie badania elastograficznego włóknienie oceniane metodą nieinwazyjną spadło do F0–F1 u 75% chorych, podczas gdy w ocenie histopatologicznej było widoczne zaledwie u 25% pacjentów. Jednocześnie jednak u niemal wszystkich chorych badania morfometryczne wykazały zmniejszenie zawartości kolagenu i to średnio aż o 46% [43].

W obliczu omówionych powyżej doniesień wydaje się, iż nieinwazyjne metody analizy włóknienia są procedurami charakteryzującymi się wysoką wartością diagnostyczną, niskim kosztem i minimalnym ryzykiem powikłań. W efekcie stanowią one zadowalający substytut biopsji wątroby. Niewykluczone jednak, że u pacjentów po wyleczeniu czynnika indukującego włóknienie należy rozważyć przyjęcie innych progów odcięcia dla rozpoznawania marskości za pomocą badań nieinwazyjnych i nadal prowadzić na przykład skryning w kierunku HCC, mimo wartości pomiarów nieinwazyjnych, które nie przekraczają progów rozpoznania marskości u pacjentów z aktywną chorobą wątroby.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorki nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Cheemerla S, Balakrishnan M. Global Epidemiology of Chronic Liver Disease. *Clin Liver Dis* (Hoboken) 2021; 17(5): 365-370. Published 2021 Jun 4. doi:10.1002/cld.1061.
2. GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5(3): 245-266. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30349-8.
3. Nah E, Cho S, Kim S, et al. Prevalence of liver fibrosis and associated risk factors in the Korean general population: a retrospective cross-sectional study. *BMJ Open* 2021; 11: e046529. doi: 10.1136/bmjopen-2020-046529.
4. Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. *J Biol Chem* 2000; 275(4): 2247-50.
5. Gabriel A, Radłowski P, Kukla M. Odwracalność włóknienia u chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C. Cechy morfologiczne i ich ewolucja. *Hepatologia* 2017; 17: 72-78.
6. Czechowska G, Celiński K, Wójcicka G. Mechanizm włóknienia wątroby - rola komórek gwiaździstych, stresu oksydacyjnego i nitrozacyjnego. *Postępy Hig Med Dosw* 2019; 73: 421-439.

7. Kisseleva T, Brenner DA. Mechanisms of fibrogenesis. *Exp Biol Med* (Maywood) 2008; 233(2): 109-22.
8. Benyon RC, Iredale JP, Goddard S, Winwood PJ, Arthur MJ. Expression of tissue inhibitor of metalloproteinases 1 and 2 is increased in fibrotic human liver. *Gastroenterology* 1996; 110(3): 821-31.
9. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997; 349(9055): 825-832.
10. White DL, Tavakoli-Tabasi S, Kuzniarek J, Pascua R, Ramsey DJ, El-Serag HB. Higher serum testosterone is associated with increased risk of advanced hepatitis C-related liver disease in males. *Hepatology* 2012; 55(3): 759-768.
11. Lingala S, Ghany MG. Natural History of Hepatitis C. *Gastroenterol Clin North Am* 2015; 44(4): 717-34.
12. Kruse RL, Kramer JR, Tyson GL, et al. Clinical outcomes of hepatitis B virus coinfection in a United States cohort of hepatitis C virus-infected patients. *Hepatology* 2014; 60(6): 1871-1878.
13. Martinez-Sierra C, Arizcorreta A, Diaz F, et al. Progression of chronic hepatitis C to liver fibrosis and cirrhosis in patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2003; 36(4): 491-498.
14. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 1449-57.
15. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pyrsopoulos NT, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2614-2618.
16. Milkiewicz P. Elastografia wątroby w codziennej praktyce klinicznej. *Gastroenterologia Kliniczna* 2017; 9(1): 1-6.
17. Janczewska E, Pisula A, Simon K. Rekomendacje dotyczące wykonywania badań elastograficznych wątroby. *Przegl Epidemiol* 2015; 69: 429-433.
18. Cassinotto C, Lapuyade B, Mouries A, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis with impulse elastography: comparison of Supersonic Shear Imaging with ARFI and FibroScan®. *J Hepatol* 2014; 61(3): 550-557.
19. Xiao H, Shi M, Xie Y, et al. Comparison of diagnostic accuracy of magnetic resonance elastography and Fibroscan for detecting liver fibrosis in chronic hepatitis B patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12: e0186660.
20. Selvaraj EA, Mózes FE, Jayaswal ANA, Zafarmand MH, Vali Y, Lee JA, et al.; LITMUS Investigators. Diagnostic accuracy of elastography and magnetic resonance imaging in patients with NAFLD: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2021; 75(4): 770-785. doi: 10.1016/j.jhep.2021.04.044.
21. Mannelli L, Monti S, Ogurtsov P. The role of magnetic resonance elastography in liver stiffness evaluation. *Pol Arch Intern Med* 2019; 129(5): 301-302. doi: 10.20452/pamw.14857.
22. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: prospective study. *Lancet* 2001; 357: 1069-75.
23. Poynard T, Morra R, Ingiliz P, et al. Assessment of liver fibrosis: noninvasive means. *Saudi J Gastroenterol* 2008; 14(4): 163-173.
24. Wai CT, Greenon JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38(2): 518-26.
25. Gietka J. Wykorzystanie prostych nieinwazyjnych metod oceny włóknienia wątroby w kwalifikacji do leczenia chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C. *Przegl Epidemiol* 2011; 65: 27-34.
26. Shaheen AAM, Myers RP. Diagnostic accuracy of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review. *Hepatology* 2007; 46(3): 912-21.
27. Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 128: 343-350.
28. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006; 43: 1317-25.
29. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology* 2007; 46: 32-6.
30. Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM, Aponte J, Quinto L, Martinez-Bauer E, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002; 36: 986-992.
31. Adler M, Gulbis B, Moreno C, Evrard S, Verset G, Golstein P, et al. The predictive value of FIB-4 versus FibroTest, APRI, FibroIndex and Forns index to noninvasively estimate fibrosis in hepatitis C and nonhepatitis C liver diseases. *Hepatology* 2008; 47: 762-3.
32. Lemoine M, Shimakawa Y, Nayagam S, Khalil M, Suso P, Lloyd J, et al. The gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio (GPR) predicts significant liver fibrosis and cirrhosis in patients with chronic HBV infection in West Africa. *Gut* 2016; 65(8): 1369-76.
33. Hu YC, Liu H, Liu XY, et al. Value of gamma-glutamyl-transpeptidase-to-platelet ratio in diagnosis of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2017; 23(41): 7425-7432.
34. Shimakawa Y, Bonnard P, El Kassas M, Abdel-Hamid M, Esmat G, Fontanet A. Diagnostic accuracy of the γ -glutamyl transpeptidase to platelet ratio to predict liver fibrosis in Egyptian patients with HCV genotype 4. *Gut* 2016; 65(9): 1577-8.
35. Koda M, Matunaga Y, Kawakami M, et al. FibroIndex, a practical index for predicting significant fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007; 45: 297-306.
36. Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, Becka M, Burt A, Schuppan D, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology* 2004; 127: 1704-1713.
37. Ngo Y, Munteanu M, Messous D, Charlotte F, Imbert-Bismut F, Thabut D, et al. A prospective analysis of the prognostic value of biomarkers (FibroTest) in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chem* 2006; 52: 1887-96.
38. Köksal İ, Yılmaz G, Parlak M, et al. Diagnostic value of combined serum biomarkers for the evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection: A multicenter, noninterventional, observational study. *Turk J Gastroenterol* 2018; 29(4): 464-472.

39. Tada T, Kumada T, Toyoda H, Mizuno K, Sone Y, Kataoka S, et al. Improvement of liver stiffness in patients with hepatitis C virus infection who received direct-acting antiviral therapy and achieved sustained virological response. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32(12): 1982-1988.
40. Bachofner JA, Valli PV, Kröger A, Bergamin I, Künzler P, Basserga A, et al. Direct antiviral agent treatment of chronic hepatitis C results in rapid regression of transient elastography and fibrosis markers fibrosis-4 score and aspartate aminotransferase-platelet ratio index. *Liver Int* 2017; 37(3): 369-376.
41. Iacobellis A, Siciliano M, Perri F, Annicchiarico BE, Leandro G, Caruso N, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin in patients with hepatitis C virus and decompensated cirrhosis: a controlled study. *J Hepatol* 2007; 46(2): 206-12.
42. D'Ambrosio R, Aghemo A, Fraquelli M, Rumi MG, Donato MF, Paradis V, et al. The diagnostic accuracy of Fibroscan for cirrhosis is influenced by liver morphometry in HCV patients with a sustained virological response. *J Hepatol* 2013; 59(2): 251-6.
43. Pan JJ, Bao F, Du E, et al. Morphometry Confirms Fibrosis Regression From Sustained Virologic Response to Direct-Acting Antivirals for Hepatitis C. *Hepatol Commun* 2018; 2(11): 1320-1330.

PRACA POGLĄDOWA

Czynniki wpływające na rozwój i progresję stłuszczeniowej choroby wątroby związanej z dysfunkcją metaboliczną

Factors associated with development and progression of metabolic associated fatty liver disease

Michał Kukła^{1,2}
Piotr Szredzki^{3,4}

¹ Klinika Chorób Wewnętrznych i Geriatrii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

² Zakład Endoskopii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

³ Kliniczny Oddział Chirurgii Ogólnej Szpitala Miejskiego w Rzeszowie

⁴ Pracownia Endoskopii Szpitala Miejskiego w Rzeszowie

ADRES DO KORESPONDENCJI: dr hab. n. med. Michał Kukła, prof. UJ, e-mail: kuklamich@poczta.onet.pl, michal.kukla@uj.edu.pl

STRESZCZENIE

Metaboliczna stłuszczeniowa choroba wątroby (*metabolic associated fatty liver diseases* – MAFLD) jest stwierdzana u ponad 25% światowej populacji. Zmiana paradygmatu na MAFLD wiąże się ze zmianą nomenklatury, opiera się na rozpoznaniu w oparciu o kryteria pozytywne, a także dopuszcza możliwość współwystępowania innych chorób wątroby. Jej patogeneza nie została całkowicie wyjaśniona. Przebieg choroby jest zróżnicowany, a jej stopień nasilenia wykazuje znaczną zmienność u pacjentów w zależności od wielu czynników. U części pacjentów progresja jest szybka i prowadzi do marskości i niewydolności wątroby, a u innych przebieg jest łagodny i powolny. Obraz kliniczny MAFLD zależy od równowagi i wzajemnych powiązań pomiędzy wieloma czynnikami, przede wszystkim metabolicznymi, środowiskowymi oraz genetycznymi. Zwiększająca się liczba pacjentów z MAFLD oraz mała skuteczność leczenia spowodowana jest brakiem uwzględnienia heterogenności choroby. Przyszłość terapii MAFLD będzie prawdopodobnie oparta na identyfikacji jak największej liczby czynników wpływających na rozwój i progresję choroby. Będzie to leczenie spersonalizowane dla każdego pacjenta.

SŁOWA KLUCZOWE: metaboliczna choroba stłuszczeniowa wątroby, niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby, włóknienie, stłuszczenie, mikrobiota

ABSTRACT

The metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) is evidenced in more than 25% of the world population. Any alteration of the paradigm into the MAFLD brings about a change in the nomenclature; it is based on the diagnosis supported by some positive criteria, and it also allows for the co-existence of other liver diseases. Its pathogenesis has not been fully elucidated yet. The course of the disease is varied, its degree of severity shows considerable variability in patients and is dependent on many factors. With some patients, the progression is rapid and results in cirrhosis and liver failure; while with others, the course seems to be mild and steadfast. The clinical picture of the MAFLD depends on the balance and inter-relationships between many factors – primarily metabolic, environmental, and genetic ones. The increasing number of patients with the MAFLD, coupled with the low effectiveness of treatment, is presumably due to the failure to consider the heterogeneity nature of the disease. The future of the MAFLD therapy is likely to be hinged on the identification of as many factors as possible influencing the development and progression of the illness. It will probably be a kind of treatment that is tailored for each single patient.

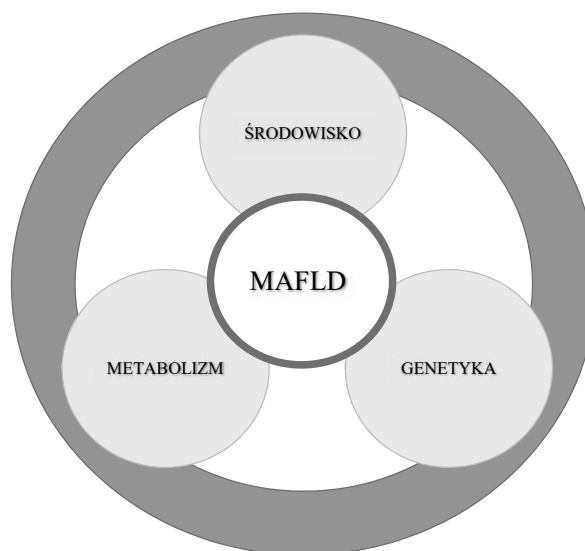
KEY WORDS: metabolic associated fatty liver disease, nonalcoholic fatty liver disease, fibrosis, steatosis, microbiota

WPROWADZENIE

Metaboliczna choroba stłuszczeniowa wątroby (*metabolic associated fatty liver disease* – MAFLD) jest chorobą zapalną z nagromadzeniem lipidów w >5% hepatocytów, stwierdzaną u 25% światowej populacji i 15–49% Europejczyków. Jest to przewlekła choroba, a jej patogeneza nie została w pełni wyjaśniona. Przebieg kliniczny jest heterogenny, obejmuje szeroki zakres zmian – od prostego stłuszczenia, przez niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (*nonalcoholic steatohepatitis* – NASH) z włóknieniem lub bez niego, do marskości, a nawet raka wątrobowokomórkowego (*hepatocellular carcinoma* – HCC). Ten szeroki zakres zmian oraz bardzo zmienny przebieg zależy od wielu czynników. Nie wiadomo, dlaczego w części przypadków choroba ma szybki przebieg i prowadzi do marskości wątroby oraz jej niewydolności, a z kolei u pozostałej części pacjentów ma przebieg o bardzo powolnej progresji. Należy przy tym pamiętać, że HCC może się rozwinąć na każdym etapie choroby, nawet bez obecności włóknienia, co niewątpliwie stanowi duży problem kliniczny i diagnostyczny [1]. Włóknienie jest podstawowym czynnikiem rokowniczym, wpływającym na wystąpienie powikłań wątrobowych i pozawątrobowych oraz przeżycie pacjentów.

Omawiając MAFLD należy zwrócić uwagę na trzy zasadnicze grupy pacjentów, wyodrębnione ze względu na główne czynniki patogenetyczne, leżące u podstawy choroby (ryc. 1). Pierwsza grupa to pacjenci z przewagą czynników metabolicznych, druga – środowiskowych, a trzecia – genetycznych. W każdej grupie wszystkie te czynniki współistnieją, ale różne jest ich znaczenie. Do tej pory używano terminu niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (*nonalcoholic fatty liver disease* – NAFLD), w której jednym z kryteriów diagnostycznych było ściśle określenie maksymalnej, dopuszczalnej ilości spożywanego alkoholu [2]. Na rozpoznanie NAFLD pozwala stwierdzenie stłuszczenia w badaniu obrazowym, elastograficznym lub histopatologicznym. Zmiana paradygmatu na MAFLD pozwala rozpoznać chorobę, jeśli stwierdzono stłuszczenie oraz cukrzycę typu 2 i/lub nadwagę/otyłość i/lub hiperlipidemię, bez uwzględniania ilości spożywanego alkoholu.

Nadwaga zdefiniowana jest jako wskaźnik masy ciała (*body mass index* – BMI) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ u rasy kaukaskiej lub BMI $\geq 23 \text{ kg/m}^2$ u Azjatów. Cukrzycę rozpoznajemy w przypadku: jednego pomiaru stężenia glukozy na czczo we krwi żyłnej $>126 \text{ mg/dl}$ lub jed-



RYCINA 1. Podstawowe czynniki patogenetyczne w rozwoju MAFLD

nego pomiaru glikemii przygodnej $\geq 200 \text{ mg/dl}$ z towarzyszącymi objawami hiperglikemii, lub poziomu glikemii $\geq 200 \text{ mg/dl}$ w 120. minucie doustnego testu obciążenia glukozą, a także w przypadku jednego pomiaru hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) $>6,5\%$.

Zaburzenia metaboliczne można rozpoznać przy stwierdzeniu co najmniej dwóch kryteriów diagnostycznych:

- obwód talii $\geq 102/88 \text{ cm}$ u mężczyzn/kobiet rasy kaukaskiej (lub $\geq 90/80 \text{ cm}$ u mężczyzn/kobiet pochodzenia azjatyckiego),
- ciśnienie tętnicze $\geq 130/85 \text{ mmHg}$ lub stosowane hipotensyjne leczenie farmakologiczne,
- stężenie triglicerydów w osoczu $\geq 150 \text{ mg/dl}$ ($\geq 1,70 \text{ mmol/l}$) lub stosowane leczenie farmakologiczne,
- frakcja cholesterolu o wysokiej gęstości (*high-density lipoprotein* – HDL) w osoczu $<40 \text{ mg/dl}$ ($<1,0 \text{ mmol/l}$) u mężczyzn i $<50 \text{ mg/dl}$ ($<1,3 \text{ mmol/l}$) u kobiet lub stosowane leczenie farmakologiczne,
- stan przedcukrzycowy (tj. stężenie glukozy na czczo w zakresie $100\text{--}125 \text{ mg/dl}$ [$5,6\text{--}6,9 \text{ mmol/l}$] lub po 2 godzinach w doustnym teście obciążenia glukozą $140\text{--}199 \text{ mg/dl}$ [$7,8\text{--}11,0 \text{ mmol/l}$] albo HbA_{1c} między $5,7\%$ a $6,4\%$ [$39\text{--}47 \text{ mmol/mol}$]),
- oporność na insulinę stwierdzana w przypadku, gdy wskaźnik insulinooporności (*homeostasis model assessment of insulin resistance* – HOMA-IR) wynosi $\geq 2,5$,

- stężenie wysoko czułego białka C-reaktywnego (*high sensitivity C-reactive protein* – hsCRP) w osoczu >2 mg/l [1,2].

Na niejednorodność obrazu MAFLD wpływa wiele czynników, między innymi wiek, płeć, pochodzenie etniczne, predyspozycje genetyczne, stan hormonalny, stan metaboliczny, dieta, spożycie alkoholu, palenie tytoniu czy skład mikrobioty jelitowej. Ostateczny przebieg kliniczny MAFLD zależy od rodzaju i współzależności pomiędzy tymi wieloma czynnikami wyjściowymi oraz od ich wzajemnych interakcji, a także od modyfikacji tych czynników podczas leczenia, które powinno być wielotorowe i dobrze spersonalizowane [2]. Poniżej omówiono czynniki mające wpływ na rozwój i progresję MAFLD.

WIEK I PŁEĆ

Częstość występowania MAFLD, powikłania wątrobowe i pozawątrobowe oraz śmiertelność wzrasta wraz z wiekiem. Wraz z wiekiem zmniejsza się objętość wątroby oraz przepływ krwi przez wątrobę, a w komórkach wątrobowych maleje liczba mitochondriów [2,3]. Masa mięśniowa ulega zmniejszeniu, dochodzi do zwiększenia masy tłuszczowej oraz wzrostu insulinooporności. Funkcja syntetyczna wątroby również ulega redukcji, w szczególności aktywność syntetyczna związana z produkcją kwasów żółciowych i cholesterolu.

Częstość występowania NAFLD jest mniejsza w populacji kobiet. Występuje u nich najczęściej stłuszczenie proste lub stłuszczeniowe zapalenie wątroby bez włóknienia. Zdecydowanie rzadziej dochodzi też do rozwoju włóknienia i marskości wątroby. Jeżeli dochodzi do włóknienia wątroby, to u kobiet przed menopauzą jest ono mniej zaawansowane, a ich przeżycie dłuższe w porównaniu z kobietami po menopauzie. Częstość występowania NAFLD wzrasta u kobiet po menopauzie, szczególnie u tych, które nie stosują hormonalnej terapii zastępczej [4]. Wskazuje to na negatywny wpływ niedoboru estrogenów na nasilenie włóknienia wątroby u pacjentek z NAFLD.

POCHODZENIE

Badania populacyjne wykazały, że występowanie NAFLD oraz ryzyko rozwoju NASH jest największe wśród Latynosów i wśród populacji azjatyckiej, a naj-

mniej wśród osób czarnoskórych. Wykazano, że Azjaci mają tendencję do gromadzenia triglicerydów w wątrobie przy mniejszym BMI w porównaniu z innymi rasami. Jednak ryzyko włóknienia wątroby nie różni się w zależności od pochodzenia etnicznego [5]. Przyczyny różnic ryzyka rozwoju stłuszczenia wątroby i jego progresji w zależności od pochodzenia nie są całkowicie zrozumiałe. Oprócz czynników społeczno-ekonomicznych, dostępu do opieki zdrowotnej, różnicowania nawyków dietetycznych, różnego stopnia aktywności fizycznej, ważny wpływ może mieć także predyspozycja genetyczna.

Polimorfizm pojedynczego nukleotydu w genie *PNPLA3* (*patatin-like phospholipase domain-containing protein 3*) jest silnie związany ze zwiększoną zawartością tłuszczu w hepatocytach [6]. Polimorfizm ten wiąże się z szybszą progresją choroby, wystąpieniem NASH i rozwojem włóknienia. Stwierdzono, że występuje on częściej u Latynosów (49%), a znacznie rzadziej u Hiszpanów (23%) czy Afroamerykanów (17%) [2,6].

STOSOWANIE UŻYWEK

Stosowanie używek, a także niektórych suplementów diety, wiąże się z uszkodzeniem wątroby. Alkohol etylowy (etanol) jest jedną z głównych przyczyn przewlekłej choroby wątroby, często prowadzącej do rozwoju marskości i HCC. Wykazano, że pacjenci z MAFLD spożywający alkohol w dużych dawkach w momencie rozpoznania choroby byli młodszy niż osoby niepijące. Jednocześnie w grupie tej przeważali mężczyźni. Osoby te miały mniejszą liczbę zaburzeń metabolicznych, ale wyższą aktywność aminotransferaz. Dodatkowa analiza wykazała więcej przypadków z zaawansowanym włóknieniem wśród pacjentów z MAFLD spożywających alkohol w dużych dawkach w stosunku do niepijących alkoholu [7].

Wyniki badań oceniających wpływ niskiego i średniego spożycia alkoholu na MAFLD są różnorodne. Jedne wskazują, że nawet niskie spożycie alkoholu u osób ze stłuszczeniową chorobą wątroby wiąże się ze zwiększonym ryzykiem progresji choroby, włącznie z szybszym rozwojem NASH i HCC. Natomiast inne badania dowodzą, że małe lub umiarkowane picie alkoholu (maksymalnie 2 drinki dziennie u kobiet i 3 drinki dziennie u mężczyzn) wiąże się ze zmniejszoną częstością występowania NASH i zaawansowanego włóknienia [2,8].

DIETA I MIKROBIOM

Dieta zachodnia charakteryzująca się większym spożyciem cukrów (w szczególności fruktozy) oraz tłuszczów nasyconych, powodując wzrost otyłości, stłuszczenia wątroby oraz szereg zaburzeń metabolicznych, w tym rozwój insulinooporności czy nieprawidłowego profilu lipidowego. Zalecana dieta śródziemnomorska oparta na owocach morza, roślinach i warzywach powoduje zmniejszenie stłuszczenia wątroby u pacjentów z MAFLD oraz zdecydowanie redukuje ryzyko rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych, otyłości, cukrzycy czy nowotworów [9].

Wyniki badań wykazują, że pacjenci z NAFLD mają niedobór kwasów omega 3. Ich suplementacja u chorych z NAFLD wiązała się z obniżeniem stężenia aminotransferazy asparaginianowej (AST) i alaninowej (ALT) odpowiednio po 6 i 12 miesiącach leczenia oraz zmniejszała stopień stłuszczenia wątroby. Suplementacja kwasów omega 3 poprawia również wrażliwość na insulinę oraz obniża insulinooporność. Zaleca się spożywanie kwasów z rodziny omega 3 na poziomie 1–2%, dziennego zapotrzebowania energetycznego [10–12].

Skład mikrobioty jelitowej zmienia się zależnie od rodzaju stosowanej diety. Jest inny u pacjentów ze stłuszczeniem wątroby w porównaniu z pacjentami z NASH. W badaniach wykazano, że na podstawie składu mikrobiomu oraz produktów jego metabolizmu można przewidzieć zaawansowane włóknienie i marskość u pacjentów z NAFLD. Skład mikrobioty u osób otyłych i chorujących na cukrzycę także różni się od mikrobioty osób zdrowych.

NAFLD wiąże się z podwyższoną liczbą bakterii *Enterobacteriaceae* i *Escherichia* oraz zmniejszoną *Eubacterium* i *Faecalibacterium*. U pacjentów z NAFLD z zaawansowanym włóknieniem (włóknienie przesłowe, F3 w skali Metavir) stwierdzono zwiększoną ilość bakterii *Proteobacterium*, *Escherichia coli* i *Bacteroides*, a ilość bakterii z rodziny *Enterobacteriaceae* i *Streptococcus* jest znacznie zwiększona u pacjentów z NAFLD z marskością wątroby [13].

Wykazano, że u pacjentów z NAFLD zmieniona mikrobiota prowadzi do uszkodzenia bariery jelitowej. Wynikająca z tego wzmożona przepuszczalność jelit (tzw. zespół przesiąkliwego jelita [*leaky gut syndrome*]) powoduje zwiększenie stężenia produktów bakteriowych w osoczu, w tym lipopolisacharydu (LPS), które poprzez receptory toll-podobne (*toll-like receptors* – TLRs) aktywują komórki Kupffera i komórki naczyń zatokowych oraz komórki gwiaździste, prowadząc

do rozwoju procesu zapalnego i włóknienia. Produkty bakteryjne stanowią wzorce molekularne związane z patogenami (*pathogen-associated molecular patterns* – PAMPs). Uszkodzone w wyniku procesu zapalnego lub nasilonej apoptozy hepatocyty są dodatkowym źródłem czynników pobudzających TLRs, zwanych strukturami molekularnymi związanymi z uszkodzeniem lub strukturami molekularnymi związanymi z zagrożeniem (*danger/damage associated molecular patterns* – DAMPS), które aktywują drugi etap zapalenia – tak zwane jałowe zapalenie wątroby. Toczący się w wątrobie proces zapalny wiąże się z produkcją czynników prozapalnych, prowadząc do rozwoju ogólnoustrojowego zapalenia. Proces ten nie oszczędza także tkanki tłuszczowej, doprowadzając do rozwoju nadmiernej lipolizy i insulinooporności oraz stresu oksydacyjnego [13].

Mikrobiota jelitowa również jest zaangażowana w regulację stężenia i metabolizmu kwasów żółciowych (*bile acids* – BA), przez co pośrednio wpływa na metabolizm glukozy i lipidów oraz patogenezę NAFLD. Kwasy żółciowe pierwotne pod wpływem mikrobioty w dystalnym odcinku jelita cienkiego i okrężnicy przechodzą procesy dekonjugacji i dehydroksylacji, w wyniku czego powstają drugorzędowe BA. Ilość i rodzaj mikrobioty jest modulatorem stężenia i składu BA, i modyfikuje właściwości sygnalizacyjne BA [14,15].

Biorąc pod uwagę wpływ na metabolizm glukozy i lipidów BA poprzez działanie agonistyczne na receptor farnesoidowy (*farnesoid X receptor* – FXR) w wyniku czego następuje zmniejszenie insulinooporności, hamowanie glukoneogenezy, zwiększenie glikogenogenezy oraz wzrost stężenia cholesterolu i triglicerydów we krwi, należy sądzić, że skład i stężenie BA modyfikowanych poprzez skład i ilość poszczególnych gatunków bakterii ma znaczenie w rozwoju i progresji NAFLD [16].

W badaniu Chiu i wsp. wykazano, że przeszczepienie mikrobioty jelitowej od pacjentów z NAFLD, powoduje u pacjentów zdrowych zwiększenie ekspresji genów biorących udział w promocji ogólnoustrojowego stanu zapalnego. Powoduje to wzrost stężenia LPS, endotoksyn, interleukiny 6 (IL-6), białka chemotaktycznego monocytów 1 (*monocyte chemoattractant protein-1* – MCP1) oraz triglicerydów w surowicy krwi, i w efekcie powoduje rozwój stłuszczeniowej choroby wątroby [17].

METABOLIZM

Otyłość jest związana z rozwojem zespołu metabolicznego. Badania wykazują, że duże znaczenie oprócz

ilości tkanki tłuszczowej ma jej dystrybucja. Większa ilość trzewnej w stosunku do obwodowej i podskórnej tkanki tłuszczowej przekłada się na zwiększone ryzyko powikłań metabolicznych i wpływa na zwiększone ryzyko zapalenia i włóknienia wątroby. Płeć, hormony i przede wszystkim pochodzenie etniczne mają wpływ na rozmieszczenie tkanki tłuszczowej w organizmie. Otyłość brzuszna jest częstsza u Azjatów w porównaniu z rasą kaukaską i Afrykańczykami.

Wykazano, że skład lipidów w wątrobie różni się w dwóch proponowanych podtypach NAFLD. W podtypie pierwszym pacjenci mają zwiększone stężenie jednonienasyconych triglicerydów i wolnych kwasów tłuszczowych oraz ceramidów w wątrobie, natomiast w podtypie drugim opartym na nosicielstwie genotypu rs738409 PNPLA3, mają zwiększone stężenie wielonienasyconych triglicerydów w wątrobie. Należy oczekiwać, że odpowiedź na leczenie będzie się różnić w zależności od podtypu stłuszczenia wątroby, a tym samym leczenie powinno być jak najbardziej spersonalizowane w NAFLD [18].

Cukrzyca jest chorobą, która ściśle wiąże się z występowaniem MAFLD/NAFLD. MAFLD występuje u 55–68% osób z cukrzycą, która jest najistotniejszym predyktorem zaawansowanego włóknienia u chorych z NAFLD. Zwiększa ona ryzyko progresji włóknienia wątroby w NAFLD nawet 18-krotnie, niezależnie od aktywności aminotransferaz. Jednocześnie NAFLD zwiększa ryzyko rozwoju cukrzycy nawet 5-krotnie. Wskazuje to na konieczność prowadzenia diagnostyki w kierunku NAFLD u pacjentów z cukrzycą, jak również diagnostyki w kierunku cukrzycy u pacjentów z NAFLD [17]. Należy także pamiętać, że cukrzyca zwiększa ryzyko rozwoju HCC w przebiegu NAFLD, nawet bez obecności (zaawansowanego) włóknienia.

RYZIKO RODZINNE

Badania przeprowadzone wśród pacjentów z marskością wątroby w przebiegu NAFLD wykazały, że ryzyko zaawansowanego włóknienia wątroby wśród krewnych I stopnia wynosi 18%, a więc jest znacznie większe niż w populacji ogólnej. Ponadto retrospektywne badania potwierdziły zwiększoną częstość występowania rodzinnego NAFLD i marskości wątroby [2].

CZYNNIKI GENETYCZNE

Do tej pory zlokalizowano wiele genów związanych z NAFLD i NASH, jednak kilka z nich wydaje się mieć istotny wpływ na powstawanie i progresję stłuszczeniowej choroby wątroby. Należy zauważyć, że przedstawione poniżej warianty są odpowiedzialne jedynie za niewielki odsetek NAFLD:

- PNPLA3 – białko zawierające domenę fosfolipazy podobną do patatyny, wiąże się z zwiększoną akumulacją triglicerydów w wątrobie, nasileniem zapalenia, włóknieniem, marskością wątroby, a nawet rozwojem HCC [20],
- TM6SF2 (*transmembrane 6 superfamily member 2* – transbłonowy 6 członek nadrodziny 2) wiąże się z niższym stężeniem lipidów w surowicy, mniejszym ryzykiem choroby niedokrwiennej serca, ale zwiększonym ryzykiem stłuszczenia i zaawansowanego włóknienia wątroby. W komórkach wątroby mutacja w TM6SF2 zmienia skład lipidów i indukuje akumulację mikropęcherzykowych kropelek lipidowych, a także silnie wpływała na mitochondria, zwiększając w ten sposób stres oksydacyjny z przesunięciem w kierunku glikolizy beztlenowej,
- regulator glukokinazy (*glucokinase regulator* – GCKR), wiąże się z większym ryzykiem rozwoju cukrzycy,
- MBOAT7 (*membrane bound O-acyltransferase domain containing 7*) to białko 7 zawierające domenę O-acylotransferazy związane z błoną. Komórki z mutacją MBOAT7 wykazywały zwiększoną akumulację mikro- i makropęcherzykową kropelek lipidowych w komórce wątroby,
- HSD17B13 (*17 β -hydroxysteroid dehydrogenases* – dehydrogenazy 17 β -hydroksysteroidowe), ich ekspresja jest znacznie zwiększona u pacjentów z NAFLD.

U pacjentów z NAFLD obecność tych mutacji jest związana z nasileniem stłuszczeniowej choroby wątroby i zwiększonym ryzykiem rozwoju HCC [21–23]. Nie zaleca się rutynowego genotypowania, ale można je rozważyć w wybranych przypadkach klinicznych [18].

CZYNNIKI EPIGENETYCZNE: mikroRNA I METYLACJA DNA

MikroRNA (miRNA) jednoniciowa niekodująca cząsteczka kwasu rybonukleinowego (*ribonucleic acid*

– RNA) o długości 21–23 nukleotydów, regulująca ekspresję innych genów, jest obecnie intensywnie badanym mechanizmem epigenetycznym w NAFLD. miRNA wpływa na takie procesy zachodzące w komórce jak: podział komórkowy, metabolizm, apoptoza. Krążące miRNA w osoczu mają wpływ na wiele procesów metabolicznych, w tym na NAFLD. Wykazano, że stężenia miRNA-122, miRNA-34a i miRNA-192 były podwyższone u chorych z NAFLD w porównaniu ze zdrowymi osobami, podczas gdy miRNA-34a było podwyższone w NAFLD i skorelowane z nasileniem choroby. Stężenia miRNA-34a w surowicy krwi różniły się u pacjentów z NAFLD i NASH [24].

METYLACJA DNA

Metylacja DNA, która jest procesem enzymatycznym zależnym od metylotransferazy DNA (*DNA methyltransferases* – DNMTs), jest odwracalnym procesem powodującym zmianę aktywności genu. W przeciwieństwie do mutacji, która trwale dezaktywuje gen, usunięcie metylacji z promotora genu przywraca jego funkcję. Polega ona na dodaniu grupy metylowej (-CH₃) do cytozyny w obrębie wysp CpG. Badania potwierdziły zależność metylacji wysp CpG od stopnia zaawansowania NAFLD. Pacjenci z zaawansowanym NAFLD mieli hipo- oraz hipermetylację wysp CpG w stopniu istotnie wyższym od grupy pacjentów z łagodnym NAFLD. W badaniach wykazano, że metylacja promotorów genów enzymów cyklu mocznikowego może wpływać na zmniejszenie ich aktywności, powodując nasilenie amonemii u pacjentów z NAFLD. Hiperamonemia aktywuje komórki gwiazdaste, co z kolei powoduje progresję włóknienia w NAFLD. Leczenie hiperamonemii za pomocą ornityny powodowało zmniejszenie progresji włóknienia, co może być jednym z nowych celów terapeutycznych w NAFLD [25].

PODSUMOWANIE

Stale zwiększająca się liczba pacjentów z MAFLD oraz brak skutecznego leczenia ma wiele przyczyn. Przede wszystkim w diagnostyce nie uwzględnienia się heterogenności choroby, przez co brak stratyfikacji pod względem dominujących czynników ryzyka. Nieuwzględnienie tych czynników przyczynia się do małej skuteczności leczenia.

Przyszłość terapii MAFLD będzie prawdopodobnie oparta na identyfikacji jak największej liczby czynników powodujących chorobę, poznaniu wzajemnych korelacji pomiędzy nimi oraz określenie dominującego czynnika dla każdego pacjenta.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Eslam M, Newsome Ph, Sarin S, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol* 2020; 73(1): 202-209.
2. Eslam M, Sanyal A, Georg J. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2020; 158(7): 1999-2014.
3. Frith J, Jones D, Newton J. Chronic liver disease in an ageing population. *Age Ageing* 2009; 38(1): 11-8.
4. Yang J, Suzuki A. The influence of menopause on the development of hepatic fibrosis in nonobese women with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2014; 59: 1406-1414.
5. Weston S, Leyden W, Murphy R, et al. Racial and ethnic distribution of nonalcoholic fatty liver in persons with newly diagnosed chronic liver disease. *Hepatology* 2005; 41: 372-379.
6. Wawrzynowicz-Syczewska M, Waszczyk A, Bander D. Clinical research PNPLA3 gene polymorphism and severity of liver steatosis and fibrosis. *Arch Med Sci Civil Dis* 2021; 6: 31-35.
7. Su L, Jiaofeng H, Mingfang W, et al. Comparison of MAFLD and NAFLD diagnostic criteria in real world. *Liver Int* 2020; 40(9): 2082-2089.
8. Younossi Z, Stepanova M, Ong J, et al. Effects of alcohol consumption and metabolic syndrome on mortality in patients with nonalcoholic and alcohol-related fatty liver disease. *Clin Gastro and Hepatol* 2019; 17: 1625-1633.
9. Saavedra Y, Mena V, Priken K. Effect of the Mediterranean diet on histological indicators and imaging tests in non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol Hepatol* 2021; 19: 0210-5705(21)00204-1.
10. Chen L, Wang Y, Xu Q, et al. Omega-3 fatty acids as a treatment for non-alcoholic fatty liver disease in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* 2018; 37(2): 516-521.
11. Guo X, Yang B, Tang J, et al. Fatty acid and non-alcoholic fatty liver disease: Meta-analyses of case-control and randomized controlled trials. *Clin Nutr* 2018; 37(1): 113-122.
12. Gulbicka P, Kanikowska A, Marciniak M, i wsp. Współczesne terapie niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby. *Forum Zab Metab* 2018; 9: 168-174.
13. Augustyn M, Grys I, Kukla M. Small intestinal bacterial overgrowth and nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Exp Hepatol* 2019; 5(1): 1-10. doi: 10.5114/ceh.2019.83151.
14. Arab J, Karpen S, Dawson P. Bile acids and nonalcoholic fatty liver disease: molecular insights and therapeutic perspectives. *Hepatology* 2017; 65: 350-362.

15. Leung Ch, Rivera L, Furness J, et al. The role of the gut microbiota in NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13(7): 412-425.
16. Augustyn M, Szredzki P, Stachowska M, Kukla M. Rola kwasów żółciowych w rozwoju i leczeniu NAFLD. *Medycyna po Dyplomie* 2019; 5: 48-55.
17. Chiu Ch, Ching Y, Li Y, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is exacerbated in high-fat diet-fed gnotobiotic mice by colonization with the gut microbiota from patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Nutrients* 2017; 9(11): 1220.
18. EASL-EASD-EASO. Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64(6): 1388-402.
19. Wong R, Liu B, Bhuket T. Significant burden of nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis in the US: a cross-sectional analysis of 2011-2014 National Health and Nutrition Examination Survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46(10): 974-980.
20. Dong X. PNPLA3-A Potential therapeutic target for personalized treatment of chronic liver disease. *Front Med* 2019; 6: 304.
21. Luo F, Smagris E, Martin S, et al. Hepatic TM6SF2 is required for lipidation of VLDL in a pre-golgi compartment in mice and rats. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2022; 13(3): 879-899.
22. Su W, Mao Z, Liu Y, et al. Role of HSD17B13 in the liver physiology and pathophysiology. *Mol Cell Endocrinol* 2019; 1: 119-125.
23. Xia M, Chandrasekaran P, Rong S, et al. Hepatic deletion of Mboat7 (LPIAT1) causes activation of SREBP-1c and fatty liver. *J Lipid Res* 2021; 62: 100031.
24. Liu Ch, Ampuero J, Gil-Gómez A, et al. miRNAs in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2018; 6: 1335-1348.
25. Banaszak M, Stachowska E. Patogeneza NAFLD w świetle wyników najnowszych badań. *Postep Biochem* 2017; (3): 190-197.

PRACA POGLĄDOWA

Nadciśnienie wrotne u pacjentów z zaawansowaną przewlekłą chorobą wątroby – postępy terapii

Portal hypertension in patients with chronic advanced liver disease – progress in therapy

Krzysztof Simon^{1,2}, Anna Szymanek Pasternak^{1,2},
Monika Pazgan-Simon^{1,2}

¹ Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Wydział
Lekarsko-Stomatologiczny Uniwersytetu Medycznego we
Wrocławiu

² I Oddział Zakaźny (Kliniczny) Wojewódzkiego Szpitala
Specjalistycznego im. J. Gromkowskiego we Wrocławiu

ADRES DO KORESPONDENCJI: dr n. med. Monika Pazgan-Simon, e-mail: monika.pazgan.simon@gmail.com

STRESZCZENIE

Postępy terapii nadciśnienia wrotnego pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby o zróżnicowanej etiologii zostały szczegółowo omówiono w najnowszym konsensusie Baveno VII oraz w rekomendacjach pochodzących z innych krajów. Autorzy tej pracy omówili sugerowane zasady terapii nadciśnienia wrotnego w kontekście doświadczenia własnego.

SŁOWA KLUCZOWE: nadciśnienie wrotne, marskość wątroby, krwotok z przewodu pokarmowego, elastografia dynamiczna

ABSTRACT

The haedways to therapy of portal hypertension in patients with advanced chronic liver diseases of various etiology has been established in the Renewing Consensus in portal hypertension Report of the Baveno VII Consensus Workshop: personalized care in portal hypertension and in other guidelines from various countries. Authors of this paper critically assessed the suggested methods therapy of portal hypertension in context of own experiences.

KEY WORDS: portal hypertension, liver cirrhosis, GI bleeding, transient elastography

WPROWADZENIE

Współcześnie terminem nadciśnienie wrotne (*portal hypertension* – PH) określa się wzrost ciśnienia w żyłę wrotnej do wartości >12 mm Hg (norma: 5–10 mm Hg), z jednoczesnym zwiększeniem gradientu (*wedged hepatic venous pressure* – WHVP) między ciśnieniem w żyłę wrotnej a ciśnieniem w żyłę czczej dolnej >2–6 mm Hg. Wartości WHVP >5 mm Hg już wskazują na wzrost ciśnienia w obrębie sinusoidów. U pacjentów z marskością wątroby związaną z zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus* – HBV) i typu C (*hepatitis C virus* – HCV) oraz będącej konsekwencją choroby alkoholowej, według standardów Baveno VII,

pomiar WHVP jest tak zwanym „złotym standardem”, a u pacjentów z marskością związaną z niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniem wątroby (*nonalcoholic steatohepatitis* – NASH) „prawie złotym standardem” umożliwiającym stwierdzenie istotnego kliniczne nadciśnienia wrotnego (HVPG ≥10 mm Hg).

Pewien problem stanowi rozpoznanie nadciśnienia wrotnego u pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych, u których komponenta presinusoidalna PH nie daje się zmierzyć badaniem WHVP. Ważnym elementem patogenetycznym wklajającym zmiany w zlewisku żyły wrotnej jest wzrost pojemności naczyń krążenia systemowego oraz zwiększenie rzutu serca, a więc cechy krążenia hiperkinetycznego.

TABELA 1. Nadciśnienie wrotne – najczęstsze przyczyny

Przyczyny przedwątrobowe	• Zakrzepica żyły wrotnej – niezależnie od etiologii (najczęstsza przyczyna przedwątrobowa) • Zakrzepica żyły śledzionowej • Przekształcenie jamiste żyły wrotnej • Przetoka tętniczko-żylna w śledzionie • Idiopatyczna tropikalna splenomegalia • Inne, rzadkie
Przyczyny wewnątrzwątrobowe	Przedzatkowe: • Schistosomoza (najczęstsza przyczyna nadciśnienia wrotnego na świecie) • Przewlekłe wirusowe zapalenia związane z zakażeniem HBV, HBV/HDV i HCVC • Pierwotne zapalenie dróg żółciowych PBC (dawniej pierwotna marskość żółciowa) i pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (PSC) • Choroby mieloproliferacyjne, ogniskowy rozrost guzkowy, wrodzone włóknienie wątroby, idiopatyczne nadciśnienie wrotne, nowotwory łagodne i złośliwe, sarkoidoza, gruźlica, choroba Wilsona, hemochromatoza, wielotorbielowatość wątroby • Amyloidozę, glikogenozę, inne choroby spichrzeniowe, czynniki toksyczne, w tym leki (np.: azatiopryna) Zatokowe: • Marskość wątroby – niezależnie od etiologii (najczęstsza przyczyna nadciśnienia wrotnego z krajach uprzemysłowionych) • Ostre wirusowe, alkoholowe, toksyczne, polekowe zapalenie wątroby • Ostre stłuszczenie wątroby ciężarnych • Liczne inne Pozazatokowe: • Choroba wenokluzyjna • Poalkoholowe stwardnienie hialinowe żył środkowych
Przyczyny pozawątrobowe	• Zakrzep żył wątrobowych: zespół Budda i Chiarięgo, nowotwory (najczęstsza przyczyna pozawątrobowa) • Niedrożność żyły częściej dolnej: zakrzepica żyły częściej dolnej, nowotwory • Choroby serca: przewlekła niewydolność krążenia, zaciskające zapalenie osierdzia, niedomykalność zastawki trójdzielnej

Przyczyny nadciśnienia wrotnego są zróżnicowane i mogą występować łącznie. Typowo można je zaobserwować u chorych z pierwotnym rakiem wątroby wklajającym marskość wątroby [1-6]. Przyczyny te zestawiono w tabeli 1.

Niewątpliwie najczęstszą przyczyną nadciśnienia wrotnego jest dokonana marskość wątroby. Według najnowszych kryteriów, bazując na wynikach badań elastograficznych, zaawansowane włóknienie lub wyrównaną marskość wątroby określa się obecnie jednym pojęciem „wyrównana zaawansowana przewlekła choroba wątroby (*compensated advanced chronic liver disease* – cACLD) co wydaje się bardziej praktycznym podejściem. Nadciśnienie wrotne zwykle narasta wraz postępowaniem upośledzenia funkcji wątroby i z włóknieniem miększu oraz (szczególnie szybko) u pacjentów z równoczesnym lub następowym nakładaniem się kilku czynników odpowiadających za chorobę wątroby. Jednocześnie obecność klinicznie istotnego nad-

ciśnienia wrotnego HPVG >10 mm Hg (*clinically significant portal hypertension* – CSPH) i/lub kliniczne objawy nadciśnienia wrotnego wiążą się wysokim ryzykiem niewyrównania funkcji wątroby i zgonu pacjentów z marskością, u których wykonano resekcję części miększu z powodu raka wątrobowokomórkowego (*hepatocellular carcinoma* – HCC) [1,7-12]. Dlatego każde postępowanie terapeutyczne eliminujące czynniki sprawcze i obniżające podwyższone ciśnienie wrotne czy gradient ciśnienia jest postępowaniem terapeutycznym i w podstawowy sposób wpływa na los chorych.

Konsekwencje PH są zróżnicowane (tab. 2). Jeśli chodzi o najbardziej dramatyczną sytuację kliniczną jaką jest krwawienie z przewodu pokarmowego, to nadciśnienie wrotne jest przyczyną krwotoku jedynie u 15–20% pacjentów. Podkreślenia wymaga fakt, że w praktyce krwawią jedynie pacjenci ze znamienym klinicznie nadciśnieniem wrotnym (HPVG ≥10 mm Hg). Jednocześnie ryzyko krwawienia dotyczy 20–50% pacjen-

TABELA 2. Nadciśnienie wrotne (PH) i jego powikłania

• Rozwój krążenia obocznego – żylaki przełyku, żołądka i innych narządów rurowych przewodu pokarmowego i ich konsekwencje wtórne (krwotoki, zaburzenia wchłaniania – w tym leków)
• Gastro-, entero-, kolopatia wrotna i ich konsekwencje (ostre i przewlekłe krwawienia z błon śluzowych, zaburzenia mikrobioty jelitowej)
• Poszerzenia naczyń w żołądku (GAVE – obraz „skórki melona”) i powstające w ich konsekwencji krwawienia
• Wodobrzusze i jego konsekwencje (np. samoistne bakteryjne zapalenie otrzewnej, przepukliny, niewydolność krążeniowo-oddechowa)
• Zastoinowa splenomegalia, zwykle z hipersplenizmem
• Zaburzenia metabolizmu niektórych leków
• Zaburzenia odżywiania

tów z nadciśnieniem wrotnym (większe w marskości!), przy czym miejscem krwawienia u 60–70% tych osób są żylaki przełyku, u 20% gastropatia wrotna, u 5% żylaki żołądka, a u 1–2% przyczyny krwawienia są inne (np. żylaki odbytnicy). Wiemy, że w ciągu 2 lat obserwacji 25–35% pacjentów krwawi z żylaków przełyku 3. stopnia, a jedynie 10% z żylaków 1. stopnia. Krwotok z żylaków przełyku zatrzymuje się samoistnie u 40–50% chorych a śmiertelność w obserwacji 6-tygodniowej przy pierwszym krwotoku (w dobrze wyposażonych ośrodkach, posiadających odpowiednio wyszkolony personel – szczególnie endoskopowy oraz w dziedzinie radiologii inwazyjnej) nie przekracza obecnie 20% (30 lat temu było to około 50%). Ryzyko nawrotu krwotoku w ciągu 6 tygodni sięga też około 20% (szczególnie w 1. tygodniu). Ryzyko nawrotu krwotoku w ciągu 2 lat ocenia się na 70–80%, o ile nie prowadzi się leczenia przyczynowego i profilaktyki wtórnej krwawień z żylaków przełyku (farmakoprofilaktyki, endoskopowego podwiązki żylaków czy obliteracji żylaków innymi technikami). Niestety, śmiertelność przy każdym kolejnym krwotoku wynosi nadal około 20%.

U 20–30% pacjentów z nadciśnieniem wrotnym przyczyną krwotoków może być gastropatia czy enteropatia wrotna, krwotoczne zapalenie błony śluzowej żołądka, owrzodzenia trawienne żołądka i dwunastnicy, wrzód hepatogeny. Krwotokom sprzyjają zaburzenia krzepnięcia związane z niedoborem czynników osoczowych, fibrynolizą i/lub niedoborem lub zaburzeniami ilościowymi i jakościowymi płytek krwi – typowo obserwowane w przypadku zaawansowanej marskości wątroby [1,4,8,14].

DIAGNOSTYKA NADCIŚNIENIA WROTNego

Za nadciśnieniem wrotnym przemawia charakterystyczny obraz kliniczny (np. hepatosplenomegalia, po-

szerzenie żylnych naczyń podskórnych jamy brzusznej, obecność wodobrzusza, rzadziej płynu w jamach opłucnowych, encefalopatia, przypadkowe stwierdzenie żylaków przełyku czy żołądka trakcie endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego). Rozpoznanie potwierdza się na podstawie wyników badań obrazowych, szczególnie różnych technik elastografii (np. FibroScan) umożliwiających nieinwazyjną ocenę stopnia zaawansowania włóknienia mięszu. W mniejszym stopniu przydatne są wyniki badań laboratoryjnych. Metody inwazyjne można stosować w wyspecjalizowanych ośrodkach hepatologicznych. Zasady diagnostyki nadciśnienia wrotnego i problemy z tym związane omówiono w wielu publikacjach, także autorów tej pracy [8].

LECZENIE NADCIŚNIENIA WROTNego

Leczenie nadciśnienia wrotnego jest postępowaniem kompleksowym, ma charakter przyczynowy i objawowy, i wymaga dużego doświadczenia klinicznego.

Podstawą jest **zapobieganie chorobom prowadzącym do PH** oraz **leczenie tych chorób na etapie poprzedzającym rozwój PH** (np. poprzez zakaz spożywania alkoholu przez pacjentów z istniejącą patologią wątroby).

Postępowanie przyczynowe

Podstawą postępowania przyczynowego jest eliminacja czynnika/czynników sprawczych, co może być niemożliwe lub spóźnione (np. eliminacja HCV wysoce skutecznymi lekami przeciwwirusowymi [*direct acting antivirals* – DAA] u pacjentów z już zaawansowaną marskością wątroby.)

1) U pacjentów z NAFLD, będącą najczęstszą przyczyną zaawansowanych chorób wątroby w krajach roz-

winiętych, leczenie przyczynowe obejmuje wyrównanie zespołu metabolicznego, redukcję masy ciała, postępowanie dietetyczne, a także farmakoterapię: stosowanie metforminy, agonistów receptora farnesoidu X, agonistów receptora peroksysomów PPAR- α , cenicrivirocu (inhibitor koreceptora CCR5), statyn, preparatów witaminy A, kwasu ursodeoksycholowego (UDCA), kwasu obeticholowego, tiazolidynodionów oraz terapię bariatryczną; szereg nowych leków jest obecnie w trakcie badań klinicznych.

- 2) U chorych z ALD zaleca się całkowitą abstynencję alkoholową a ponadto, w przypadku stłuszczeniowego zapalenia wątroby, podawanie glikokortykosteroidów oraz N-acetylocysteiny.
- 3) W przypadku osób zakażonych HBV konieczne jest stosowanie leków przeciwwirusowych: obecnie w praktyce dostępne są jedynie entekawir, tenofowir dipowoksył oraz alafanamid tenofowiru.
- 4) U chorych z koinfekcją HBV/HDV wskazana jest co najmniej roczna terapia pegylowanym ineterferonem $\alpha 2a$ (nadzieje budzą dwa nowe leki: bulewirytid i lonafarnib).
- 5) U osób zakażonych HCV, niezależnie od stopnia zaawansowania choroby wątroby, zaleca się stosowanie leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA). Aktualnie stosuje się leki pangenotypowe podawane doustnie, w postaci tabletek; charakteryzuje je wysoka skuteczność terapeutyczna (>95% niezależnie od stopnia zaawansowania choroby wątroby), korzystny profil bezpieczeństwa, krótki czas trwania terapii (8, 12, 16, 24 tygodnie). Z uwagi na zróżnicowane interakcje lekowe dają one możliwość prowadzenia skutecznej terapii przeciwwirusowej również u chorych po przeszczepieniu wątroby lub innych narządów.
- 6) U chorych na chorobę Wilsona – stosowanie wybiórczej diety ubogiej w miedź oraz cuprenilu (d-penicylamina), octanu cynku, trientyny.
- 7) U chorych z hemochromatozą czy hemosyderozą – stosowanie wybiórczej diety ubogiej w żelazo, systematyczne upusty krwi, podawanie deferoksaminy (Desferal).
- 8) U chorych z innymi, rzadszymi zaburzeniami metabolicznymi (niedobór α -1AT, wrodzona tyrozynergia, glikogenozy) obecnie nie ma możliwości leczenia lub leczenie farmakologiczne jest bardzo trudno dostępne i drogie.
- 9) W przypadku chorych z chorobami autoimmunizacyjnymi (autoimmunologiczne zapalenie wątroby [autoimmune hepatitis – AIH], pierwotne stward-

niające zapalenie dróg żółciowych [primary sclerosing cholangitis – PSC], pierwotne zapalenie dróg żółciowych [primary biliary cholangitis – PBC], zespoły nakładania) zaleca się podawanie glikokortykosteroidów, azatiopryny, cyklosporyny, takrolimusu, kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) kwasu obeticholowego lub obu wymienionych kwasów łącznie, budezonidu + UDCA, bezafibratu + UDCA.

- 10) U chorych z chorobami dróg żółciowych (kamica, nowotwory, schistosomoza i zarażenie *Clonorchis sinensis*) wskazane jest postępowanie chirurgiczne, protezowanie dróg żółciowych metodami endoskopowymi, leczenie przeciwpasożytnicze.
- 11) U chorych z polekowym i toksycznym uszkodzeniem wątroby i naczyń wątrobowych zaleca się podawanie glikokortykosteroidów, statyn, heparyny drobnocząsteczkowej.
- 12) W przypadku osób z chorobami żył wątrobowych i naczyń zlewiska żyły wrotnej – stosuje się zabiegi chirurgiczne, w chorobach naczyń pozawątrobowych zaleca się stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej [1-3,5,14].

Terapie uzupełniające nie-przyczynowe

Zgodnie z najnowszymi doniesieniami:

- 1) U wszystkich pacjentów z nadciśnieniem wrotnym, o ile nie ma przeciwwskazań (toksyczność wątrobową, patologia mięśni poprzecznie prążkowanych), należy przewlekłe stosować statyny, najlepiej w niewielkich dawkach; jednak szczególną ostrożność trzeba zachować u pacjentów z marskością wątroby w stadium C według skali Childa-Turcotte'a-Pugha (CTP).
- 2) Nie należy odstawiać preparatów kwasu acetylosalicylowego (niewielkie dawki) z uwagi na ich hamujący wpływ na rozwój HCC, niektóre powikłania związane z chorobą wątroby i istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka zgonu.
- 3) Celowe jest systematyczne podawanie preparatów albumin *i.v.*; wydłuża to okres do przeszczepienia wątroby (*liver transplantation* – LT) i zmniejsza liczbę incydentów niewyrównania czynności wątroby.
- 4) W przypadku wystąpienia spontanicznego bakteryjnego zapalenia otrzewnej (*spontaneous bacterial peritonitis* – SBP), ostrego uszkodzenia nerek (*acute kidney injury* – AKI) należy stosować maszynowe paracentezy połączone z podawaniem albumin i ewentualnie telipresyny.

- 5) W wybranych przypadkach (pacjenci z marskością wątroby w stadium C według CTP, z niskim stężeniem albumin w surowicy krwi, a więc wysokim ryzykiem krwotoku z górnego odcinka przewodu pokarmowego czy SBP) należy rozważyć pierwotną profilaktykę antybiotykami.
- 6) Obowiązuje wtórna profilaktyka antybiotykowa u pacjentów po przebytych incydencie SBP (nie mniej nie wykazano przydatności ryfaksyminy w tej sytuacji klinicznej).
- 7) U każdego pacjenta w profilaktyce wtórnej encefalopatii oraz encefalopatii związanej z przemieszczającym się wewnątrzwątrobowym zespoleniem wrotno-układowym (*transjugular intrahepatic portosystemic shunt* – TIPS) należy stosować ryfaksyminę.
- 8) Nie należy rezygnować z wcześniej włączonego leczenia przeciwkrzepliwego u chorych z marskością wątroby, o ile istnieją wskazania do takiej terapii, i to niezależnie od obecności lub braku skrzepin w naczyniach zlewiska żyły wrotnej.
- 9) Nie zaleca się stosowania bezpośrednich doustnych antykoagulantów (*direct oral anticoagulants* – DOACs) u pacjentów z marskością wątroby w stadium C według CTP [1,4,8].

CELE LECZENIA OBJAWOWEGO

Celem podstawowym leczenia objawowego, stosowanego równolegle z leczeniem przyczynowym jest obniżenie HPVG do wartości <12 mm Hg lub do wartości stanowiącej $>20\%$ wartości wyjściowej, co znacząco redukuje możliwość wystąpienia krwawienia z żyłaków przełyku lub żołądka u pacjentów z marskością oraz wodobrzusza.

Celem doraźnym pozostaje zahamowanie krwawienia z przewodu pokarmowego.

Krwotok z żyłaków przełyku, a szczególnie z żołądka, stanowi bezpośrednie zagrożenie życia pacjenta i powinien być leczony na oddziałach intensywnego nadzoru medycznego. Według obowiązujących standardów:

- 1) **W pierwszej kolejności obowiązuje postępowanie resuscytacyjne**, w tym wyrównanie zaburzeń krążeniowo-oddechowych, zaburzeń elektrolitowych, uzupełnienie ubytku krwi (stężenie Hgb nie powinno przekraczać 7–8 g%, gdyż powyżej tej wartości wzrasta ryzyko nawrotu krwotoku, nie mniej postępowanie to należy indywidualizować, kierując się wiekiem pacjenta, obecnością chorób towarzyszących i stanem hemodynamicznym), ko-

rekta niedoborów czynników krzepnięcia (PT/INR nie jest wiarygodnym wskaźnikiem oceny stanu układu krzepnięcia w tej grupie pacjentów), ewakuacja krwi z przewodu pokarmowego, paracenteza przy masywnym wodobrzuszu; zaleca się też zaintubowanie pacjentów z zaburzeniami świadomości.

- 2) Równolegle należy **włączyć leczenie farmakologiczne**, kontynuowane następnie do 5 dni (glipresyna/terlipresyna [syntetyczny analog wazopresyny], somatostatyna czy oktreotyd [syntetyczny analog somatostatyny]) umożliwiające obniżenie ciśnienia w zlewisku żyły wrotnej, a po uzyskaniu stabilizacji krążeniowo-oddechowej wykonać **urgensową ezofagogastroduodenoskopię** (do 12 godzin od przyjęcia do szpitala). Takie postępowanie wykazuje zdecydowaną przewagę, jeśli chodzi o hamowanie krwotoku, nad stosowanym osobno leczeniem farmakologicznym lub endoskopowym. Skuteczność farmakologicznego hamowania krwawienia ocenia się u pacjentów ze stopniem zaawansowania marskości A według CTP na 90%, a w stopniu zaawansowania C według CTP na 58%. Ponadto leczenie farmakologiczne ułatwia endoskopię ocenę przyczyn krwawienia i postępowanie zabiegowe; jest też skuteczne w hamowaniu krwawień z żyłaków żołądka czy błony śluzowej żołądka w przebiegu gastropatii wrotnej, trudnych do zaopatrzenia metodami endoskopowymi.
- 3) Leczeniem z wyboru w przypadku krwotoków z żyłaków przełyku jest **urgensowa endoskopia umożliwiająca założenie podwiązek-endopętli (*endoscopic band ligation* – EBL) lub opasek gumowych (0-ringi)**. Dotychczas stosowana tym celu skleroterapia (*endoscopy variceal sclerotherapy* – EVS) jest metodą mniej skuteczną, choć – zdaniem autora – bardzo przydatną przy wstępnym lokalizowaniu miejsca krwawienia, co ułatwia założenie podwiązek. Metody endoskopowe są w sprawnych i doświadczonych rękach bardzo skuteczne (u 80–90% pacjentów dochodzi do zahamowania krwawienia), choć obciążone 20% ryzykiem powikłań. Przy braku przeciwwskazań (przedłużenie QT w zapisie EKG) należy przed wykonaniem endoskopii podać erytromycynę *i.v.* (250 mg 30–120 min przed zabiegiem).
- 4) W leczeniu krwawienia z żyłaków żołądka (żyłki izolowane – IGV, żyłki żołądkowo-przełykowe typu 2 – GOV2, natomiast w żyłkach GO1 można stosować techniki mieszane) stosuje się hi-

stoakryl (N-butylo-cyjanoakrylan) wstrzykiwany bezpośrednio w światło krwawiącego żylaka, gdyż metody oparte na stosowaniu endopętli czy opasek gumowych, jak i ostrzykiwaniu 1% roztworem polidokanolu są mniej skuteczne i często związane z powikłaniami w postaci nawrotu krwotoku; takie postępowanie wymaga dużego doświadczenia i sprawności technicznej endoskopisty.

- 5) W przypadku krwotoku ze śluzówek przewodu pokarmowego, nadżerek czy owrzodzeń wikłających nadciśnienie wrotne, należy zastosować endoskopową termokoagulację, fotokoagulację, skleroterapię i klipsowanie miejsca krwawienia, a czasem wszystkie te techniki łącznie.
- 6) Zawsze należy podać **dożylnie antybiotyki**, najlepiej z grupy chionolonów (norfloksacyna, ciprofloksacyna) lub cefalosporyn (ceftriakson).
- 7) W przypadku ostrego krwawienia z żylaków przewodu pokarmowego nie wykazano skuteczności przetaczania *i. v.* świeżo mrożonego osocza, czynnika VIIa czy kwasu traneksamowego.

W **przypadku braku skuteczności** leczenia farmakologicznego i endoskopowego powinno się zastosować alternatywnie:

- 1) Tamponadę balonami (coraz rzadziej stosowaną w praktyce): zgłębniki Sengstakena-Blakemore'a, Lintona-Nachlasa – postępowanie „pomostowe” (nie dłużej niż 24 godziny) do czasu wdrożenia innych metod terapeutycznych. Procedury te jednak utrudniają ewentualne przyszłe postępowanie endoskopowe, z uwagi na rozległe uszkodzenia błony śluzowej w miejscach uciśnięcia balonem.
- 2) Założyć samorozprężające się stenty przełykowe (technika mało rozpowszechniona i bardzo kosztowna).
- 3) U pacjentów obciążonych dużym ryzykiem niepowodzenia wyżej opisanych metod terapeutycznych należy rozważyć wykonanie wczesnego przezskórnego zespolenia wrotno-żylnego drogą dostępu przez żyłę szyjną (PTFE-TIPS).
- 4) W wybranych przypadkach, u chorych z dobrą funkcją wątroby (w ciągu 12 godzin od rozpoznania krwawienia z żylaków przełyku czy żołądka) możliwe jest chirurgiczne wytworzenie zespolenia wrotno-układowego (obecnie bardzo rzadko stosowane).

Efektywność terapeutyczna i bezpieczeństwo opisanych metod zależy w znacznym stopniu od doświadczenia personelu leczącego i dostępności opisanych technik [1,5,8,13,14].

PROFILAKTYKA PIERWOTNA KRWAWIEŃ Z ŻYLAKÓW PRZEWODU POKARMOWEGO

Przy tak złożonym postępowaniu szczególnie ważna jest profilaktyka pierwotna oraz wtórna krwawień z żylaków przewodu pokarmowego. Według obowiązujących aktualnie standardów postępowania:

- 1) Pacjenci z przewlekłą postępującą chorobą wątroby z wynikiem kPa w badaniu elastograficznym >2 i wartościami oznaczenia liczby płytek krwi <150 tys./mm³ powinni być co roku oceniani endoskopowo.
- 2) Pacjenci ze średnimi/dużymi żylakami przewodu pokarmowego powinni być leczeni nieselektywnymi β -blokerami (karwedilol – lek preferowany, propranolol), o ile oczywiście nie ma ku temu przeciwwskazań.
- 3) Pacjenci z małymi żylakami, ale z obecnością „czerwonych znamion na żylakach” lub z zaawansowaną marskością wątroby (Child C) mają takie same ryzyko krwawienia jak pacjenci z żylakami zaawansowanymi, i należy u nich rozważyć postępowanie profilaktyczne.
- 4) Pacjenci z średnimi/dużymi żylakami przewodu pokarmowego z przeciwwskazaniami do stosowania β -blokerów lub niereagujący (albo źle reagujący) na leczenie farmakologiczne powinni być poddani podwiązaniu (opaskowaniu) żylaków przełyku. EBL może być postępowaniem w wyborze u pacjentów z dużymi żylakami, jeśli pacjent preferuje taki sposób postępowania.
Zaleca się, nawet jeśli nie pojawi się krwotok, by postępowanie profilaktyczne (EBL) kontynuować do końca życia (nawet mimo poprawy funkcji wątroby) – w naszym ośrodku takie postępowanie stosujemy rutynowo.
- 5) Obecnie nie zaleca się stosowania technik inwazyjnych BRTO/BATO/BARTO/TIPS w profilaktyce pierwotnej krwawienia z żylaków żołądka u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby [1,8,13,14].

PROFILAKTYKA WTÓRNA KRWAWIEŃ Z ŻYLAKÓW PRZEWODU POKARMOWEGO

U wszystkich pacjentów którzy przeżyli jeden krwotok z żylaków przewodu pokarmowego należy wdrożyć postępowanie zapobiegające kolejnym krwotokom: β -bloker + EBL, niezależnie od sposobu prowadze-

nia wcześniejszej profilaktyki. Wykazano też, że efektywność terapeutyczna TIPS w profilaktyce nawrotowych krwotoków z żyłaków przewodu pokarmowego nie różni się od efektywności zabiegów chirurgicznych (m.in. zabiegi dewaskularyzacyjne, zespolenia wrotno-układowe). Natomiast niepowodzenie dotychczasowej terapii powinno stanowić wskazanie do wykonania PTFE-TIPS u chorych niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego. U pacjentów, którzy przeżyli krwotok z żyłaków przewodu pokarmowego i mają zaawansowaną chorobę wątroby (Child >8 pkt lub MELD >22 pkt), należy – o ile nie ma przeciwwskazań – rozważyć przeszczepienie wątroby [1,4,5,15].

W tym artykule (z uwagi na ramy redakcyjne) nie omówiono bardzo złożonych zagadnień związanych z profilaktyką pierwotną i wtórną krwawień z żyłaków przewodu pokarmowego będących konsekwencją patologii dotyczącej naczyń zlewiska żyły wrotnej (przyczyny przedwątrobowe) i żył wątrobowych (przyczyny pozawątrobowe).

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C. on behalf of the Baveno VII Faculty: BAVENO VII – Renewing Consensus in portal hypertension Report of the Baveno VII Consensus Workshop: personalized care in portal hypertension. 2021DOI:https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.022.
- de Franchis R Editor. Portal Hypertension VI. Proceedings of the VIth Baveno consensus workshop: stratifying risk and individualizing care. New York, USA, Springer, 2016
- De Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010; 53(4): 762-776.
- Italian Association for the Study of the Liver (AISF). Portal Hypertension and Ascites: Patient-and Population-centered Clinical Practice Guidelines by the Italian Association for the Study of the Liver (AISF). *Digestive and Liver Disease* 2021; 53(9): 1089-1104. https://doi.org/10.1016/j.dld.2021.06.0211.
- Northup PG, Garcia-Pagan JC, Garcia-Tsao G, Intagliata NM, Superina RA, Roberts LN, et al. Vascular Liver Disorders, Portal Vein Thrombosis, and Procedural Bleeding in Patients Liver Disease: 2020 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2021; 73: 366-413.
- Suk KT. Hepatic venous pressure gradient: clinical use in chronic liver disease.
- Clin Mol Hepatol* 2014; 20(1): 6-14. doi: 10.3350/cmh.2014.20.1.6.
- Liu Y, Tang T, Örmeci N, Huang Y, Wang J, Li X, Li Z, An W, Liu D, Zhang C, Liu C, Liu J, Liu C, Wang G, Mosconi C, Cappelli A, Bruno A, Akçalar S, Çelebioğlu E, Üstüner E, Bilgiç S, Ellik Z, Asiller ÖÖ, Li L, Zhang H, Kang N, Xu D, He R, Wang Y, Bu Y, Gu Y, Ju S, Golfieri R, Qi X. Noncontrast-enhanced MRI-based Noninvasive Score for Portal Hypertension (CHESS1802): An International Multicenter Study. *J Clin Transl Hepatol* 2021; 9(6): 818-827. doi: 10.14218/JCTH.2021.00177.
- Simon K. Diagnostyka ,terapia nadciśnienia wrotnego i jego powikłań W: Zaawansowane Choroby Wątroby, Patofizjologia, Obraz kliniczny i Leczenie. red. Pazgan-Simon M, Simon K. Wyd ATLA2, Wrocław 2019,
- Leung JC, Loong TC, Pang J, et al. Invasive and non-invasive assessment of portal hypertension. *Hepatol Int* 2018; 12: 44.
- De Gottardi A, Rautou PE, Schouten J, Rubbia-Brandt L, Leebeek F, Trebicka J. VALDIG group. Porto-sinusoidal vascular disease: proposal and description of a novel entity. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4: 399-411.
- Kim MY, Jeong WK, and Baik SK. Invasive and non-invasive diagnosis of cirrhosis and portal hypertension. *World J Gastroenterol* 2014; 20(15): 4300-15.
- Berzigotti A, Seijo S, Reverter A, Bosch J. Assessing portal hypertension in liver diseases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2013; 7(2): 141-155.
- Bajaj JS, Ratliff SM, Heuman DM, Lapane KL. Non-selective beta-blockers are not associated with serious infections in veterans with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38(4): 407-14. Epub 2013 Jun 20.
- EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J. of Hepatology*, 2018, 69, 2, 406-460. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024
- Khan F, Tripathi D. Role of early transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in acute variceal bleeding: An update of the evidence and future directions. *World J Gastroenterol* 2021; 27(44): 7612-7624. doi: 10.3748/wjg.v27.i44.7612. PMID: 34908802

PRACA POGLĄDOWA

Postępowanie w krwawieniach i zakrzepicy u pacjentów z marskością wątroby w świetle najnowszych wytycznych European Association for the Study of the Liver

Management of bleeding and thrombosis in patients with cirrhosis according to the latest guidelines of the European Association for the Study of the Liver

Ewa Janczewska^{1,2}, Adam Kazek²¹ Katedra i Zakład Podstawowych Nauk Medycznych, Wydział Nauk o Zdrowiu w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach² ID Clinic, MysłowiceADRES DO KORESPONDENCJI: dr hab. n. med. Ewa Janczewska, e-mail: ejanczewska@sum.edu.pl

STRESZCZENIE

U osób z chorobami wątroby mogą wystąpić złożone zaburzenia hemostazy. Chociaż nieprawidłowości wykrywane w rutynowych testach diagnostycznych (trombocytopenia, hipofibrinogenemia i wydłużenie PT/APTT) sugerują skłonność do krwawień, pacjenci z chorobami wątroby pozostają w równowadze hemostatycznej z powodu jednoczesnego obniżenia stężeń czynników pro- i przeciwzakrzepowych. Koncepcja zrównoważonej hemostazy ma istotne praktyczne implikacje dla postępowania w praktyce klinicznej. Nie jest wskazana profilaktyczna korekta nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych hemostazy preparatami krwiopochodnymi lub farmakologicznymi środkami prohemostatycznymi, mająca na celu zapobieganie krwawieniom samoistnym lub związanym z zabiegiem. Profilaktyka przeciwzakrzepowa może być wskazana u wybranych pacjentów niezależnie od małopłytkowości oraz wydłużenia PT i APTT.

SŁOWA KLUCZOWE: marskość wątroby, zaburzenia hemostazy, krwawienie, zakrzepica

ABSTRACT

Patients with liver diseases may acquire complex disorders of their hemostatic system. Although alterations in routine diagnostic tests of hemostasis (thrombocytopenia, hypofibrinogenemia, and PT/APTT prolongation) are suggestive for a bleeding tendency, patients with liver disease are in hemostatic balance due to the simultaneous decline of pro- and anticoagulant factors. The concept of rebalanced hemostasis has significant practical implications for patient management. Prophylactic correction of abnormal laboratory tests of hemostasis with blood products or pharmacological prohemostatic agents aiming to prevent spontaneous or procedure-related bleeding is not indicated. Thromboprophylaxis may be indicated in selected patients, irrespective of thrombocytopenia and prolonged PT and APTT

KEY WORDS: liver cirrhosis, disorders of hemostasis, bleeding, thrombosis

WPROWADZENIE

Wątroba, jako narząd, w którym ma miejsce produkcja wielu czynników biorących udział w procesie krzepnięcia krwi, odgrywa istotną rolę w utrzymaniu hemostazy.

U pacjentów z marskością wątroby, zwłaszcza w bardziej zaawansowanych stadiach, obserwować można zatem istotne zaburzenia w przebiegu tego procesu.

Wśród najczęściej występujących nieprawidłowości w wynikach rutynowych badań laboratoryjnych

wymienić należy małopłytkowość, wydłużenie czasu protrombinowego (*prothrombin time* – PT), czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (*activated partial thromboplastin time* – APTT) i obniżone stężenie fibrynogenu [1-4].

Teoretycznie nieprawidłowości te powinny się wiązać z niedomogą układu krzepnięcia i tendencją do krwawień, jednak w praktyce u tych pacjentów obserwuje się także tendencję do incydentów zakrzepowych. Potwierdzają to duże badania epidemiologiczne [5]. Zakrzepicę żylną rozpoznaje się u co najmniej 1% hospitalizowanych pacjentów z marskością wątroby [6], natomiast zakrzepicę żył układu wrotnego u 3–4% w ciągu pierwszych pięciu lat od rozpoznania marskości. Odsetek ten wzrasta do 25% wraz z postępującym zaawansowaniem choroby wątroby [7].

Wyjaśnienie tej pozornej sprzeczności można znaleźć w wynikach szczegółowych badań nad układem krzepnięcia u chorych z zaawansowaną chorobą wątroby. Badania te spowodowały rewizję poglądów na temat przydatności profilaktyki prohemostatycznej u pacjentów z trombocytopenią i/lub przedłużonym PT lub APTT przed planowymi zabiegami inwazyjnymi [7,8]. Uważa się także, że nieprawidłowości te nie powinny być traktowane jako przeciwwskazanie do wdrożenia profilaktycznego postępowania przeciwzakrzepowego, gdy jest ono uzasadnione sytuacją kliniczną [8].

PATOFIZJOLOGIA ZABURZEŃ HEMOSTAZY U PACJENTÓW Z MARSKOŚCIĄ WĄTROBY

U chorych z marskością wątroby zaburzenia mogą dotyczyć wszystkich etapów hemostazy. Przedstawione są one schematycznie na rycinie 1.

Zmiany te mogą się różnić w zależności od stopnia zaawansowania choroby wątroby, a także od jej etiologii, jednakże wykazują pewne wspólne cechy. Zaburzenia hemostazy pierwotnej obejmują małopłytkowość oraz nieprawidłowości funkcjonalne trombocytów [9,10] ze współistniejącym podwyższeniem stężenia czynnika von Willebranda (*von Willebrand factor* – VWF) oraz obniżonym stężeniem metaloproteiny ADAMTS-13 (*A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif-13*) [11,12].

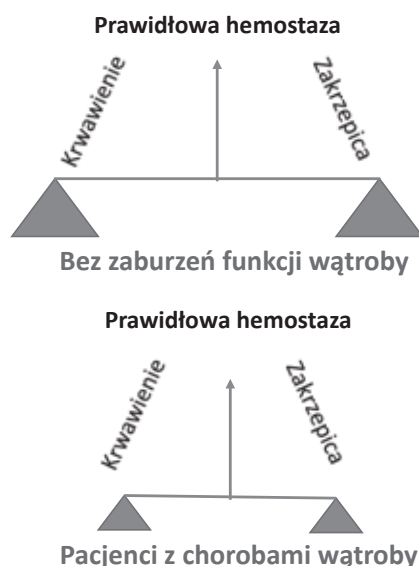
Zmiany dotyczące hemostazy wtórnej to jednocześnie obniżenie stężeń zarówno czynników pro-, jak i antykoagulacyjnych, z wyjątkiem stężenia czynnika VIII, które u tych pacjentów wzrasta [13].

W fazie fibrynolizy u chorych z marskością obserwuje się obniżenie stężenia czynników fibrynolitycznych, z wyjątkiem tkankowego aktywatora plazminogenu (*tissue plasminogen activator* – tPA) oraz inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 (*plasminogen activator inhibitor-1* – PAI-1) [14]. Podwyższone stężenia VWF, tPA oraz PAI-1 są prawdopodobnie konsekwencją przewlekłej aktywacji komórek śródbłonna, która może być wynikiem przewlekłego zapalenia, endotoksemii oraz zaburzeń w przepływie krwi związanych z nadciśnieniem wrotnym [11].

Trombocytopenia obserwowana w chorobach wątroby ma wieloczynnikowe podłoże. Możliwe mechanizmy jej rozwoju to: niedobór trombopoetyny, toksyczne uszkodzenie megakariocytów, skrócony czas przeżycia płytek z powodu splenomegalii i hipersplenizmu, a w niektórych przypadkach efekt działania autoprzeciwciał [9]. Zgodnie z najnowszymi badaniami, zaburzenia funkcji trombocytów wydają się odgrywać mniej istotną rolę niż sądzono wcześniej. Różnice w ocenie wynikają z faktu, iż wyniki badań czynnościowych płytek nie są wiarygodne w przypadku obniżonej ich liczby w badanych próbkach krwi, a ponadto nie w pełni oddają one wszystkie właściwości trombocytów *in vivo*. Na wyniki tych testów może także wpłynąć towarzysząca marskości niedokrwistość [15].

Obniżone stężenia osoczowych czynników krzepnięcia i fibrynolizy wynikają z niewystarczającej ich syntezy w uszkodzonej wątrobie. Dodatkowo, pewną rolę może odgrywać konsumpcja tych protein na skutek przewlekłej wewnątrzwątrobowej lub systemowej aktywacji układu krzepnięcia w przebiegu marskości wątroby a zaangażowanie płytek krwi w tym procesie może być kolejnym czynnikiem sprzyjającym rozwojowi trombocytopenii [16]. Obserwacje tych zjawisk pochodzą głównie z modeli zwierzęcych, w których potwierdzono obecność produkowanych przez hepatocyty czynników tkankowych powodujących lokalną aktywację układu krzepnięcia [17].

Aktywacja śródbłonna naczyń oraz podwyższone stężenia niektórych czynników krzepnięcia sugerują, że u chorych z marskością może mieć miejsce rozsia-
ne wykrzepianie wewnątrznacyniowe o niewielkim stopniu nasilenia. Jednakże, podwyższone stężenia tych czynników mogą być związane także z obniżonym ich klirensiem w niewydolnej wątrobie.



Zmiany w hemostazie promujące krwawienie	↔ Wtórna równowaga	Zmiany w hemostazie promujące zakrzepicę
- Trombocytopenia - Zaburzenia funkcji płytek - Nasilona produkcja tlenku azotu i prostacyklin	Hemostaza pierwotna	- Podwyższone stężenie VWF - Obniżone stężenie ADAMTS-13 - Aktywacja płytek przez endoteliny
- Niskie stężenia czynników II, V, VII, IX, X i XI (skutkujące przedłużeniem PT i APTT) - Niedobór witaminy K - Hipo- i dysfibrinogenemia	Hemostaza wtórna	- Podwyższone stężenie czynnika VIII - Obniżone stężenie białka C, białka S, antytrombiny - Protrombotyczna struktura skrzepu fibrynowego
- Niskie stężenie α-2 antyplazminy, czynnika XIII i TAFI - Podwyższone stężenie tPA	Fibrynoliza	- Niskie stężenie plazminogenu - Podwyższone stężenie PAI-1

RYCINA 1. Równowaga hemostatyczna u pacjentów z chorobami wątroby. Zachodzące równocześnie zmiany o charakterze pro- i antyhemostatycznym skutkują ponownym zrównoważeniem hemostazy. Równoczesne zmiany promujące krwawienie i zakrzepicę mają miejsce zarówno w procesie hemostazy pierwotnej, wtórnej, jak i fibrynolizy (na podstawie: Lisman T et al. The concept of rebalanced hemostasis in patients with liver disease: Communication from the ISTH SSC working group on hemostatic management of patients with liver disease. *J Thromb Haemost* 2021; 19: 1116-1122)

VWF: czynnik von Willebranda (*von Willebrand factor*), ADAMTS-13: metaloproteinaza ADAMTS-13 (*A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif-13*), TAFI: inhibitor fibrynolizy aktywowany trombiną (*thrombin activatable fibrinolysis inhibitor*), tPA: tkankowy aktywator plazminogenu (*tissue plasminogen activator*), PAI-1: inhibitor aktywatora plazminogenu typu 1 (*plasminogen activator inhibitor-1*)

OGRANICZENIA WARTOŚCI TESTÓW DIAGNOSTYCZNYCH U CHORYCH Z MARSKOŚCIĄ WĄTROBY

Stwierdzone często u chorych z marskością wątroby nieprawidłowości, takie jak obniżona liczba płytek krwi, wydłużone PT i APTT czy obniżone stężenie fibrynogenenu są najczęściej interpretowane jako wskazujące na zagrożenie krwawieniem. Interpretacja taka wynika przede wszystkim z doświadczeń zebranych w trakcie leczenia chorych z chorobami hematologicznymi, w tym ze skazami krwotocznymi.

U pacjentów z chorobami wątroby sytuacja jest nieco inna. Wartość diagnostyczną obniżonej liczby

trombocytów należy interpretować w kontekście istotnie podwyższonego stężenia VWF oraz obniżonego stężenia metaloproteiny ADAMTS-13, które często występują u tych chorych [11,12]. Badania *in vitro* oceniające adhezję i agregację płytek na powierzchniach trombogennych wykazały, że podwyższone stężenia VWF kompensują, przynajmniej częściowo, efekt trombocytopenii [11]. Podobną rolę kompensacyjną odgrywa obniżone stężenie ADAMTS-13, biorącej udział w regulacji tworzenia się czopu płytkowego [18].

Również wartość interpretacyjna PT i APTT u osób z chorobami wątroby jest odmienna niż w po-

pulacji ogólnej. Testy te są pomocne w diagnostyce i monitorowaniu izolowanych niedoborów czynników prokoagulacyjnych. Ich stężenie pozostaje prawidłowe u pacjentów z wrodzonymi niedoborami naturalnych antykoagulantów (białko C, białko S, antytrombina), związanych ze zwiększoną produkcją trombin. PT i APTT nie są dobrymi wskaźnikami diagnostycznymi u chorych ze złożonymi zaburzeniami hemostazy, szczególnie w chorobach wątroby, charakteryzujących się zaburzeniami produkcji zarówno czynników pro-, jak i antykoagulacyjnych.

Modyfikowane testy generacji trombin z dodatkiem trombomoduliny (lub innych aktywatorów białka C) są na ogół wrażliwe na nieprawidłowości w zakresie czynników pro- i antykoagulacyjnych, jednakże u chorych z marskością wątroby, na skutek symultanicznego niedoboru białek promujących i hamujących proces krzepnięcia, testy te mogą dawać wynik prawidłowy nawet u chorych ze znacznym wydłużeniem PT i APTT, np. w Przebiegu zaostrzenia przewlekłej niewydolności wątroby (*acute-on-chronic liver failure* – ACLF) [19-21].

U pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby stężenie fibrynogenu jest obniżone.

Ponadto polimeryzacja fibryny jest opóźniona z powodu potranslacyjnych modyfikacji cząsteczki fibrynogenu, które przyczyniają się do wydłużenia czasu trombinowego i mogą prowadzić do niedoszacowania stężeń fibrynogenu w testach Claussa [22]. Jednak po utworzeniu skrzepu fibrynowego ma on właściwości prozakrzepowe, w szczególności zmniejszoną przepuszczalność, co może kompensować niskie stężenie fibrynogenu w osoczu [23]. Ten aspekt kompensacyjny nie znajduje odzwierciedlenia w wynikach rutynowo stosowanych testów diagnostycznych.

Badania całościowe hemostazy wykonywane z krwi pełnej, takie jak tromboelastografia (TEG) i tromboelastometria rotacyjna (ROTEM) uznawane są za wiarygodne metody oceny zaburzeń krzepnięcia na różnych jego etapach. U pacjentów z marskością wątroby wyniki TEG i ROTEM są często prawidłowe lub zbliżone do normy, pomimo zauważalnych nieprawidłowości w liczbie płytek krwi, PT, APTT i/lub stężeniu fibrynogenu [24,25]. Chociaż testy TEG i ROTEM mogą lepiej odzwierciedlać ogólny potencjał hemostatyczny u chorych z marskością wątroby w porównaniu z tradycyjnymi badaniami hemostazy, ich wadą jest to, że nie uwzględniają kompensacyjnej roli zmian w zakresie stężenia VWF i układu antykoagulacyjnego białka C. Ich wyniki mogą zatem po-

wodować niedoszacowanie potencjału hemostatycznego [26]. Dostępne są badania potwierdzające przydatność testów viskoelastycznych w podejmowaniu decyzji o potrzebie przetoczenia krwi u pacjentów poddawanych przeszczepieniu wątroby [27,28], jednakże niewiele jest jeszcze danych klinicznych na temat użyteczności tych testów w przewidywaniu krwawień lub incydentów zakrzepowych u chorych z marskością, poza okolicznościami związanymi z przeszczepieniem narządu.

WTÓRNA RÓWNOWAGA W UKŁADZIE KRZEPNIĘCIA

W związku z obserwowanymi nieprawidłowościami w badaniach laboratoryjnych, tendencja do krwawień u pacjentów z marskością wątroby była przed laty przypisywana przede wszystkim zaburzeniom krzepnięcia. Najważniejszym powikłaniem krwotocznym u pacjentów z chorobą wątroby są jednak przede wszystkim krwawienia związane z nadciśnieniem wrotnym, głównie z żyłaków przełyku, które do niedawna występowały u 40% pacjentów z marskością wątroby. Częstość występowania tych krwawień znacznie się zmniejszyła, głównie dzięki skuteczniejszemu postępowaniu w nadciśnieniu wrotnym z zastosowaniem profilaktyki pierwotnej i wtórnej (głównie za pomocą niselektywnych β -adrenolityków) oraz poprzez endoskopową ligację żyłaków. Również postęp, jaki nastąpił w zakresie techniki transplantacyjnej, jak i przygotowania pacjenta sprawił, iż transfuzje krwi i preparatów krwiopochodnych, które przed laty były procedurami niemalże rutynowymi, obecnie stosowane są w okresie okołotransplantacyjnym znacznie rzadziej [29].

Jak widać, istotny wpływ na częstość występowania krwawień mają zatem inne przyczyny niż niedobory czynników hemostatycznych. Wyniki dotychczasowych obserwacji wskazują, że u pacjentów z chorobami wątroby dochodzi do jednoczesnych i komplementarnych zmian w zakresie układu krzepnięcia, które sprawiają, iż ustala się wtórna równowaga zapewniająca względną normalizację hemostazy.

- Trombocytopenia jest kompensowana poprzez wzrost stężenia VWF oraz obniżenie stężenia ADAMTS-13 [11].
- Obniżone stężenia czynników prokoagulacyjnych są równoważone obniżonymi stężeniami białek antykoagulacyjnych i antytrombin oraz podwyższonym stężeniem czynnika VIII [13].

- Obniżone stężenie fibrynogenu oraz opóźniona polimeryzacja fibryny są równoważone poprzez trombotyczną strukturę skrzepu fibrynowego [3].
- Obniżone stężenia regulatorów fibrynolizy, takich jak: inhibitor fibrynolizy aktywowany trombiną (*thrombin activatable fibrinolysis inhibitor* – TAFI) i antyplazmina oraz podwyższone stężenie tPA są zbalansowane dzięki obniżonemu stężeniu plazminogenu [1,30].

Co prawda, równowaga ta jest mniej stabilna niż u ludzi zdrowych, jednakże należy ją brać pod uwagę przy podejmowaniu decyzji o leczeniu, które miałyby korygować nieprawidłowości stwierdzone na podstawie rutynowych testów. Pochopne wdrożenie takich działań może bowiem spowodować zachwianie tej równowagi w kierunku tendencji do krwawień lub powstawania zakrzepów.

Pamiętać należy jednak, iż u części pacjentów możliwe jest także współistnienie nieprawidłowości, które mogą być podłożem stanów nasilonej hipo- lub hiperkoagulacji.

- Współistnienie trombocytopenii z niedokrwistością (wpływającą niekorzystnie na funkcję płytek) [31], niskiego stężenia fibrynogenu w połączeniu z opóźnioną polimeryzacją fibryny i hiperfibrynolizą [32] powoduje stan hipokoagulacji.
- Niekorzystny stosunek stężeń VWF/ADAMTS-13, niekiedy nawet z nieznaczalnym stężeniem ADAMTS-13 [19], zwiększony potencjał tworzenia się trombin [19], trombotyczna struktura fibryny [24] oraz hipofibrynoliza [32] sprzyja stanowi hiperkoagulacji.

Zjawiska takie występują głównie u chorych ze schyłkową niewydolnością w przebiegu przewlekłej choroby wątroby lub w ostrej niewydolności tego narządu.

Poszerzającą się wiedza na temat zaburzeń krzepnięcia u pacjentów z chorobami wątroby umożliwiła opracowanie najnowszych wytycznych EASL (European Association for the Study of the Liver) opisujących zasady postępowania w profilaktyce i leczeniu krwawień oraz zakrzepicy [33]. W zaleceniach zwrócono uwagę na brak wysokiej jakości badań klinicznych z randomizacją, a jednocześnie na fakt, iż nie można oczekiwać przeprowadzenia takich badań w tej szczególnej grupie chorych, zarówno ze względów organizacyjnych, jak i etycznych.

Jakość dowodów oceniono zgodnie z Oxford Center for Evidence-Based Medicine (OCEBM) zaadaptowanym z The Oxford 2011 Levels of Evidence [34].

Wiele zaleceń zawartych w tym dokumencie odnosi się do interwencji, które zdaniem zespołu odpowiedzialnego za jego sporządzenie nie są wskazane, mimo że są one obecnie szeroko stosowane w praktyce klinicznej.

W rekomendacjach uwzględniono następujące zagadnienia:

- zapobieganie krwawieniom u pacjentów z chorobami wątroby, w tym krwawieniom samoistnym i związanym z zabiegami inwazyjnymi
- postępowanie w epizodach krwawienia u pacjentów z marskością wątroby, w tym korekta nieprawidłowości w zakresie czynników hemostatycznych
- zapobieganie i postępowanie w przypadku incydentów zakrzepowych u pacjentów z chorobami wątroby, w tym leczenie przeciwzakrzepowe
- rola nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych u pacjentów z marskością wątroby.

PREWENCJA KRWAWIEŃ SAMOISTNYCH

REKOMENDACJA

U pacjentów z marskością wątroby i nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych (INR, APTT, liczba płytek krwi, stężenie fibrynogenu) próby korekty tych nieprawidłowości poprzez podawanie preparatów krwiopochodnych lub koncentratów czynników krzepnięcia w celu zapobieżenia samoistnym krwawieniom NIE SĄ REKOMENDOWANE.

(LoE 3, silna rekomendacja)

Spontaniczne krwawienie związane z zaburzeniami hemostazy w marskości wątroby jest definiowane jako niesprowokowane zdarzenie krwotoczne bez określonej przyczyny. Definicja ta została niedawno wprowadzona w celu odróżnienia krwawienia występującego u pacjentów z marskością wątroby w wyniku zaburzeń hemostazy od krwawienia związanego z nadciśnieniem wrotnym, urazowymi lub jatrogennymi zmianami naczyniowymi czy wrzodami trawiennymi.

Rodzaje krwawień spontanicznych sklasyfikowanych według ich znaczenia klinicznego przedstawiono w tabeli 1.

Krwawienia nieistotne klinicznie, takie jak sińce lub krwawienie z nosa, są częste u pacjentów z marskością wątroby i przyczyniły się do tradycyjnej koncepcji, że w chorobie tej występuje tendencja do krwawień. Oblikowano na ten temat głównie opisy przypadków i ich serii lub też dane dotyczące niewielkich kohort pacjentów. Większość tych badań obejmowała pacjentów z defektami hemostazy, jednakże żadne



TABELA 1. Klasyfikacja ciężkości krwawień spontanicznych u chorych z marskością wątroby

Krwawienia o niewielkim nasileniu
Krwawienia w obrębie skóry
• sińce
• rozsiane drobne zmiany krwotoczne (petocje)
• ograniczone ogniska krwotoczne (<i>ecchymosis</i>)
Krwawienia w obrębie śluzówek
• krwawienia z dziąseł
• krwawienia z nosa
• nadmierne krwawienia z dróg rodnych
Krwawienie z okolic korzeni zębowych
Krwawienia o dużym nasileniu
Masywne krwiaki wewnętrzne
Masywne krwawienia śródczaszkowe
Spontaniczne krwawienie do jamy otrzewnej
Krwawienia w obrębie oczodołów

z nich nie zostało zaprojektowane w taki sposób, aby mieć pewność, że zaburzenia krzepnięcia były wyłączną przyczyną, a nawet, że przyczyniły się do krwawienia [35-37].

Podawanie **witaminy K** w celu skorygowania podwyższonego INR jest od dawna częścią praktyki klinicznej u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby. Jednakże ta praktyka nie jest poparta żadnymi dowodami, ponieważ witamina K – zwłaszcza podawana doustnie lub podskórnie – nie ma istotnego wpływu na INR [38-40]. Wiadomo natomiast, że dożylnie podanie witaminy K może skorygować INR w cholestatycznych chorobach wątroby, chociaż jej działanie jest przemijające [40]. Nie badano zastosowania witaminy K w zapobieganiu samoistnym krwawieniom.

Podanie **świeżo mrożonego osocza** (*fresh frozen plasma* – FFP) pozwala na pełną korektę wartości INR jedynie u niewielkiej grupy pacjentów (ok. 14%) [41,42]. W badaniach *in vitro* wykazano ponadto, że FFP dodawane do osocza pacjentów z marskością, pomimo skrócenia INR, nie modyfikuje wytwarzania trombiny [43,44].

Dodatkowo, biorąc pod uwagę potencjalne szkody wynikające z transfuzji FFP (przeciążenie układu krążenia, reakcje potransfuzyjne) [45] oraz liczbę jednostek wymaganych do znaczącej poprawy czasu protrombinowego [41], należy zaprzestać profilaktycznego podawania FFP, zwłaszcza w przypadku zapobiegania samoistnym krwawieniom.

Zapobieganie samoistnym krwawieniom poprzez **transfuzję płytek krwi** pozostaje kontrowersyjne ze względu na słabe dowody w piśmiennictwie. U pa-

cientów z trombocytopenią bez współistniejącej choroby wątroby, przetoczenia płytek krwi w celu zapobieżenia samoistnemu krwawieniu są zalecane tylko, gdy liczba płytek krwi wynosi $<10 \times 10^9/l$ [46]. W prospektywnej kohorcie 280 pacjentów z marskością wątroby obserwowanej przez około 3 lat ani bezwzględna liczba płytek krwi, ani liczba płytek krwi $<50 \times 10^9/l$ nie były związane z epizodami samoistnego krwawienia [47]. Obecnie nie ma jednoznacznych przesłanek sugerujących, że korekta liczby płytek zapobiega krwawieniom samoistnym.

U pacjentów z chorobami wątroby często wykrywa się obniżone stężenie fibrynogenu w osoczu. W retrospektywnej kohorcie pacjentów z marskością wątroby z bardzo niskim stężeniem fibrynogenu ($<150 \text{ mg/dl}$) Budnick i wsp. [48] wykazali, że **profilaktyczne podanie krioprecypitatu** nie wpływa na ryzyko krwawienia ani zgonu.

PREWENCJA KRWAWIEŃ ZWIĄZANYCH Z PROCEDURAMI INWAZYJNYMI

Zgodnie z opinią członków panelu opracowującego wytyczne, INR i APTT nie są przydatne do przewidywania prawdopodobieństwa krwawienia po zabiegu u pacjentów z marskością poddawanych procedurom inwazyjnym (**LoE 3**).

Przeprowadzone dotychczas badania nie wykazały jednoznacznie związku pomiędzy małopłytkowością, hipofibrynogenią lub wynikami testów wiskoelastycznych a ryzykiem krwawienia pozabiegowego, chociaż mogą istnieć podgrupy, w których małopłytkowość jest związana z ryzykiem krwawienia po procedurach inwazyjnych. Istnieją także wstępne dowody sugerujące, że testy wiskoelastyczne mogą mieć wyższą wartość prognostyczną niż testy standardowe (**LoE 4**).

Wynika to z opisanych wcześniej mechanizmów kompensacyjnych wiodących do wytworzenia się stanu wtórnej równowagi hemostatycznej.

REKOMENDACJA

U pacjentów z marskością wątroby stosowanie zarówno tradycyjnych testów hemostazy, jak i testów wiskoelastycznych w celu przewidywania ryzyka związanego z procedurami inwazyjnymi generalnie **NIE JEST REKOMENDOWANE**.

Testy te mogą natomiast mieć zastosowanie w ocenie zaawansowania choroby wątroby i jako punkt wyjścia do ustalenia sposobu postępowania w razie wystąpienia krwawienia po zabiegu. (**LoE 3, silna rekomendacja**)

Piśmiennictwo dotyczące potencjalnego związku między nieprawidłowymi wynikami standardowych badań układu krzepnięcia a krwawieniem związanym z zabiegiem u pacjentów z marskością wątroby – poza ograniczeniami wspomnianymi powyżej – nie dostarcza wiarygodnych danych ze względu na brak perspektywnych, odpowiednio zaprojektowanych badań dotyczących tego zagadnienia oraz w związku z szeroką gamą procedur inwazyjnych ocenianych w różnych badaniach, z których każda wiązać się może z potencjalnie innym ryzykiem krwawienia. Nie ma dowodów na to, że nieprawidłowe wartości INR, podobnie jak małopłytkowość, są związane ze zwiększonym ryzykiem znacznego krwawienia po zabiegach inwazyjnych u pacjentów wyrównaną z marskością wątroby poddawanych: paracentezie, torakocentezie, ekstrakcji zębów, kaniulacji żył centralnych, biopsji wątroby przezskórnej i transjugularnej, przezskórnej ablacji raka wątrobowokomórkowego, profilaktycznemu endoskopowemu podwiązaniu żyłaków przełyku i endoskopowej polipektomii [33].

Prospektywne, wieloośrodkowe badanie przeprowadzone u 363 pacjentów z marskością poddanych 852 zabiegom nie dało dowodów na związek między liczbą płytek krwi lub wartościami INR a krwawieniem po zabiegu, które w tym badaniu było zdarzeniem rzadkim (tj. 1 epizod na 85 zabiegów lub u co 36. pacjenta). W badaniu tym, które obejmowało szeroki zakres procedur inwazyjnych, żaden z 89 pacjentów z liczbą płytek krwi $\leq 50 \times 10^9/l$ (10,4% całej grupy badanej) nie miał epizodu krwawienia związanego z zabiegiem [49]. Opublikowane badania nie określają także liczby płytek krwi, którą można wiarygodnie powiązać z ryzykiem krwawienia.

Trzy prospektywne badania z randomizacją porównujące przydatność testów viskoelastycznych (TEG i ROTEM) lub standardowych w przewidywaniu potrzeby przetoczenia krwi po zabiegu wykazały, że stosowanie testów viskoelastycznych wiązało się z wyraźnie mniejszą liczbą zleconych profilaktycznych przetoczeń preparatów krwi. Nie udało się natomiast wykazać związku pomiędzy wynikami testów viskoelastycznych a zdarzeniami krwotocznymi, głównie ze względu na fakt, iż nie obserwowano krwawień pozabiegowych [50-52].

W badaniu obejmującym pacjentów ze zdekompenowaną marskością wątroby poddanych ocenie TEG (30% z liczbą płytek $< 50 \times 10^9/l$, mediana INR 1,6), 72 uczestników przeżyło łącznie 153 zabiegi inwazyjne. Krwawienie wystąpiło po 7 zabiegach

(poważne w przebiegu 3) [53]. W tym badaniu odsetek krwawień po zabiegach był wysoki (tj. 9,7%), jednakże w badanej grupie 65% stanowili pacjenci z towarzyszącymi infekcjami bakteryjnymi, a u 50% stwierdzano niewydolność nerek. Standardowe badania układu krzepnięcia nie były dobrymi predyktorami krwawienia po zabiegu, podczas gdy „hipokoagulacyjny” profil TEG (w szczególności maksymalną amplitudę < 30 mm) częściej obserwowano u pacjentów, u których wystąpiło krwawienie związane z zabiegiem, w tym epizody dużego krwawienia. Można zatem uznać, że testy viskoelastyczne mogą być bardziej przydatne w tej grupie pacjentów. W chwili obecnej nie ma jeszcze podstaw do ich rutynowego stosowania, ale ich rola powinna być dalej badana w perspektywnych badaniach o odpowiedniej mocy.

Należy pamiętać, że na wystąpienie krwawienia pozabiegowego mają wpływ także inne czynniki, takie jak technika zabiegu czy doświadczenie operatora.

Za procedury o niskim ryzyku krwawienia uznaje się te, w przebiegu których ryzyko krwawienia wynosi $\leq 1,5\%$. Procedury wysokiego ryzyka to zabiegi związane z częstością występowania krwawień $> 1,5\%$ lub takie, w przypadku których nawet niewielkie krwawienie może prowadzić do poważnych następstw lub śmierci, jak w przypadku krwawienia śródczaszkowego. Przykłady takich procedur przedstawiono w tabeli 2.

Procedury inwazyjne o niskim ryzyku krwawienia

REKOMENDACJA

U pacjentów z marskością wątroby, poddawanych procedurom inwazyjnym o niskim ryzyku krwawienia, ocena laboratoryjna parametrów hemostazy w celu przewidywania ryzyka krwawienia NIE JEST REKOMENDOWANA.

(LoE 4, silna rekomendacja)

U pacjentów z wyrównaną marskością wątroby krwawienia po zabiegach inwazyjnych występują rzadko, a epizody krwotoczne nie są związane ani z wartościami INR, ani stopniem małopłytkowości [54,55]. Natomiast pacjenci z ostrymi powikłaniami marskości lub ACLF mogą stanowić podgrupę o większej skłonności do krwawień, co manifestuje się na ogół u chorych z towarzyszącymi problemami zdrowotnymi wpływającymi na stan ogólny pacjenta (głównie infekcje i/lub niewydolność nerek).

TABELA 2. Procedury wiążące się z niskim lub wysokim ryzykiem krwawienia u chorych z marskością wątroby.

Procedury o niskim ryzyku krwawienia ($\leq 1,5\%$)	Procedury o wysokim ryzyku krwawienia ($> 1,5\%$)
Paracenteza Torakocenteza Echokardiografia przezprzelykowa Przezkórna biopsja wątroby Transjugularna biopsja wątroby Pomiar HVP Przezkórna ablacja raka wątrobowokomórkowego	ERCP (1,9–3,5%) Polipektomia endoskopowa (1,2–7,9%) Ligacja żyłaków przełyku (2,8%) Ekstrakcja zęba (6,3%) TIPS
ERCP – endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna (<i>endoscopic retrograde cholangiopancreatography</i>), HVP – gradient ciśnienia w żyłę wątrobową (<i>hepatic venous pressure gradient</i>), TIPS – przeszłyjne wewnątrzwątrobowe zespolenie wrotno-układowe (<i>transjugular intrahepatic portosystemic shunt</i>)	

Procedury inwazyjne o wysokim ryzyku krwawienia

Istnieją przesłanki o niskiej wartości, że pomiar liczby płytek może pomóc w identyfikacji pacjentów będących w grupie ryzyka krwawień pozabiegowych. Nie istnieją wiarygodne dane na temat przydatności oznaczania stężenia fibrynogenu (**LoE 4**).

Ponieważ dowody na przydatność wyników testów wiskoelastycznych jako predyktorów krwawień związanych z procedurami inwazyjnymi u pacjentów z niewydolnością wątroby są – jak na razie – słabe, nie ma podstaw ani do pozytywnej, ani też negatywnej rekomendacji w sprawie ich stosowania (**LoE 4**).

REKOMENDACJA

U pacjentów z marskością poddawanych procedurom o dużym ryzyku, generalnie nie zaleca się rutynowego wykonywania testów oceniających hemostazę w celu przewidywania krwawienia, jednakże wyniki tych badań mogą być przydatne w celu wyjściowej oceny stanu pacjenta i zaawansowania choroby.

(**LoE 4/5, rekomendacja słaba**)

Jak wykazano, ERCP wiąże się z większym ryzykiem krwawienia u pacjentów z istotnym klinicznie nadciśnieniem wrotnym w porównaniu z pacjentami bez marskości wątroby (4% vs. 0%) [56]. Ryzyko związane z ERCP można zminimalizować stosując mniej inwazyjną technikę rozszerzenia ujścia przewodu żółciowego za pomocą balonu zamiast tradycyjnej sfinkterotomii (1,9% vs. 3,5 %).

W przypadku polipektomii endoskopowej ryzyko krwawienia wzrasta wraz z zaawansowaniem choroby wątroby, liczbą usuwanych polipów, głębokością wykonywanej procedury (resekcja w obrębie błony śluzowej lub podśluzowej). Niezależnymi czynnikami ryzyka są też liczba płytek $< 50 \times 10^9/l$ oraz mniejsze doświadczenie operatora [57].

Innym zabiegiem obarczonym wysokim ryzykiem krwawienia jest podwiązanie żyłaków przełyku, chociaż w tym przypadku epizody krwawienia są prawie wyłącznie opóźnione (między 7. a 14. dniem po zabiegu) [58]. U tych pacjentów wartości INR, liczba płytek krwi lub wyniki testów wiskoelastycznych nie wykazywały związku z wystąpieniem krwawienia.

Przeszłyjne wewnątrzwątrobowe zespolenie wrotno-układowe (*transjugular intrahepatic portosystemic shunt* – TIPS) jest zabiegiem wykonywanym zwykle u pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby, u których częściej występują nieprawidłowości w zakresie standardowych parametrów krzepnięcia i istotna małopłytkowość. U tych chorych ryzyko powikłań związane jest, jednakże, przede wszystkim z kwestiami technicznymi, co wykazano w badaniu, w którym perforacja torebki wątroby wystąpiła w 31% „konwencjonalnych” TIPS w porównaniu z 9% przypadków zabiegów pod kontrolą USG [59,60].

Ekstrakcja zębów jest jednym z najczęściej przeprowadzanych zabiegów u chorych z marskością wątroby, także w ramach przygotowań do przeszczepienia tego narządu. Tu również istotne znaczenie wydają się mieć czynniki techniczne (np. liczba zębów usuwanych podczas pojedynczej sesji). Jedyne prospective badanie opublikowane na ten temat obejmowało 23 pacjentów ze średnią liczbą płytek krwi $67 \times 10^9/l$ i średnim INR wynoszącym 1,5 [61]. Pacjenci ci przeżyli łącznie 84 ekstrakcje. Krwawienie wystąpiło w 2,9% zabiegów i udało się je opanować stosując wyłącznie miejscowe postępowanie hemostatyczne.

Wydaje się, iż towarzysząca marskości niewydolność nerek i/lub posocznica jest bardziej istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia krwawienia niż same zaburzenia hemostazy związane z marskością. Dostępne dane wydają się sugerować, że nawet u pacjentów

poddawanych zabiegom obarczonym wysokim ryzykiem krwawienia czynniki techniczne lub powikłania choroby wątroby są ważniejszymi predyktorami krwawienia pozabiegowego niż nieprawidłowości w testach krzepnięcia.

- **Czy u pacjentów z marskością wątroby poddawanych zabiegom inwazyjnym korekta przedłużonego INR za pomocą wlewu świeżo mrożonego osocza (*fresh frozen plasma* – FFP) zmniejsza częstość występowania krwawień?**

REKOMENDACJA

U pacjentów z marskością wątroby poddawanych zabiegom inwazyjnym korekta wartości INR poprzez podanie FFP aby zmniejszyć ryzyko krwawienia NIE JEST ZALECANA.
(LoE 2, silna rekomendacja)

Wartość INR odzwierciedla funkcję określonych białek prokoagulacyjnych (czynniki VII, X, V i II oraz fibrynogen). Na wynik tego testu nie ma wpływu stężenie białek o działaniu aktykoagulacyjnym w osoczu i nie uwzględnia on roli śródbłonna, dlatego przetoczenie FFP u pacjentów z marskością wątroby i podwyższonym wskaźnikiem INR często nie prowadzi do pełnej normalizacji czasu protrombinowego [62].

Żadne wiarygodne badania nie wykazały jednoznacznie skuteczności profilaktyki FFP w zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z marskością wątroby poddawanych zabiegom inwazyjnym.

Podanie osocza niesie natomiast z sobą potencjalne zagrożenia zarówno w populacji ogólnej, jak i u pacjentów z marskością wątroby. Negatywne efekty transfuzji FFP obejmują:

- zwiększenie objętości krwi, tym samym ciśnienia wrotnego, a zatem paradoksalnie zwiększone ryzyko krwawienia [63],
- ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc (*transfusion-related acute lung injury* – TRALI), które jest główną przyczyną śmiertelności związanej z przetoczeniami [64, 65],
- przeciążenie krążenia związane z transfuzją (*transfusion-associated circulatory overload* – TACO) występujące z częstością <1% do 8% transfuzji w populacji ogólnej, charakteryzujące się śmiertelnością 5–15% [65],
- reakcje alergiczne/anafilaktyczne występujące w przypadku 1:591–1:2184 przetoczonych jednostek osocza [66],
- inne, rzadkie zagrożenia obejmujące przeniesienie infekcji, gorączkowe niehemolityczne reakcje po-

przetoczeniowe, alloimmunizację krwinek czerwonych i hemolityczne reakcje poprzetoczeniowe.

- **Czy u pacjentów z marskością wątroby poddawanych zabiegom inwazyjnym podawanie koncentratu czynników zespołu protrombiny (*prothrombin complex concentrates* – PCC) zmniejsza częstość występowania krwawień?**

REKOMENDACJA

U pacjentów z marskością poddawanych procedurą inwazyjną rutynowe podawanie PCC w celu obniżenia ryzyka krwawienia JEST NIEWSKAZANE.

(LoE 3, rekomendacja słaba)

Koncentrat czynników zespołu protrombiny jest złożonym produktem osoczo pochodnym, zawierającym 3 (II, IX, X) lub 4 (II, VII, IX, X) prokoagulanty zależne od witaminy K, białka C i S oraz często heparynę. Charakteryzuje się wyższą (ok. 25×) zawartością czynników krzepnięcia w mniejszej objętości w stosunku do FFP. Przetoczenie PCC prowadzi do szybszej i skuteczniejszej korekty INR, a infuzja trwa zwykle około 10 minut. Wskazaniem do stosowania PCC jest przede wszystkim korekta podwyższonego INR w wyniku leczenia antagonistami witaminy K. Dawkowanie oparte jest na INR i masie ciała.

Badania *in vitro* wykazały nadmierną odpowiedź prokoagulacyjną po dodaniu PCC do osocza pacjentów z marskością wątroby. Wytwarzanie trombiny zwiększyło się o 150% w osoczu u chorych z ostrą dekompenzacją marskości wątroby i o 270% u pacjentów z ostrą i przewlekłą niewydolnością wątroby w porównaniu ze wzrostem o 97% u osób zdrowych, co sugeruje konieczność dostosowania dawki u pacjentów z uszkodzeniem wątroby [67]. Niewiele jest danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa PCC *in vivo*.

U 105 pacjentów (77% z przewlekłą chorobą wątroby i 23% z ostrą chorobą wątroby) PCC podawany był w profilaktyce przedzabiegowej (u 48%) lub w celu leczenia krwawień (u 52%). Zaobserwowano statystycznie istotne zmniejszenie wartości INR, jednakże u 3 pacjentów w ciągu 4 tygodni od podania PCC wystąpiły zdarzenia zakrzepowo-zatorowe [68].

Stosowanie leków prokoagulacyjnych u pacjentów z zaawansowaną marskością wątroby pozostaje wyzwaniem i istnieją obawy dotyczące zwiększenia ryzyka zakrzepicy w tej populacji. U 347 pacjentów z marskością wątroby otrzymujących PCC w celu zapobiegania krwawieniom lub ich leczenia, podanie

PCC było jedynym czynnikiem związanym z wystąpieniem incydentów zakrzepowo-zatorowych (5,5%) w obserwacji krótkoterminowej [69]. W pojedynczych przypadkach u pacjentów ze zdekompenowaną marskością wątroby po podaniu PCC stwierdzono rozsianą koagulopatię podobną do wykrzepiania wewnątrznaczyniowego [70].

Działania mające na celu zmniejszenie wartości INR przed zabiegiem u pacjentów z marskością wątroby, którzy nie przyjmują antagonistów witaminy K, nie są wskazane.

- **Czy u pacjentów z marskością wątroby poddawanych zabiegom inwazyjnym korekta trombocytopenii poprzez transfuzję koncentratu krwinek płytkowych (KKP) lub podawanie agonistów receptora trombopoetyny (TPO-R) zmniejsza częstość występowania krwawień?**

REKOMENDACJA

U pacjentów z marskością wątroby poddawanych procedurom inwazyjnym przetoczenie KKP lub stosowanie agonistów TPO-R nie jest rekomendowane, gdy liczba płytek jest wyższa niż $50 \times 10^9/l$ lub jeżeli krwawienie może być skutecznie opanowane lokalnymi procedurami hemostatycznymi.

(LoE 3/4, silna rekomendacja)

U pacjentów poddawanych procedurom o dużym ryzyku krwawienia, u których niemożliwe jest zapewnienie hemostazy procedurami lokalnymi i liczba płytek wynosi od $20 \times 10^9/l$ do $50 \times 10^9/l$, nie rekomenduje się rutynowej transfuzji KKP ani stosowania agonistów TPO-R, ale może to być rozważane indywidualnie u poszczególnych pacjentów.

(LoE 3/4, silna rekomendacja)

U pacjentów poddawanych procedurom o dużym ryzyku krwawienia, u których niemożliwe jest zapewnienie hemostazy procedurami lokalnymi i liczba płytek wynosi $<20 \times 10^9/l$, należy rozważyć transfuzję KKP lub stosowanie agonistów TPO-R.

(LoE 3/4, silna rekomendacja)

Wyniki badań efektywności profilaktycznej transfuzji KKP u chorych z marskością są niejednoznaczne i nie dają pełnych podstaw do rekomendowania takiego postępowania w rutynowej praktyce klinicznej [71, 72].

Awatrombopag i lusutrombopag to doustni agonści TPO-R. Leki te są obecnie dopuszczone w USA i Europie do stosowania u pacjentów z małopłytkowością z chorobą wątroby poddawanych zabiegom inwazyjnym. Wymagają ukończenia 5–7-dniowego kursu leczenia przed zabiegiem [73]. Potencjalne zalety TPO-R to unikanie profilaktycznego stosowania transfuzji płytek oraz potencjalnych zdarzeń niepożądanych z nimi związanych, a także zwiększona dostępność płytek krwi

dla innych potrzeb klinicznych. Wyniki badań wskazują, że zastosowanie agonistów TPO-R w sposób istotny zmniejsza zapotrzebowanie na przetoczenia KKP [74].

- **Czy u pacjentów z marskością wątroby poddawanych zabiegom inwazyjnym korekta nabytego niedoboru fibrynogenu poprzez podanie koncentratu fibrynogenu lub krioprecypitatu zmniejsza częstość występowania krwawień?**

REKOMENDACJA

U pacjentów z marskością wątroby poddawanych procedurom inwazyjnym rutynowa korekta niedoboru fibrynogenu JEST NIEWSKAZANA.

(LoE 4, silna rekomendacja)

Odpowiednie stężenia fibrynogenu w osoczu są niezbędne do tworzenia się skrzepu, a przy ciężkim krwawieniu fibrynogen osiąga krytycznie niskie stężenie w osoczu wcześniej niż inne czynniki krzepnięcia [75]. Minimalne stężenie fibrynogenu wymagane do utrzymania hemostazy jest przedmiotem dyskusji. Warto zauważyć, że pacjenci z wrodzoną afibrynogenią mogą być bezobjawowi, a nawet mieć skłonność do zakrzepicy [76].

Stężenie fibrynogenu można skutecznie zwiększyć przez podanie krioprecypitatu lub koncentratu fibrynogenu. Krioprecypitat jest produktem pochodzącym z osocza, bogatym w VWF, fibrynogen i fibronektynę. Obecność VWF w krioprecypitacie nie jest korzystna u chorych z marskością, u których stężenia tego czynnika są podwyższone, co może nasilać ryzyko zakrzepicy.

Koncentrat fibrynogenu ma mniejszą objętość (50 vs. 250 ml). Standaryzacja zawartości fibrynogenu i brak konieczności dopasowywania krzyżowego sprzyja jego stosowaniu w marskości, natomiast jego koszt ogranicza obecnie szersze zastosowanie.

Doniesienia wskazują, że podanie krioprecypitatu podwyższa stężenie fibrynogenu, ale nie potwierdzono jego wpływu na zapobieganie powikłaniom krwotocznym lub śmiertelności u chorych z zaawansowaną marskością [77]. W badaniu z randomizacją i grupą kontrolną przeprowadzonym w ośrodku transplantologicznym także nie wykazano korzystnego efektu profilaktycznego podawania koncentratu fibrynogenu [78].

- **Czy u pacjentów z marskością wątroby poddawanych zabiegom inwazyjnym wyrównanie niedokrwistości zmniejsza częstość występowania krwawień?**

REKOMENDACJA

U pacjentów z marskością wątroby wskazane są wszelkie działania powodujące optymalizację stężenia hemoglobiny (wyrównanie deficytów żelaza, witamin B₆ i B₁₂, szczególnie u chorych poddawanych procedurom inwazyjnym).

(LoE 5 rekomendacja słaba)

W przypadku planowanych zabiegów inwazyjnych profilaktyczna transfuzja krwinek czerwonych NIE JEST REKOMENDOWANA.

(LoE 5 rekomendacja słaba)

Udział erytrocytów w hemostazie pierwotnej jest wielokierunkowy. Przepływają one środkiem naczynia, powodując, że płytki znajdują się w pobliżu jego ścian, co sprawia, iż przy prawidłowej liczbie czerwonych krwinek trombocyty są zlokalizowane w miejscu potencjalnego uszkodzenia [79]. Erytrocyty mogą również modulować reakcje biochemiczne i nasilać aktywację płytek. Adhezja płytek krwi do VWF jest także regulowana przez poziom hematokrytu i prędkość przepływu krwi [80].

Niedokrwistość jest częstym zjawiskiem obserwowanym u pacjentów z marskością wątroby (stwierdza się ją w różnym nasileniu u 60% pacjentów) a jej etiologia jest zwykle wieloczynnikowa [81].

Pomimo dużej częstości występowania niedokrwistości u chorych z marskością wątroby i jej znanego udziału w krwawieniu, badania oceniające częstość występowania krwawień po zabiegach inwazyjnych nie skupiały się na możliwej roli niedokrwistości lub stężenia hemoglobiny i hematokrytu jako czynników ryzyka krwawienia.

Wyniki nielicznych, jak dotąd, badań sugerują, iż krwawienie po zabiegach mogło być związane z niższym przedoperacyjnym stężeniem hemoglobiny u pacjentów poddawanych polipektomii, czy też zabiegom ligacji żyłaków przełyku [57].

Nie ma natomiast żadnych danych dotyczących wpływu korygowania niedokrwistości na częstość krwawień po zabiegu. U pacjentów z marskością przetaczanie produktów krwiopochodnych może zwiększać ciśnienie wrotne poprzez zwiększenie objętości krwi, co nasila ryzyko krwawienia.

- **Czy u pacjentów z marskością wątroby poddawanych zabiegom inwazyjnym podawanie leków antyfibrynolitycznych, takich jak kwas traneksamowy zmniejsza częstość występowania krwawień?**

REKOMENDACJA

U pacjentów z marskością wątroby poddawanych procedurom inwazyjnym rutynowe stosowanie kwasu traneksamowego JEST NIE-WSKAZANE.

(LoE 5 rekomendacja słaba)

Fibrynoliza jest złożonym procesem, w którym u pacjentów z marskością wątroby dochodzi do obniżenia stężeń zarówno czynników pro- jak i antyfibrynolitycznych, co prowadzi do przywrócenia wtórnej równowagi układu fibrynolitycznego. Kwas traneksamowy wywiera działanie przeciwfibrynolityczne, hamując interakcję plazminogenu z plazminą i fibryną.

Podczas przeszczepienia wątroby hiperfibrynoliza jest spowodowana wysokim stężeniem tkankowego aktywatora plazminogenu w fazie anhepatycznej, co potencjalnie zwiększa ryzyko krwawienia. W randomizowanych kontrolowanych badaniach wykazano, że leczenie antyfibrynolityczne zmniejsza utratę krwi i zapotrzebowanie na transfuzję po przeszczepieniu wątroby bez nasilenia zdarzeń zakrzepowych [82].

Kwas traneksamowy nie był badany u pacjentów z marskością wątroby poddawanych zabiegom inwazyjnym, takim jak biopsja wątroby, paracenteza, polipektomia lub ablacja falą radiową.

- **Czy u pacjentów z marskością wątroby z nieprawidłowymi wartościami PT, APTT, liczbą płytek, stężeniem fibrynogenu poddawanych profilaktycznemu zabiegowi opaskowania żyłaków przełyku wskazana jest korekta tych nieprawidłowości przy użyciu produktów krwiopochodnych w celu zapobieżenia krwawieniu?**

REKOMENDACJA

U pacjentów ze stabilną marskością wątroby i nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych (PT, APTT, liczba płytek, stężenie fibrynogenu) poddawanych opaskowaniu żyłaków przełyku podawanie preparatów krwi ani koncentratów czynników krzepnięcia NIE JEST REKOMENDOWANE.

(LoE 5, mocna rekomendacja)

Profilaktyczne opaskowanie żyłaków przełyku (*esophageal band ligation* – EBL) jest obecnie częścią standardowego postępowania u pacjentów z marskością wątroby.

Pacjenci poddawani podwiązaniu żyłaków przełyku mogą doświadczyć powikłań, w tym krwawienia. Krwawienie u pacjentów poddawanych EBL może być konsekwencją nadciśnienia wrotnego lub może być spowodowane owrzodzeniem powstałym w miejscu założenia opasek. Krwawienie z owrzodzenia w miejscu założenia opaski występuje u 2,7–7,8% pacjentów i ma miejsce około 10–14 dni po zabiegu ligacji [83].

Żadne badania z randomizacją i grupą kontrolną nie oceniały wpływu podawania produktów krwiopochodnych na częstość występowania tego typu krwa-



wień. W badaniu retrospektywnym przeprowadzono analizę krwawienia po EBL w zależności od wyjściowego podwyższonego INR ($>1,5$) i istotnej małopłytkowości ($<50 \times 10^9/l$). Nie zaobserwowano różnic w częstości występowania krwawień po EBL w zależności od wcześniejszego podawania produktów krwipochodnych [84].

- **Czy w celu zapobieżenia krwawieniu należy odstawić leki przeciwplatekcyjne i/lub przeciwzakrzepowe stosowane u pacjentów z marskością wątroby przed procedurami inwazyjnymi?**

REKOMENDACJA

U pacjentów z marskością wątroby postępowanie z lekami przeciwplatekowymi/przeciwzakrzepowymi stosowanymi z powodu chorób towarzyszących powinno podlegać tym samym regułom, jak u pacjentów bez marskości.

(LoE 4, mocna rekomendacja)

Terapia przeciwzakrzepowa z użyciem heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH), antagonistów witaminy K, a ostatnio również doustnych leków przeciwzakrzepowych o bezpośrednim działaniu (DOAC) zyskuje akceptację w leczeniu zakrzepicy żyły wrotnej (ZZW) u pacjentów z marskością wątroby. Ponadto leki przeciwplatekowe są szeroko stosowane w tej populacji, biorąc pod uwagę wysoką częstość występowania choroby wieńcowej (około 20–40%) [85]. Leki przeciwzakrzepowe są nieodłącznie związane z ryzykiem krwawienia, a ryzyko krwawienia może być podwyższone u pacjentów z marskością wątroby z powodu kruchej równowagi układu krzepnięcia. W badaniu porównującym częstość zdarzeń krwotocznych pomiędzy pacjentami z przebyłym zawałem mięśnia sercowego z towarzyszącą marskością wątroby i bez marskości, po zastosowaniu podwójnego leczenia przeciwplatekowego ryzyko krwawienia z powodu pokarmowego było istotnie wyższe u pacjentów z marskością [86].

Wytyczne międzynarodowe co do leczenia przeciwzakrzepowego i przeciwplatekowego przed zabiegami przezskórnymi lub zabiegami endoskopowymi rekomendują te same zasady postępowania u chorych z marskością wątroby co w populacji ogólnej [87]. Wątpliwości w kontekście dawkowania i czasu trwania terapii budzić może fakt zmienionego klirensu tych leków u chorych z zaburzeniami funkcji wątroby. Jednakże wyniki badań nie potwierdziły zwiększonego ryzyka krwawienia po EBL u chorych z marskością stosujących leki przeciwzakrzepowe [88]. Nie istnieją wiarygodne dane dotyczące bezpieczeństwa

tych leków u chorych poddawanych biopsji wątroby lub TIPS.

Rola czynników technicznych w zapewnieniu bezpieczeństwa procedur inwazyjnych

Rola doświadczenia operatora jest zależna od stopnia trudności technicznej zabiegu oraz stopnia ryzyka związanego z daną procedurą.

W przypadku procedur o niskim ryzyku, takim jak paracenteza, wystarczające jest krótkie szkolenie i niewielka liczba wykonanych zabiegów. Sprzeczne są doniesienia dotyczące znaczenia liczby wykonanych wcześniej przez operatora zabiegów biopsji wątroby dla bezpieczeństwa tej procedury. W badaniach tych nie analizowano szczegółowo techniki wykonania zabiegu (rodzaje zastosowanych igieł itp.) [89]. Podobnie niejednoznaczne wyniki dały badania oceniające zależność liczby powikłań od doświadczenia operatora w przypadku ERCP czy TIPS [90,91]. Podkreślono także istotną rolę technik obrazowania podczas zabiegów, które zmniejszają ryzyko, gdy zabiegi prowadzone są w sposób „celowany”.

U pacjentów z marskością wątroby poddawanych zabiegom związanym z niskim ryzykiem krwawienia nie ma uzasadnienia medycznego, aby monitorować ich po zabiegu inaczej niż pacjentów bez marskości.

- **Czy u pacjentów z marskością wątroby i aktywnym krwawieniem z żyłaków przełyku należy prowadzić korektę hemostazy, poza terapią endoskopową i lekami wazoaktywnymi?**

REKOMENDACJA

Jeżeli u pacjentów z marskością i aktywnym krwawieniem z żyłaków przełyku udaje się osiągnąć hemostazę lekami obniżającymi ciśnienie wrotne i terapią endoskopową korekta nieprawidłowości w zakresie układu krzepnięcia NIE JEST WSKAZANA.

(LoE 3, silna rekomendacja)

W przypadku trudności w osiągnięciu kontroli krwawienia, decyzję o korygowaniu zaburzeń krzepnięcia należy podjąć indywidualnie w stosunku do każdego pacjenta.

(LoE 3, silna rekomendacja)

U pacjentów tych nie powinno się stosować kwasu traneksamowego.

(LoE 2, silna rekomendacja)

Krwawienie z żyłaków wiąże się z 6-tygodniową śmiertelnością na poziomie 15–20%. Standardowe leczenie krwawienia obejmuje natychmiastowe rozpoczęcie terapii wazoaktywnej (terlipresyna, somatostatyna lub oktreotyd), antybiotyków oraz EBL [92].

Przeprowadzono niewiele badań oceniających wartość podawania substancji wpływających na hemostazę w tej grupie pacjentów.

Metaanaliza badań oceniających efektywność rekombinowanego czynnika VIIa potwierdziła jego korzystne działanie w prewencji wtórnego krwawienia, szczególnie u pacjentów z punktacją w skali Child-Pugh powyżej 8 punktów. Nie zaobserwowano różnic w odsetku ponownego krwawienia po 6 tygodniach ani w śmiertelności. Podawanie rekombinowanego czynnika VIIa wiązało się potencjalnie ze zwiększoną częstością występowania tętniczych incydentów zakrzepowo-zatorowych i oceniono, że lek ten nie przynosi żadnych korzyści klinicznych w przypadku krwawienia z żyłaków [93].

Stosowanie dożylnego kwasu traneksamowego oceniano w dużym badaniu z randomizacją i grupą kontrolną obejmującym 12 009 pacjentów z ostrym krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego, z których prawie 50% przypadków było prawdopodobnym krwawieniem z żyłaków [94]. Głównym punktem końcowym badania był zgon z powodu krwawienia w ciągu pierwszych 5 dni. Nie zaobserwowano korzystnego działania tego leku w całej grupie badanej ani w analizie podgrup pacjentów z podejrzeniem krwawienia z żyłaków przełyku i współwystępowania chorób wątroby. Możliwe przyczyny nieskuteczności leku przeciwfibrynolitycznego w krwotoku z żyłaków przełyku to ograniczona rola zaburzeń hemostazy w tego rodzaju krwawieniu oraz częste występowanie stanu hipofibrynolitycznego u pacjentów w schyłkowej niewydolności wątroby. W całej badanej populacji zaobserwowano prawie 2-krotne zwiększenie częstości występowania żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w grupie kwasu traneksamowego w porównaniu z grupą placebo.

Zarówno w modelach zwierzęcych, jak i u pacjentów z marskością wątroby badania sugerują, że podawanie produktów krwiopochodnych prowadzi do wzrostu ciśnienia wrotnego. Wyższe ciśnienie wrotne wiąże się z gorszym rokowaniem (brak kontroli krwawienia lub wczesne ponowne krwawienie). Dlatego też korzystna wydaje się restrykcyjna strategia przetaczania krwinek czerwonych. Podawanie dużych objętości produktów krwiopochodnych może paradoksalnie nasilać krwawienie, a nie przyczyniać się do jego kontroli.

W przypadku krwawień związanych z nadciśnieniem wrotnym innych niż krwotok z żyłaków przełyku nie ma wiarygodnych badań oceniających wpływ

podawania preparatów o działaniu hemostatycznym. Zalecane są zatem procedury zmierzające do obniżenia ciśnienia wrotnego, a decyzja o potrzebie zastosowania hemostatyków powinna być podejmowana indywidualnie dla każdego pacjenta.

W przypadku krwawień o przyczynie innej niż nadciśnienie wrotne wskazane jest podjęcie próby zatrzymania krwawienia przy pomocy procedur miejscowych lub radiologii interwencyjnej. Jeżeli nie przyniesie to efektu, należy leczyć ewentualne choroby współistniejące o istotnym wpływie na nasilenie tendencji krwotocznych (niewydolność nerek, posocznica, niedokrwistość). Decyzja o zastosowaniu leków prohemostatycznych powinna być podejmowana indywidualnie. Podawanie leków antyfibrynolitycznych nie jest wskazane.

O ile to możliwe, u pacjentów z marskością wątroby należy stosować w diagnostyce testy wiskoelastyczne, gdyż posiadają one wyższą wartość w ustalaniu potrzeby transfuzji preparatów krwiopochodnych niż testy standardowe.

Ponieważ testy wiskoelastyczne wykonuje się szybciej niż rutynowe testy diagnostyczne i dostarczają informacji na temat fibrynolizy, mają teoretycznie przewagę nad testami standardowymi w wykrywaniu aktywnego krwawienia, chociaż, jak dotychczas, badania te nie zostały formalnie porównane w badaniach klinicznych z randomizacją.

- **Czy pacjenci z marskością wątroby stanowią grupę ryzyka rozwoju żylnych zmian zakrzepowych (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna)?**

Biorąc pod uwagę obserwacje kliniczne oraz wyniki badań laboratoryjnych należy uznać, że ryzyko rozwoju zakrzepicy żył głębokich (ZZG) lub zatorowości płucnej (ZP) u pacjentów z marskością jest co najmniej tak samo wysokie jak w populacji ogólnej (LoE 2).

Pacjenci z marskością wątroby wykazują wyraźne zmiany w układzie hemostatycznym o charakterze naczepności. Zmiany te obejmują zaburzenia równowagi VWF/ADAMTS [11] oraz nadaktywność płytek krwi [15], zwiększoną zdolność wytwarzania trombin, oraz stan hipofibrynolityczny u najciężej chorych pacjentów [13]. Zmiany te mogą zwiększać ryzyko choroby zakrzepowej.

Wyniki badań wskazują na 1,7-krotny wzrost ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (ŻChZZ) u pacjentów z marskością wątroby w porównaniu z osobami bez marskości [5,95]. 10-letnie ryzyko ŻChZZ wyniosło 2,5% u pacjentów z marskością wątroby w porównaniu z 1,7% w grupie kontrolnej [96].

Występowanie ZZG/ZP u pacjentów z marskością wątroby jest często związane z przedłużonym pobytem w szpitalu i ma wyraźnie negatywny wpływ na rokowanie. Wiele badań – w tym przeglądy systematyczne, przeglądy piśmiennictwa oraz dane z rejestrów i dużych kohort – wskazują na istotnie zwiększoną śmiertelność [96,97]. Profilaktyka przeciwzakrzepowa wydaje się rozsądną opcją, którą należy oferować pacjentom z marskością wątroby i czynnikami ryzyka ZZG/ZP (takimi jak przedłużona hospitalizacja i unieruchomienie, operacja, płeć męska). Do tej pory profilaktyka przeciwzakrzepowa ŻChZZ nie była szeroko stosowana u pacjentów z marskością wątroby ze względu na potencjalnie zwiększone ryzyko krwawienia związane z koagulopatią w marskości.

- **Czy profilaktyczne stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej lub doustnych antykoagulantów o bezpośrednim działaniu jest wskazane w celu zmniejszenia częstości występowania zakrzepicy żył głębokich/zatorowości płucnej u chorych marskością należących do grup wysokiego ryzyka zakrzepicy?**

REKOMENDACJA

U pacjentów z marskością wątroby należących do grup ryzyka profilaktyka ZZG/ZP może być zalecana ze względu na korzystny profil bezpieczeństwa, ale dostępne dane nie są jednoznaczne co do skuteczności takiego postępowania.

(LoE 3, rekomendacja słaba)

U pacjentów spełniających kryteria klasy A lub B w skali Child-Pugh z ryzykiem rozwoju ZZG/ZP, profilaktyka z zastosowaniem doustnych antykoagulantów o bezpośrednim działaniu może być rekomendowana ze względu na zadowalający profil bezpieczeństwa, ale dane o skuteczności tego postępowania są ograniczone.

U pacjentów z punktacją odpowiadającą klasie C w skali Child-Pugh, leki te nie są rekomendowane.

(Bezpieczeństwo: LoE 2; Skuteczność: LoE 4; rekomendacje słabe)

Heparyna drobnocząsteczkowa

Większość badań dotyczących chorych z marskością wątroby oceniała profilaktykę przeciwzakrzepową z zastosowaniem heparyny drobnocząsteczkowej (*low-molecular-weight heparin* – LMWH) lub heparyny niefrakcjonowanej (*unfractionated heparin* – UFH). Ich wyniki nie wskazały jednoznacznie na zmniejszone ryzyko zakrzepicy u chorych otrzymujących LMWH.

W większości badań częstość krwawień była podobna u pacjentów, którzy otrzymywali profilaktykę przeciwzakrzepową oraz u tych, którzy jej nie otrzymywali, z tendencją do zwiększonego ryzyka krwawienia u pacjentów otrzymujących UFH [98].

Doustne antykoagulanty o bezpośrednim działaniu

W kilku badaniach oceniano zastosowanie doustnych antykoagulantów o bezpośrednim działaniu (*direct oral anticoagulants* – DOACs) u pacjentów z marskością wątroby i towarzyszącym migotaniem przedsionków, jednak większość z nich koncentrowała się na bezpieczeństwie DOACs, a nie na skuteczności w zapobieganiu zakrzepicy.

Doświadczenia z DOAC u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby nie są jeszcze szerokie, chociaż wstępne wyniki nie wydają się wskazywać na zwiększone ryzyko krwawienia. W grupie 138 pacjentów, w tym (93 spełniających kryteria klasy B lub C w klasyfikacji Child-Pugh, leczenie DOACs było związane z dość wysokim odsetkiem przerywanych terapii i częstością krwawień [99]. W metaanalizie obejmującej łącznie 41 954 pacjentów z migotaniem przedsionków i chorobą wątroby stwierdzono, że stosowanie DOACs wiązało się ze zmniejszonym ryzykiem zgonu z jakiegokolwiek przyczyny ([*relative risk* – RR] 0,78; 95% [*confidence interval* – CI] 0,66–0,93), poważnych krwawień (RR 0,68; 95% CI 0,53–0,88) i krwotoków śródczaszkowych (RR 0,49; 95% CI 0,41–0,59), ale podobne było ryzyko udaru mózgu lub zatorowości (RR 0,80; 95% CI 0,57–1,12) i krwawienia z przewodu pokarmowego (RR 0,90; 95% CI 0,61–1,34) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi tradycyjne leki przeciwzakrzepowe. W podgrupie z marskością wątroby (n = 3111) ryzyko dużego krwawienia (RR 0,53; 95% CI 0,37–0,76), krwawienia z przewodu pokarmowego (RR 0,57; 95% CI 0,38–0,84) i krwotoków śródczaszkowych (RR 0,55; 95% CI 0,31–0,97) były istotnie zmniejszone w porównaniu z istniejącym u chorych leczonych warfaryną [100].

- **Czy leki antagoniści witaminy K lub heparyna drobnocząsteczkowa mogą być stosowane w leczeniu ZZG/ZP u pacjentów z marskością?**

REKOMENDACJA

W leczeniu ZZG/ZP u pacjentów z marskością leki-antagoniści witaminy K powinny być stosowane z ostrożnością, ze względu na wyjściowo podwyższony wskaźnik INR i trudną do ustalenia jego wartość docelową. U pacjentów spełniających kryteria klasy A Child-Pugh antagoniści witaminy K i LMWH wydają się dobrą opcją, jednakże wskazane byłoby uzyskanie większej ilości danych.

U pacjentów z punktacją w skali Child-Pugh odpowiadającą klasie B lub C, w leczeniu ZZG/ZP zaleca się stosowanie LMWH, jednakże u pacjentów z niewydolnością nerek leczeniem z wyboru jest UFH.

(LoE 4, rekomendacja słaba)

W obowiązujących wytycznych UFH, LMWH i antagoniści witaminy K są uwzględnione w stan-

dardowym leczeniu ŻŻG/ZP u pacjentów bez marskości wątroby, natomiast nie ma w nich wzmianki o pacjentach z zaawansowaną marskością.

Działanie przeciwzakrzepowe LMWH *in vitro* jest nasilone w osoczu pacjentów z marskością wątroby, a monitorowanie za pomocą oznaczenia czynnika anty-Xa może być niewiarygodne [101]. Należy zachować ostrożność podczas terapii pacjentów, u których wystąpiło ostre uszkodzenie nerek. W takim przypadku należy odstawić LMWH i rozważyć zastąpienie go UFH do czasu normalizacji czynności nerek.

Problemy z monitorowaniem komplikują również stosowanie antagonistów witaminy K. Ze względu na ich wąski zakres terapeutyczny i istotne interakcje lekowe, konieczne jest ścisłe monitorowanie, aby uniknąć działań niepożądanych i utrzymać pacjenta w zakresie terapeutycznym. Jednak określenie tego zakresu może być trudne u pacjentów z marskością wątroby, ponieważ u wielu z nich wyjściowy INR może być podwyższony, w związku z czym nie można zdefiniować docelowej wartości INR. Ponadto zmienność międzylaboratoryjna INR u pacjentów z marskością wątroby jest bardzo wysoka.

Dostępne dane wskazują na dobry profil bezpieczeństwa antykoagulantów u pacjentów z marskością wątroby i zakrzepicą żyły wrotnej (ŻŻW). Dane te sugerują także, że stosowanie antykoagulantów jest stosunkowo bezpieczną metodą leczenia, które może prowadzić do częściowej lub całkowitej rekanalizacji żyły wrotnej [102].

• Czy DOACs mogą być stosowane w leczeniu ŻŻG/ZP u pacjentów z marskością?

REKOMENDACJA

Dostępne dane sugerują, że nie ma zastrzeżeń co do bezpieczeństwa DOACs u pacjentów spełniających kryteria klasy A w klasyfikacji Childa i Puga.

Z powodu zagrożenia akumulacją leku DOACs powinny być stosowane ostrożnie u chorych z punktacją w skali Child-Pugh odpowiadającą klasie B oraz u chorych z klirens kreatyniny <30 ml/min. Stosowanie DOACs u chorych w klasie C Child-Pugh NIE JEST REKOMENDOWANE.

(LoE 4, silna rekomendacja)

Stwierdzono, że skuteczność i bezpieczeństwo i DOACs nie są gorsze niż terapii warfaryną lub LMWH, stąd też są one zalecane jako leki pierwszego wyboru w przypadku ŻŻG/ZP u chorych bez marskości, natomiast pacjenci z chorobami wątroby byli wyłączeni z badań klinicznych [103]. Niektóre badania obserwacyjne sugerują, że DOAC są skuteczne i bez-

pieczne w leczeniu ŻChZZ u pacjentów z marskością wątroby, chociaż mają one ograniczenia ze względu na małą liczebność próby, ich retrospektywny i obserwacyjny charakter oraz brak odpowiednich grup kontrolnych.

Nie ma przeciwwskazań do stosowania DOACs u pacjentów z marskością wątroby klasy A lub B w skali Child-Pugh, nie należy natomiast podawać tych leków pacjentom spełniającym kryteria klasy C, a ich dawkę należy dostosować w przypadku niewydolności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min).

W kilku badaniach retrospektywnych stwierdzono, że w przypadku migotania przedsionków, ŻChZZ i ŻŻW DOACs wykazywały podobny profil bezpieczeństwa jak tradycyjne antykoagulanty, w tym antagoniści witaminy K, UFH i LMWH. Częstość powikłań krwotocznych była również podobna. W badaniu, które obejmowało historyczną grupę kontrolną pacjentów leczonych warfaryną, znacznie wyższy odsetek pacjentów otrzymujących edoksaban osiągnął całkowite ustąpienie ŻŻW (70% vs. 20%) i u znacznie niższego odsetka chorych (5% vs. 47%) stwierdzono progresję zakrzepicy [104].

Częstość występowania powikłań krwotocznych u pacjentów leczonych DOAC była podobna lub nawet mniejsza. Należy również zwrócić uwagę na potencjalne interakcje lekowe.

PODSUMOWANIE

U pacjentów z ostrymi i przewlekłymi chorobami wątroby mogą wystąpić złożone zaburzenia hemostazy. Chociaż nieprawidłowości widoczne w wynikach rutynowo stosowanych badań diagnostycznych hemostazy (trombocytopenia, hipofibrynogenemia i wydłużenie PT/APTT) sugerują skłonność do krwawień, pacjenci z chorobami wątroby pozostają w równowadze hemostatycznej z powodu jednoczesnego spadku czynników pro- i przeciwzakrzepowych. Koncepcja wyrównanej hemostazy w chorobach wątroby jest poparta obserwacjami klinicznymi, w tym brakiem przewidywalnych krwawień związanych z hemostazą i, paradoksalnie, zwiększonym ryzykiem zakrzepicy.

Koncepcja zrównoważonej hemostazy ma istotne praktyczne implikacje dla postępowania w praktyce klinicznej:

1. Nie jest wskazana profilaktyczna korekta nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych hemostazy preparatami krwiopochodnymi lub far-



makologicznymi środkami prohemostatycznymi, mająca na celu zapobieganie krwawieniom samodzielnym lub związanym z zabiegiem.

2. Profilaktyka przeciwzakrzepowa może być wskazana u wybranych pacjentów niezależnie od małopłytkowości oraz wydłużenia PT i APTT.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Lisman T, Hernandez-Gea V, Magnusson M, Roberts L, Stanworth S, Thachil J, et al. The concept of rebalanced hemostasis in patients with liver disease: communication from the ISTH SSC working group on hemostatic management of patients with liver disease. *J Thromb Haemost* 2021; 19(4): 1116-1122.
2. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 147-156.
3. Lisman T, Porte RJ. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood* 2010; 116: 878-885.
4. Stravitz RT, Ellerbe C, Durkalski V, et al. Bleeding complications in acute liver failure. *Hepatology* 2018; 67: 1931-1942.
5. Ambrosino P, Tarantino L, Di Minno G, et al. The risk of venous thromboembolism in patients with cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2017; 117: 139-148.
6. Qi X, Ren W, Guo X, Fan D. Epidemiology of venous thromboembolism in patients with liver diseases: a systematic review and meta-analysis. *Intern Emerg Med* 2015; 10: 205-217.
7. Northup PG, Garcia-Pagan JC, Garcia-Tsao G, et al. Vascular liver disorders, portal vein thrombosis, and procedural bleeding in patients with liver disease: 2020 practice guidance by the American Association for the Study of the Liver Diseases. *Hepatology* 2021; 73: 366-413.
8. O'Leary JG, Greenberg CS, Patton HM, Caldwell SH. AGA clinical practice update: coagulation in cirrhosis. *Gastroenterology* 2019; 157: 34-43.
9. Witters P, Freson K, Verslype C, et al. Review article: blood platelet number and function in chronic liver disease and cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 1017-1029.
10. Hugenoltz GCG, Porte RJ, Lisman T. The platelet and platelet function testing in liver disease. *Clin Liver Dis* 2009; 13: 11-20.
11. Lisman T, Bongers TN, Adelmeijer J, et al. Elevated levels of von Willebrand factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. *Hepatology* 2006; 44: 53-61.
12. Uemura M, Fujimura Y, Matsumoto M, et al. Comprehensive analysis of ADAMTS13 in patients with liver cirrhosis. *Thromb Haemost* 2008; 99: 1019-1029.
13. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, et al. An imbalance of pro- vs anti-coagulation factors in plasma from patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2009; 137: 2105-2111.
14. Leebeek FWG, Kluft C, Knot EAR, et al. A shift in balance between profibrinolytic and antifibrinolytic factors causes enhanced fibrinolysis in cirrhosis. *Gastroenterology* 1991; 101: 1382-1390.
15. Raparelli V, Basili S, Carnevale R, et al. Low-grade endotoxemia and platelet activation in cirrhosis. *Hepatology* 2017; 65: 571-581.
16. Lisman T, Porte RJ. Pathogenesis, prevention, and management of bleeding and thrombosis in patients with liver diseases. *Res Pract Thromb Haemost* 2017; 1: 150-161.
17. Sullivan BP, Kopec AK, Joshi N, et al. Hepatocyte tissue factor activates the coagulation cascade in mice. *Blood* 2013; 121: 1868-1874.
18. Shida Y, Nishio K, Sugimoto M, et al. Functional imaging of shear-dependent activity of ADAMTS13 in regulating mural thrombus growth under whole blood flow conditions. *Blood* 2008; 111: 1295-1298.
19. Fisher C, Patel VC, Stoy SH, et al. Balanced haemostasis with both hypo- and hyper-coagulable features in critically ill patients with acute-on-chronic liver failure. *J Crit Care* 2018; 43: 54-60.
20. Tripodi A, Salerno F, Chantarangkul V, et al. Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology* 2005; 41: 553-558.
21. Lisman T, Arefaine B, Adelmeijer J, et al. Global hemostatic status in patients with acute-on-chronic liver failure and sepsis without underlying liver disease. *J Thromb Haemost* 2020; 19(1): 85-95.
22. Francis JL, Armstrong DJ. Fibrinogen-bound sialic acid levels in the dysfibrinogenemia of liver disease. *Haemostasis* 1982; 11: 215-222.
23. Hugenoltz GCG, Macrae F, Adelmeijer J, et al. Procoagulant changes in fibrin clot structure in patients with cirrhosis are associated with oxidative modifications of fibrinogen. *J Thromb Haemost* 2016; 14: 1054-1066.
24. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, et al. The coagulopathy of cirrhosis assessed by thromboelastometry and its correlation with conventional coagulation parameters. *Thromb Res* 2009; 124: 132-136.
25. Raeven P, Baron-Stefaniak J, Simbrunner B, et al. Thromboelastometry in patients with advanced chronic liver disease stratified by severity of portal hypertension. *Hepatol Int* 2020; 14: 1083-1092.
27. Lisman T. Interpreting hemostatic profiles assessed with viscoelastic tests in patients with cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2020; 54: 389-391.
28. Kirchner C, Dirkmann D, Treckmann JW, et al. Coagulation management with factor concentrates in liver transplantation: a single-center experience. *Transfusion* 2014; 54: 2760-2768.
29. Trzebicki J, Kuźmińska G, Nicińska B, et al. Zastosowanie tromboelastometrii w monitorowaniu dynamiki narastania, jakości i lizy skrzepu krwi pełnej – nowe możliwości szybkiej i pewnej diagnostyki. *Anestezjologia i Ratownictwo* 2013; 7: 53-62.
30. Massicotte L, Thibeault L, Roy A. Classical notions of coagulation revisited in relation with blood losses, transfusion rate for 700 consecutive liver transplantations. *Semin Thromb Hemost* 2015; 41: 538-546.
31. Lisman T, Leebeek FWG, Mosnier LO, et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor deficiency in cirrhosis is not associated with increased plasma fibrinolysis. *Gastroenterology* 2001; 121: 131-139.
32. Escolar G, Cases A, Viñas M, et al. Evaluation of acquired platelet dysfunctions in uremic and cirrhotic patients using the platelet function analyzer (PFA-100(TM)): influence of hematocrit elevation. *Haematologica* 1999; 84: 614-619.

33. Blasi A, Patel VC, Adelmeijer J, et al. Mixed fibrinolytic phenotypes in decompensated cirrhosis and acute-on-chronic liver failure with hypofibrinolysis in those with complications and poor survival. *Hepatology* 2020; 71: 1381-1390.
34. European Association for the Study of the Liver. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on prevention and management of bleeding and thrombosis in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2022; 76(5): 1151-1184. doi: 10.1016/j.jhep.2021.09.003. Epub 2022 Mar 15
35. <https://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/CEBM-Levels-of-Evidence-Introduction-2.1.pdf>.
36. Boudouresques G, Hauw JJ, Meininger V, et al. Hepatic cirrhosis and intracranial hemorrhage: significance of the association in 53 pathological cases. *Ann Neurol* 1980; 8(2): 204-205.
37. Huang HH, Lin HH, Shih YL, Chen PJ, Chang WK, Chu HC, et al. Spontaneous intracranial hemorrhage in cirrhotic patients. *Clin Neurol Neurosurg* 2008; 110(3): 253-258.
38. Mangla A, Hamad H, Yadav U, Telfer M. Alcohol abuse and alcoholic liver cirrhosis leading to spontaneous muscle hematoma: an event fraught with danger. *Case Rep Gastroenterol* 2015; 9(1): 93-100.
39. Aldrich SM, Regal RE. Routine use of vitamin K in the treatment of cirrhosis-related coagulopathy: is it A-O-K? Maybe not, we say. *PT* 2019; 44(3): 131-136.
40. Saja MF, Abdo AA, Sanai FM, et al. The coagulopathy of liver disease: does vitamin K help? *Blood Coagul Fibrinol* 2013; 24(1): 1017.
41. Douvres PA. Effect of high parenteral doses of vitamin-K analogs and serum albumin on the prothrombin level and liver function in alcoholic cirrhosis. *Am J Dig Dis* 1965; 10: 635-642.
42. Youssef WI, Salazar F, Dasarathy S, et al. Role of fresh frozen plasma infusion in correction of coagulopathy of chronic liver disease: a dual phase study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(6): 1391-1394.
43. Abdel-Wahab OI, Healy B, Dzik WH. Effect of fresh-frozen plasma transfusion on prothrombin time and bleeding in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion* 2006; 46(8): 1279-1285.
44. Tripodi A, Chantarangkul V, Primignani M, et al. Thrombin generation in plasma from patients with cirrhosis supplemented with normal plasma: considerations on the efficacy of treatment with fresh-frozen plasma. *Intern Emerg Med* 2012; 7(2): 139-144.
45. Rassi AB, d'Amico EA, Tripodi A, et al. Fresh frozen plasma transfusion in patients with cirrhosis and coagulopathy: effect on conventional coagulation tests and thrombomodulin-modified thrombin generation. *J Hepatol* 2020; 72(1): 85-94.
46. Roubinian NH, Hendrickson JE, Triulzi DJ, et al. Contemporary risk factors and outcomes of transfusion-associated circulatory overload. *Crit Care Med* 2018; 46(4): 577-585.
47. Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, et al. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med* 2015; 162(3): 205-213.
48. Basili S, Raparelli V, Napoleone L, et al. Platelet count does not predict bleeding in cirrhotic patients: results from the PRO-LIVER study. *Am J Gastroenterol* 2018; 113(3): 368-375.
49. Budnick IM, Davis JPE, Sundararaghavan A, et al. Transfusion with cryoprecipitate for very low fibrinogen levels does not affect bleeding or survival in critically ill cirrhosis patients. *Thromb Haemost* 2021; 121: 1317-1325.
50. Napolitano G, Iacobellis A, Merla A, et al. Bleeding after invasive procedures is rare and unpredicted by platelet counts in cirrhotic patients with thrombocytopenia. *Eur J Intern Med* 2017; 38: 79-82.
51. De Pietri L, Bianchini M, Montalti R, et al. Thromb elastography-guided blood product use before invasive procedures in cirrhosis with severe coagulopathy: a randomized, controlled trial. *Hepatology* 2016; 63(2): 566-573.
52. Kovalic AJ, Khan MA, Malaver D, et al. Thromboelastography vs. standard coagulation testing in the assessment and reversal of coagulopathy among cirrhotics: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2020; 32(3): 291-302.
53. Vuyyuru SK, Singh AD, Gamanagatti SR, et al. A randomized control trial of thromboelastography-guided transfusion in cirrhosis for high-risk invasive liver-related procedures. *Dig Dis Sci* 2020; 65(7): 2104-2111.
54. Zanetto A, Rinder HM, Senzolo M, et al. Reduced clot stability by thromboelastography as a potential indicator of procedure related bleeding in decompensated cirrhosis. *Hepatol Commun* 2021; 5(2): 272-282.
55. Alvaro D, Caporaso N, Giannini EG, et al. Procedure-related bleeding risk in patients with cirrhosis and severe thrombocytopenia. *Eur J Clin Invest* 2021; 51(6): e13508.
56. Schepis F, Turco L, Bianchini M, Villa E. Prevention and management of bleeding risk related to invasive procedures in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2018; 38(3): 215-229.
57. Hong J, Zuo W, Wang A, et al. Efficacy and safety of ERCP in patients with gastroesophageal varices. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99(37): e22051.
58. Kundumadam S, Phatharacharukul P, Reinhart K, et al. Bleeding after elective interventional endoscopic procedures in a large cohort of patients with cirrhosis. *Clin Transl Gastroenterol* 2020; 11(12): e00288.
59. Vieira da Rocha EC, D'Amico EA, et al. A prospective study of conventional and expanded coagulation indices in predicting ulcer bleeding after variceal band ligation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7(9): 988-993.
60. Pillai AK, Andring B, Faulconer N, Reis SP, Xi Y, Iyamu I, et al. Utility of intravascular US-guided portal vein access during transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation: retrospective comparison with conventional technique in 109 patients. *J Vasc Interv Radiol* 2016; 27(8): 1154-1159.
61. Ripamonti R, Ferral H, Alonzo M, Patel NH. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt-related complications and practical solutions. *Semin Intervent Radiol* 2006; 23(2): 165-176.
62. Perdigao JP, de Almeida PC, Rocha TD, et al. Postoperative bleeding after dental extraction in liver pretransplant patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2012; 70(3): e177-e184.
63. Stanworth SJ, Brunskill SJ, Hyde CJ, et al. Is fresh frozen plasma clinically effective? A systematic review of randomized controlled trials. *Br J Haematol* 2004; 126(1): 139-152.
64. Giannini EG, Stravitz RT, Caldwell SH. Correction of hemostatic abnormalities and portal pressure variations in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2014; 60(4): 1442.
65. Bux J. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): a serious adverse event of blood transfusion. *Vox Sang* 2005; 89(1): 1-10.
66. Popovsky MA. Transfusion and the lung: circulatory overload and acute lung injury. *Vox Sang* 2004; 87 (Suppl 2): 62-65.
67. Gilstad CW. Anaphylactic transfusion reactions. *Curr Opin Hematol* 2003; 10(6): 419-423.

68. Lisman T, Kleiss S, Patel VC, et al. In vitro efficacy of pro- and anticoagulant strategies in compensated and acutely ill patients with cirrhosis. *Liver Int* 2018; 38(11):1988-1996.
69. Drebes A, de Vos M, Gill S, et al. Prothrombin complex concentrates for coagulopathy in liver disease: single-center, clinical experience in 105 patients. *Hepatol Commun* 2019; 3(4): 513-524.
70. Tischendorf M, Fuchs A, Zeuzem S, Lange CM. Use of prothrombin complex concentrates in patients with decompensated liver cirrhosis is associated with thromboembolic events. *J Hepatol* 2019; 70(4): 800-801.
71. Harwood M, Robinson C, Wood P. Too much of a good thing: two cases of disseminated intravascular coagulation-like coagulopathy in patients with decompensated cirrhosis after administration of Prothrombinex-VF. *Intern Med J* 2019; 49(5): 679-680.
72. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, et al. Global hemostasis tests in patients with cirrhosis before and after prophylactic platelet transfusion. *Liver Int* 2013; 33(3):362-367.
73. von Meijenfeldt FA, van den Boom BP, Adelmeijer J, et al. Prophylactic fresh frozen plasma and platelet transfusion have a prothrombotic effect in patients with liver disease. *J Thromb Haemost* 2021; 19(3): 664-676.
74. Qureshi K, Patel S, Meillier A. The use of thrombopoietin receptor agonists for correction of thrombocytopenia prior to elective procedures in chronic liver diseases: review of current evidence. *Int J Hepatol* 2016; 2016: 1802932.
75. Lindquist I, Olson SR, Li A, Al-Samkari H, et al. The efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in patients with chronic liver disease undergoing elective procedures: a systematic review and meta-analysis. *Platelets* 2021; 1: 1-7.
76. Hiippala ST, Myllylä GJ, Vahtera EM. Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesth Analg* 1995; 81(2): 360-365.
77. Casini A, Neerman-Arbez M, de Moerloose P. Heterogeneity of congenital afibrinogenemia, from epidemiology to clinical consequences and management. *Blood Rev* 2021; 48: 100793.
78. Budnick IM, Davis JPE, Sundararaghavan A, et al. Transfusion with cryoprecipitate for very low fibrinogen levels does not affect bleeding or survival in critically ill cirrhosis patients. *Thromb Haemost* 2021; 121(10): 1317-1325.
79. Dempfle CE, Kalsch T, Elmas E, et al. Impact of fibrinogen concentration in severely ill patients on mechanical properties of whole blood clots. *Blood Coagul Fibrinol* 2008; 19(8): 765-770.
80. Turitto VT, Weiss HJ. Red blood cells: their dual role in thrombus formation. *Science* 1980; 207(4430): 541-543.
81. Ruggeri ZM. Mechanisms initiating platelet thrombus formation. *Thromb Haemost* 1997; 78(1): 611-616.
82. Gonzalez-Casas R, Jones EA, Moreno-Otero R. Spectrum of anemia associated with chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15(37): 4653-4658.
83. Molenaar IQ, Warnaar N, Groen H, et al. Efficacy and safety of antifibrinolytic drugs in liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transpl* 2007; 7(1): 185-194.
84. Duenas E, Cachero A, Amador A, et al. Ulcer bleeding after band ligation of esophageal varices: risk factors and prognosis. *Dig Liver Dis* 2020; 52(1): 79-83.
85. Blasi A, Machlab S, Risco R, et al. A multicenter analysis of the role of prophylactic transfusion of blood products in patients with cirrhosis and esophageal varices undergoing endoscopic band ligation. *JHEP Rep.* 2021;3. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100363>.
86. Patel IJ, Rahim S, Davidson JC, et al. Society of interventional radiology consensus guidelines for the periprocedural management of thrombotic and bleeding risk in patients undergoing percutaneous image-guided interventions-Part II: recommendations: endorsed by the Canadian association for interventional radiology and the cardiovascular and interventional radiological society of Europe. *J Vasc Interv Radiol* 2019; 30(8): 1168-1168e1.
87. Wu VC, Chen SW, Chou AH, et al. Dual antiplatelet therapy in patients with cirrhosis and acute myocardial infarction- a 13-year nationwide cohort study. *PLoS One* 2019; 14(10): e0223380.
88. O'Leary JG, Greenberg CS, Patton HM, Caldwell SH. AGA clinical practice update: coagulation in cirrhosis. *Gastroenterology* 2019; 157(1): 34-43 e1.
89. Ponthus S, Spahr L, Casini A, et al. Safety of variceal band ligation in patients with cirrhosis and portal vein thrombosis treated with anticoagulant therapy: a retrospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2020; 32(3): 395-400.
90. Mueller M, Kratzer W, Oeztuerk S, et al. Percutaneous ultrasonographically guided liver punctures: an analysis of 1961 patients over a period of ten years. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 173.
91. Kim JY, Lee HS, Chung MJ, et al. Bleeding complications and clinical safety of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with liver cirrhosis. *Yonsei Med J* 2019; 60(5): 440-445.
92. Fidelman N, Kwan SW, LaBerge JM, et al. The transjugular intrahepatic portosystemic shunt: an update. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 199(4): 746-755.
93. de Franchis R, Baveno VIF. Expanding consensus in portal hypertension: report of the Baveno VI Consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015; 63(3): 743-752.
94. Bendtsen F, D'Amico G, Rusch E, et al. Effect of recombinant Factor VIIa on outcome of acute variceal bleeding: an individual patient based meta-analysis of two controlled trials. *J Hepatol* 2014; 61(2): 252-259.
95. HALT-IT Trial collaborators. Effects of a high-dose 24-h infusion of tranexamic acid on death and thromboembolic events in patients with acute gastrointestinal bleeding (HALT-IT): an international randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2020; 395 (10241): 1927-1936.
96. Sogaard KK, Horvath-Puho E, Gronbaek H, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with liver disease: a nationwide population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(1): 96-101.
97. Jepsen P, Tapper EB, Deleuran T, et al. Risk and outcome of venous and arterial thrombosis in patients with cirrhosis: a Danish nationwide cohort study. *Hepatology* 2021. 2021; 74: 2725-2734.
98. Wu H, Nguyen GC. Liver cirrhosis is associated with venous thromboembolism among hospitalized patients in a nationwide US study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8(9): 800-805.
99. Shatzel J, Dulai PS, Harbin D, et al. Safety and efficacy of pharmacological thromboprophylaxis for hospitalized patients with cirrhosis: a single-center retrospective cohort study. *J Thromb Haemost* 2015; 13(7): 1245-1253.
100. Mort JE, Davis JPE, Mahoro G, et al. Rates of bleeding and discontinuation of direct oral anticoagulants in patients with

- decompensated cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; 19(7): 1436-1442.
101. Fu Y, Zhu W, Zhou Y, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants vs. Warfarin in patients with atrial fibrillation and liver disease: a meta-analysis and systematic review. *Am J Cardiovasc Drugs* 2020; 20(2): 139-147.
 102. Potte W, Arshad F, Adelmeijer J, et al. Routine coagulation assays underestimate levels of antithrombindependent drugs but not of direct anticoagulant drugs in plasma from patients with cirrhosis. *Br J Haematol* 2013; 163(5): 666-673.
 103. Delgado MG, Seijo S, Yepes I, et al. Efficacy and safety of anticoagulation on patients with cirrhosis and portal vein thrombosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10(7): 776-783.
 104. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020; 41(4): 543-603.
 105. Nagaoki Y, Aikata H, Daijyo K, et al. Efficacy and safety of edoxaban for treatment of portal vein thrombosis following danaparoid sodium in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2018; 48(1): 51-58.

PRACA POGLĄDOWA

Epidemia SARS-CoV-2/COVID-19 a opieka i leczenie pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym

HCC patients treatment and care during SARS CoV-2 epidemic

Monika Pazgan-Simon

Oddział I, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny
im. J. Gromkowskiego, Klinika Chorób
Zakaźnych i Hepatologii Wydziału Lekarsko-
Stomatologicznego Uniwersytetu Medycznego we
Wrocławiu, Wrocław

ADRES DO KORESPONDENCJI: dr n. med. Monika Pazgan-Simon, e-mail: monika.pazgan.simon@gmail.com

STRESZCZENIE

Rak wątrobowokomórkowy (*hepato-cellular carcinoma* – HCC) pozostaje jednym z najczęstszych rozpoznań na świecie. Diagnostyka i leczenie tej choroby wymaga współpracy wielu specjalistów. W trakcie epidemii COVID-19 istotnie zmniejszyła się liczba rozpoznań HCC, operacji z jego powodu i przeszczepień wątroby, a także liczba chorych na ten nowotwór leczonych systemowo. W tym artykule wyjaśniono przyczyny pogorszenia opieki nad chorymi na HCC. Głównym powodem była zapadalność na COVID-19, zwiększona śmiertelność i wydłużone wydzielanie wirusa ze strony pacjenta oraz ograniczenie dostępu do nieCOVIDowej opieki zdrowotnej. Dziś dysponujemy szczepieniami przeciwko COVID-19, maskami i procedurami ułatwiającymi prowadzenie tych pacjentów.

SŁOWA KLUCZOWE: HCC, COVID-19, opieka zdrowotna

ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma remains one of the most common diagnoses in the world. The diagnostic process and treatment of this condition require the cooperation of many specialists. During the COVID-19 epidemic, the number of HCC diagnoses, operations and liver transplants for this reason, together with the number of HCC patients receiving systemic treatment, decreased significantly. In this paper I try to explain why the care level for these patients deteriorated. The main reasons include: incidence of COVID-19, increased mortality and prolonged viral shedding in these patients, coupled with limitations in access to non-COVID healthcare. Today we have COVID-19 vaccinations, PPE and procedures that help us manage these patients.

KEY WORDS: HCC, COVID-19, health care

WPROWADZENIE

Rak wątrobowokomórkowy (*hepato-cellular carcinoma* – HCC) pozostaje jednym z dominujących nowotworów, a zarazem i problemów zdrowia społecznego w skali światowej. Według różnych danych epidemiologicznych, pod względem częstości występowania plasuje się na miejscu od trzeciego do piątego. Aktualny wzrost liczby rozpoznań wynika z rozwoju tego nowotworu u żołnierzy z wojny wietnamskiej i ich po-

tomków, dzieci-kwiatów w Europie i Stanach Zjednoczonych oraz chorych zakażonych podczas II wojny światowej we Włoszech. Stale nierozwiązany pozostaje problem wczesnej diagnostyki i rozpoznania nowotworu na etapie możliwości leczniczych.

Niestety, także w skali Polski, nadal dominuje przewaga rozpoznań *post mortem* niż dokonanych za życia chorych. Tak przynajmniej było w latach przed pandemią. W ciągu ostatnich 2 lat zarówno na świecie, jak i w Polsce zmniejszyła się liczba rozpoznanych przy-

padków raka wątrobowokomórkowego. W 2019 roku odnotowano 1463 przypadki zachorowań na HCC u kobiet i mężczyzn oraz potwierdzono zgony 2060 osób (również kobiet i mężczyzn), czyli niemal 25 zgonów więcej niż rozpoznań [1]. Za rok 2020 jeszcze nie mamy danych epidemiologicznych (sprawdzone na koniec lutego 2022 roku).

COVID-19 U PACJENTA Z HCC

Zarówno grupa pacjentów z chorobą wątroby, jak i z rakiem wątrobowokomórkowym są obarczone dużym ryzykiem zgonu związanego z zaawansowaniem niewydolności wątroby w skali Childa, Turcotte'a i Pugh'a (CTP) oraz w klasyfikacji Model of End-Stage Liver Disease (MELD), sięgającym nawet 70% [2,3]. Sam przebieg COVID u tych pacjentów jest też nietypowy. Pierwszym objawem często jest dekompensacja funkcji wątroby, która stanowi podstawową przyczynę hospitalizacji tych chorych. Następnie rozwija się zapalenie płuc (często znacznie później niż u pacjentów bez choroby onkologicznej). Wykazano, że leukopenia związana z COVID koreluje ze zmianami stężeń poliamin i soli kwasów żółciowych, wpływa również na zmiany stosunku *Enterobacteriaceae* do innych składników mikrobioty jelitowej i zmianę struktury flory jelitowej u pacjentów z nowotworami, co miało bezpośredni związek z ich przeżywalnością i zgonem [4,5]. Również palenie tytoniu, samo w sobie łączone z ryzykiem rozwoju HCC, zwiększało ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19 [6]. Wielu z tych pacjentów wymagało przeniesienia na oddział intensywnej terapii (OIT) i wentylacji mechanicznej, co było kolejnym czynnikiem zwiększającym ryzyko zgonu.

Innym problemem w przypadku pacjentów onkologicznych jest długotrwałe, przetrwałe nosicielstwo wirusa SARS-CoV-2. W danych z pracy Goubet czas eliminacji wirusa sięgał w ich przypadku nawet 150 dni [7]. Aktualnie w Polsce obowiązuje 7-dniowy okres izolacji, potem nie ma wymogu wykonywania testu i osoba „po przebyciu zakażenia” teoretycznie może wrócić do normalnej aktywności. Niestety nie dotyczy to większości pacjentów z chorobami onkologicznymi i/lub obarczonych innymi znanymi czynnikami ryzyka ciężkiego przebiegu zakażenia SARS-CoV-2/COVID-19. Z praktyki klinicznej wiemy, że klasycznie dopiero po 7–9 dniach od początku infekcji u części zakażonych osób rozwija się śródmiąższowe zapalenie płuc, często o trudnym do przewidzenia

dalszym przebiegu [8]. Na szczęście, w przypadku dominującej obecnie fali zakażeń wariantem omikron SARS-CoV-2, rzeczywiście tylko niewielki odsetek pacjentów rozwija istotne klinicznie zapalenie płuc [9]. Na tak zwanych oddziałach covidowych szpitali dominują pacjenci w podeszłym wieku z wielochorobowością, często obciążeni chorobami nowotworowymi, bez istotnych problemów zdrowotnych związanych z samym zakażeniem SARS-CoV-2.

WYMOGI TERAPII ONKOLOGICZNEJ W DOBIE PANDEMII

Chory na raka wątrobowokomórkowego musi przed rozpoczęciem leczenia szpitalnego uzyskać ujemny wynik testu w kierunku zakażenia SARS-CoV-2 (może to być test antygenowy), ponieważ potencjalnie może zakażać innych pacjentów. Tylko ujemny wynik kwalifikuje do szpitalnego leczenia onkologicznego. W przypadku planowanego leczenia chirurgicznego, transplantologicznego czy wielotygodniowej chemioterapii należy przed przyjęciem wykonać u pacjenta test PCR w kierunku zakażenia SARS-CoV-2. Jak wspomniałam wcześniej, czas eliminacji wirusa (potwierdzonej za pomocą testu PCR) oscyluje w tej grupie pacjentów od 6 do nawet powyżej 12 tygodni. Fakt ten może być przyczyną trwałej eliminacji pacjenta z niektórych procedur terapeutycznych, na przykład transplantacji, bo przecież w ciągu 3 miesięcy objętość/masa guza może ulec podwojeniu.

Niezależnie od tego, wszyscy pacjenci obciążeni chorobą nowotworową (w tym HCC) powinni być zaszczepieni dowolną szczepionką przeciwko SARS-CoV-2, może korzystniej mRNA, oraz przyjąć dawkę przypominającą szczepionki [10]. Niestety, skuteczność szczepienia w tej grupie z zmienioną/upośledzoną odpornością jest mniejsza, wielu pacjentów w ogóle nie odpowiada na szczepienie.

SCHEMAT OPIEKI ONKOLOGICZNEJ PACJENTA: DIAGNOSTYKA, LECZENIE, OBSERWACJA

W diagnostyce onkologicznej pierwszym krokiem jest wysunięcie podejrzenia rozwoju choroby nowotworowej. Do czasu pandemii sprawnie funkcjonowały poradnie chorób zakaźnych i poradnie hepatologiczne, które obejmowały opieką pacjentów z przewlekłymi zapaleniami wątroby o etiologii wirusowej (HBV,

HCV), alkoholową chorobą wątroby (*alcoholic liver disease* – ALD), metaboliczną dysfunkcją związaną ze stłuszczeniem wątroby (*metabolic associated fatty liver disease* – MAFLD), toksycznymi i autoimmunizacyjnymi chorobami wątroby, marskością wątroby (niezależnie od przyczyny) oraz innymi rzadszymi chorobami metabolicznymi wątroby. W praktyce każdy pacjent, szczególnie jeżeli rozpoznano u niego marskość wątroby, przechodził rutynowo co roku jedno lub dwa badania USG nadbrzusza. Jeżeli pojawiła się zmiana ogniskowa, był szybko kierowany na dalsze etapy diagnostyczne, szczególnie jeżeli posiadał założoną kartę DILO. Od marca 2020 roku poradnie zakaźne i hepatologiczne przez wiele miesięcy nie przyjmowały pacjentów, poza tymi, którzy byli objęci programami NFZ. Potem sytuacja uległa niewielkiej poprawie. Poradnie w ograniczonym zakresie zaczęły przyjmować pacjentów, wielokrotnie borykając się z opóźnieniami wizyt wynikającymi z choroby COVID-19 u pacjenta i/lub u personelu, czy też z uwagi na często zgłaszane obawy pacjentów przed możliwym zakażeniem SARS-CoV-2 w trakcie dojazdu do poradni czy pobytu w tejże.

W przypadku niejednoznacznych wyników badań laboratoryjnych i obrazowych, czy konieczności wykluczenia innych nowotworów, ustalenia rozpoznania po wykonaniu biopsji wątroby lub też wykonania badań kwalifikacyjnych do zabiegu albo transplantacji pacjent powinien być przyjęty do szpitala i w możliwie jak najkrótszym czasie przejść potrzebne procedury diagnostyczne. Nie muszę wspominać, że wiele z tych placówek (w tym moje miejsce pracy) w okresie dwóch ostatnich lat zajmowało się praktycznie w 95% jedynie działaniami przeciwepidemicznymi i leczeniem pacjentów z COVID. Szukanie ośrodka, w którym pacjent mógłby wykonać potrzebne badania i procedury oraz wyczekiwanie na miejsce w nich również wydłużało proces diagnostyczny i uniemożliwiało w wielu przypadkach rozpoczęcie leczenia w czasie stwarzającym szansę na wyleczenie chorego z HCC.

Po uzyskaniu rozpoznania pacjent powinien się skontaktować z ośrodkiem onkologicznym, w którym konsylium lekarskie – złożone z grupy specjalistów z dziedziny hepatologii, onkologii klinicznej, radiologii i chirurgii – zadecyduje o rozpoczęciu określonej ścieżki terapeutycznej. Także na tym etapie w ostatnich dwóch latach obserwowaliśmy bardzo duże utrudnienia i opóźnienia. W praktyce wiele placówek medycznych istotnie ucierpiało w czasie pandemii. Choroba COVID-19 zabrała wielu chirurgów,

anestezjologów, lekarzy wielu innych specjalności. Dodatkowo wiele osób z personelu medycznego – starszych niż 60 lat, a czasem i młodszych – w obliczu pandemii i ryzyka nabycia ciężkiej choroby zrezygnowało z pracy, bądź zmieniło ją na pracę w mniejszym narażeniu. Stąd obecnie w Polsce zmniejszyła się liczba personelu medycznego wyspecjalizowanego w prowadzeniu pacjentów z chorobą wątroby i HCC.

Dochodzimy do jakże ważnego aspektu – samej procedury leczenia. Jak wynika z powyższych obserwacji, mamy ograniczoną liczbę placówek, nieco mniej miejsc (ograniczenia epidemiczne) i mniej osób zajmujących się leczeniem. Dodatkowo, nasz pacjent wymaga ujemnego wyniku testu PCR w kierunku COVID, co w sumie powoduje istotne odłożenie momentu rozpoczęcia leczenia. „Duża chirurgia” związana z konieczną wentylacją mechaniczną jest procedurą obciążoną wysokim ryzykiem nabycia zakażenia SARS-CoV-2 /COVID-19 przez personel medyczny, stąd tylko w pojedynczych ośrodkach krótkotrwale decydowano się na wykonywanie planowych zabiegów u pacjentów z aktywnym zakażeniem SARS-CoV-2. Według danych światowych, w dobie COVID wykonano o 1/3 zabiegów chirurgicznych mniej niż w latach poprzednich, dotyczy to też liczby przeszczepień wątroby z powodu HCC [11].

Podobnie jest w przypadku chemioterapii: cykle wielokrotnie ulegają opóźnieniu, przerywa się także terapię – czy to na skutek COVID-19, czy też choroby personelu lub konieczności dostosowania charakteru pracy w placówce do obowiązujących w danej chwili wymogów związanych z opanowywaniem epidemii. W systematycznym przeglądzie opartym na metaanalizie 62 prac oceniających pracę na oddziałach onkologicznych w okresie pandemii aż 77,5% chorych na nowotwory (w tym z HCC) ucierpiało na którymkolwiek etapie diagnostyki lub terapii z uwagi na COVID-19 [11].

Nie bez znaczenia jest aspekt psychologiczny. Szczególnie w pierwszej fali epidemii pacjenci obawiali się zakażenia do tego stopnia, że część z nich zrezygnowała zarówno z diagnostyki, jak i leczenia, obawiając się utraty życia z powodu COVID-19. Wprowadzenie szczepień ochronnych i potraktowanie pacjentów onkologicznych jako grupy priorytetowej przy kwalifikacji do szczepień było ważnym argumentem dla wielu z nich, przemawiającym za możliwością bezpiecznego kontynuowania diagnostyki i leczenia onkologicznego.

ZMIANY W POSTĘPOWANIU Z PACJENTAMI Z HCC ZWIĄZANE Z EPIDEMIĄ COVID-19

W czasie epidemii COVID-19 istotnym problemem stał się wybór odpowiednich metod leczenia HCC. Lekarze zdają sobie sprawę z tego, że niektórych metod nie warto i nie można zamieniać na inne (np. leczenia chirurgicznego w przypadku HCC). Jednak, kiedy mamy kwalifikować pacjenta do zabiegu embolizacji, to może lepiej rozważyć leczenie systemowe, które pacjent przyjmuje w domu, a przychodzi jedynie na kilka godzin na badania i wydanie leku? Kolejnym problemem jest opieka pozaszpitalna i funkcjonowanie pacjentów z HCC w społeczeństwie borykającym się z epidemią HCC, a ostatnio także z wojną u naszych granic.

Epidemia, oprócz powodowania tragedii ludzkich i dezorganizacji służby zdrowia, praktycznie na całym świecie przypominała podstawowe metody i zasady postępowania profilaktycznego chroniącego przed zakażeniem SARS-CoV-2 ale także innymi patogenami przenoszonymi drogą powietrzno-kropelkową. Poza programami szczepień ochronnych są to metody samoizolacji i unikania zgromadzeń czy zatłoczonych, zamkniętych, czy źle wentylowanych pomieszczeń, podobnie jak konieczność noszenia odpowiednich maseczek ochronnych (przynajmniej PF2) w kontaktach z innymi ludźmi. Postępowanie takie zmniejsza ryzyko nabycia zakażenia, choć oczywiście całkowicie go nie eliminuje. Niestety, wszystkie te zasady postępowania profilaktycznego czynno-biernego, tak ważne dla chorych onkologicznie, są dalej kontestowane przez pewną część społeczeństwa. Przestrzeganie tych zasad przez pacjentów onkologicznych jest jednak podstawowym warunkiem ostatecznego sukcesu terapeutycznego, niezależnie od postępowania związanego z samym HCC.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorka nie zgłasza konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Raporty PZH, pzh.gov.pl. (<https://www.pzh.gov.pl/artykuly/>)
2. Ding ZY, Li G.X, Chen L, Shu, Song J, Wang W, et al. Multidisciplinary Team for Treating COVID-19 (TTTC), Association of liver abnormalities with in-hospital mortality in patients with COVID-19. *J Hepatol* 2021; 74: 1295-1302.
3. Webb GJ, Moon AM, Barnes E, Barritt AS, Marjot T. Determining risk factors for mortality in liver transplant patients with COVID-19. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 643-644.
4. Yeoh YK, Zuo T, Lui GC-Y, Zhang F, Liu Q, Li AY, et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune response in patients with COVID-19. *Gut* 2021; 70: 698-706.
5. Paissé S, Valle C, Servant F, Courtney M, Burcelin R, Amar J, et al. Comprehensive description of blood microbiome from healthy donors assessed by 16S targeted metagenomic sequencing. *Transfusion* 2016; 67: 1138-47.
6. Kashyap VK, Dhasmana A, Massey A, Kotnala S, Zafar N et al. Smoking and COVID-19: Adding fuel to the flame. *Internal Journal of Molecular Science* 2020; 21(18): 6581.
7. Goubet A-E, Dubuisson A, Geraut A, Danlos FX, Terrisse S, et al. Prolonged SARS CoV-2 RNA virus shedding and lymphopenia are hallmarks of COVID-19 in cancer patients with poor prognosis. *Cell Death & Differentiation* 2021; 28: 3297-3315.
8. Rahman S, Villagomes Montero MT, Rowe K, Kirton R, Kubik F. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and treatment of COVID-19; a review of current evidence. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2021; 1-21.
9. Jung C, Kmiec D, Koepke L, et al. Omicron: What Makes the Latest SARS-CoV-2 Variant of Concern So Concerning? *J Virol* 2022; 96 (6): e0207721. doi:10.1128/jvi.02077-21
10. Hwang JK, Zhang T, Wang AZ, Li Z. COVID-19 vaccines for patients with cancer: benefits likely outweigh risks. *J Hematol Oncol* 2021; 14(1): 1-11.
11. Riera R, Bagattini AM, Pacheco RL, Pachito DV, Roitberg F, Ilbawi A. Delays and disruptions in cancer health care due to COVID-19 pandemic: systematic review. *JCO Glob Oncol* 2021; 7: 311-323. doi:10.1200/GO.20.00639.

PRACA POGLĄDOWA

Łączone przeszczepienie wątroby i innych narządów

Combined liver and other organ transplantations

Wojciech Lisik¹, Justyna Domienik-Karłowicz²,
Bartłomiej Lisik³, Piotr Małkowski⁴

¹ Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej
Warszawski Uniwersytet Medyczny

² Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Warszawski
Uniwersytet Medyczny

³ Studenckie Koło Naukowe, Wydział Nauk Medycznych
i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Technologiczno-
Humanistyczny w Radomiu

⁴ Zakład Pielęgniarstwa Chirurgicznego,
Transplantacyjnego i Leczenia Pozaustrojowego,
Warszawski Uniwersytet Medyczny

ADRES DO KORESPONDENCJI: dr hab. n. med. Justyna Domienik-Karłowicz, e-mail: jdomienik@tlen.pl

STRESZCZENIE

Transplantologia to intensywnie rozwijająca się dziedzina medycyny, która w ciągu ostatniego półwiecza zrobiła ogromny postęp. Jednym z obszarów jej ciągłej ewolucji jest określenie wskazań i przewidywanie wyników po operacji. Od lat notuje się doskonałe wyniki przeszczepienia pojedynczych narządów, co inspirowało do wykonywania przeszczepień wielonarządowych. Pomimo że biorcy przeszczepów wielonarządowych są w zdecydowanie poważniejszym stanie klinicznym w porównaniu z biorcami pojedynczych narządów, to średnio- i długoterminowe wyniki osiągnięte po przeszczepieniach wielonarządowych są najczęściej porównywalne z wynikami transplantacji jednego narządu. Coraz więcej dowodów wskazuje na to, że biorcy kilku narządów od tego samego dawcy mają niższy wskaźnik odrzucania i przewlekłej dysfunkcji graftów. Szczególnie, kiedy jednym z narządów jest wątroba.

SŁOWA KLUCZOWE: przeszczepienia łączone, niewydolność przeszczepu, lista oczekujących, wyniki przeszczepienia

ABSTRACT

Transplantology is an intensively developing field of medicine that has undergone enormous progress over the last half century. One of the areas of its continuous evolution is identifying indications and predicting outcomes after surgery. For years, excellent results in single organ transplantations have been recorded, which inspires the performance of multi-organ transplantations. Despite the fact that multiorgan recipients are in a much more serious clinical condition than single organ recipients, the medium- and long-term results obtained after such procedures are most often comparable with the results of single organ transplantation. Cumulative evidence shows that recipients of several organs from the same donor have lower rates of rejection and chronic graft dysfunction. Especially when the liver is one of the organs.

KEY WORDS: combined transplantation, transplant failure, waiting list, transplant results

WPROWADZENIE

Jednoczasowe przeszczepienie kilku narządów jednemu biorcy nie jest częstym zdarzeniem w transplantologii. Wynika to nie tylko z faktu, że na świecie istnieje niewiele ośrodków oferujących takie procedury, ale również z tego, że w przeszłości zabiegi tego typu postrzega-

no jako bardziej ryzykowne ze względu na powikłania okołoperacyjne. Obecnie średnio- i długoterminowe wyniki osiągnięte po takich procedurach są najczęściej porównywalne z wynikami przeszczepiania jednego narządu, a coraz więcej dowodów wskazuje na to, że biorcy kilku narządów od tego samego dawcy mają niższy wskaźnik odrzucania i przewlekłej dysfunkcji graftów.

W wielu badaniach opisuje się niższe wskaźniki ostrego i przewlekłego odrzucania przeszczepionych narządów. Wynika to z efektu ochronnego powodowanego modulacją immunologiczną, będącą przypuszczalnie efektem wprowadzania w masie tkankowej większego ładunku elementów krwiotwórczych dawcy przenoszonych do organizmu biorcy. Jednak w dalszym ciągu mechanizmy immunologiczne odpowiedzialne za zmodyfikowaną odpowiedź u biorców przeszczepów wielonarządowych są bardzo niejasne. Należy podkreślić, że efekt ochronny występuje tylko u biorców, których narządy pochodzą od tego samego dawcy. Żadne publikacje nie wykazały, że taki sam efekt ochronny występuje u biorców narządów pochodzących od różnych dawców.

Z powodu ciągłego niedoboru narządów do przeszczepienia pojawiają się opinie, że taki sposób leczenia powinno się zapewnić jak największej liczbie pacjentów, eliminując z listy tych oczekujących, którzy wymagają przeszczepień powtórnych lub wielonarządowych. Głosy takie nie są na szczęście dominujące, a chorzy wymagający przeszczepień łączonych mają priorytet na liście oczekujących.

Trzeba zaznaczyć, że przeszczepienia wielonarządowe stanowią duże wyzwanie logistyczne, szczególnie w sytuacji kiedy do każdego przeszczepienia musi być zaangażowany oddzielny zespół transplantologiczny. A to w sposób oczywisty ogranicza liczbę ośrodków mogących się na takie procedury decydować.

W Polsce do końca 2021 roku wykonano 70 jednoczasowych przeszczepień wątroby i nerki (pierwszy zabieg w 2000 roku), 5 przeszczepień wątroby i serca (pierwszy w 2018 roku), 1 przeszczepienie wątroby i płuca (pierwsze w 2019 roku) oraz 1 przeszczepienie wątroby i trzustki (pierwsze w 2021 roku). Nie przeszczepiono jeszcze w naszym kraju jednoczasowo wątroby i jelita. Według danych Poltransplantu, w marcu 2022 roku na przeszczepienie wątroby i nerki czekało 5 osób, wątroby i serca – 2 osoby, a wątroby i płuca – 1 osoba [1].

PRZESZCZEPIENIE WĄTROBY I NERKI

Zaburzenia czynności nerek są częste u osób kwalifikowanych do przeszczepienia wątroby, a prawie 8% z nich w okresie poprzedzającym przeszczepienie wymaga hemodializ. Niewydolność nerek (NN) przed przeszczepieniem jest ważnym wyznacznikiem zachorowalności i śmiertelności po przeszczepieniu wątroby (*liver transplantation* – LT). Przyczyny uszkodzenia nerek związane z zaburzeniami funkcji wą-

troby wymieniono w tabeli 1. Wiadomo również, że zaburzenia funkcji nerek przed przeszczepieniem są czynnikiem ryzyka wystąpienia powikłań infekcyjnych po LT i niekorzystnie wpływają na długoterminową ich wydolność. Obserwuje się wtedy zwiększoną częstość występowania infekcji bakteryjnych (52,2% vs. 26,4%) i grzybiczych (39,0% vs. 10,6%), pooperacyjnej NN wymagającej terapii nerkozastępczej (40,9% vs. 17,2%) oraz większą śmiertelność szpitalną (29,5% vs. 13,6%) w porównaniu z pacjentami bez dysfunkcji nerek przed przeszczepieniem [2].

Decyzja o wykonaniu podwójnego przeszczepienia jest oczywista w przypadku pacjentów ze schyłkową niewydolnością wątroby i nerek, którzy są poddawani hemodializie lub mają ciężką przewlekłą NN. Mniej jednoznaczna jest w przypadku pacjentów z pierwotną chorobą nerek i z łagodną lub umiarkowaną ich niewydolnością oraz z potencjalnie odwracalnymi przyczynami ostrej NN, w tym zespołem wątrobowo-nerkowym (*hepatorenal syndrome* – HRS). Możliwość przewidzenia nieodwracalności lub prawdopodobieństwa progresji uszkodzenia nerek nie jest jednoznaczna. Obecnie nie jesteśmy w stanie z całą pewnością przewidzieć stopnia odwracalności ostrego lub funkcjonalnego uszkodzenia nerek, szczególnie u pacjentów, u których wcześniej wystąpiła niewydolność tych narządów. Potrzebne są schematy prognostyczne pozwalające na ocenę możliwości odzyskania funkcji nerek po przeszczepieniu, biorące pod uwagę złożoną zależność między podstawowymi zaburzeniami czynności nerek, funkcjonalnym wpływem na nerki zaawansowanej choroby wątroby oraz lekami nefrotoksycznymi, w tym inhibitorami kalcyneuryny (*calcineurin inhibitors* – CNI). Należy również podkreślić, że obecność choroby nerek u pacjenta z niewydolnością wątroby nie jest automatycznym wskazaniem do jednoczasowego przeszczepienia wątroby i nerki (*liver-kidney transplantation* – LKT), ale należy je rozpatrywać w kontekście naturalnego przebiegu choroby nerek, aktualnego stopnia ich uszkodzenia i potencjalnej nefrotoksyczności CNI. U pacjentów z akceptowalną czynnością nerek w momencie przeszczepienia izolowane przeszczepienie wątroby daje dobre wyniki. Pacjentom z ciężką dysfunkcją nerek zdefiniowaną jako współczynnik przesączania kłębuszkowego (*glomerular filtration rate* – GFR) <30 ml/min oraz osobom z szybko postępującymi chorobami nerek należy zaproponować LKT. Z drugiej strony, trzeba pamiętać o tym, że zwykle w ciągu 6 miesięcy po LT przy standardowej terapii ICN obserwuje się zmniejszenie

TABELA 1. Przyczyny uszkodzenia nerek związane z zaburzeniami funkcji wątroby [21]

Ostre uszkodzenie nerek	Przewlekła choroba nerek
Przednerkowe Hipowolemia: • krwotok do przewodu pokarmowego • poliuria • zmniejszone spożycie doustne z powodu: – encefalopatii wątrobowej, – napiętego wodobrzusza, – sarkopenii z anoreksją, – ograniczenia podaży płynów • biegunka, w tym: – nadmierne używanie laktulozy – zaburzenia wchłaniania związane z cholestazą Hipotensja, w tym: • przewlekły stan rozszerzenia naczyń • samoistne bakteryjne zapalenie otrzewnej • inne infekcje/sepsa • niewydolność nadnerczy • β-blokery (profilaktyka krwawienia żylakowatego) • zaburzenia krążenia związane z paracentezą Zespół sercowo-nerkowy: • hiperwoleミア • kardiomiopatia związana z marskością wątroby • nadciśnienie wrotno-płucne Zespół wątrobowo-nerkowy (HRS) typu I lub II Nerkowe • ostra martwica kanalików (w tym progresja urazu przednerkowego lub HRS) • glomerulopatie • nefropatia kontrastowa • leki nefrotoksyczne • nefropatia żółciowa Pozanerkowe (niezbyt często) • masywne wodobrzusze/zespół przedziału brzuszego • uropatia zaporowa	Związane z wirusowym zapaleniem wątroby typu B i C: • kłębuszkowe zapalenie nerek • nefropatia błoniasta • guzkowe zapalenie tętnic • nefropatia IgA Wielotorbielowatość wątroby i nerek: • autosomalna dominująca (ADPKD) • autosomalna recesywna (ARPKD) Choroby metaboliczne: • pierwotna hiperoksaluria • kwasica organiczna • nietypowy aHUS • rodzinna nieneuropatyczna ogólnoustrojowa amyloidozą Związane z NASH/choroby współistniejące: • nadciśnienie tętnicze • cukrzyca

HRS – *hepatorenal syndrome*; ADPKD – *autosomal dominant polycystic kidney disease*; ARPKD – *autosomal recessive polycystic kidney disease*; aHUS – *atypical hemolytic uremic syndrome*; NASH – *non-alcoholic steatohepatitis*

wartości GFR o 30–40% [3]. Dlatego też prewencyjne przeszczepienie nerki i wątroby w tym scenariuszu, w oczekiwaniu na dalsze pogorszenie czynności nerek po włączeniu immunosupresji opartej na CNI, może ułatwić postępowanie po LT i pozwala uniknąć powikłań związanych z NN.

Zespół wątrobowo-nerkowy (*hepatorenal syndrome* – HRS) to czynnościowa niewydolność własnych nerek chorego wtórna do zaawansowanej ostrej lub przewlekłej niewydolności wątroby. Zaburzenie czynności nerek jest potencjalnie odwracalne, o czym świadczą doniesienia o skutecznym przeszczepieniu nerek pobranych od dawców z HRS zmarłych z przyczyn wątrobowych. Nerki te przeszczepione biorcom

bez niewydolności wątroby podjęły funkcję po przeszczepieniu. Ponadto obserwuje się powrót funkcji nerek u pacjentów po LT, u których wcześniej rozpoznano HRS, dlatego też HRS nie został uznany za rutynowe wskazanie do LKT (ze względu na potencjalną odwracalność po samym LT sięgającą nawet ponad 75%) [4]. Warunkiem takich wyników jest dobra czynność przeszczepionej wątroby. Jednak w obserwacjach długoterminowych (średni czas to 13 lat) obecność HRS predysponuje do wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek (11,4% pacjentów z HRS w porównaniu z 4,4% pacjentów bez HRS) [5].

Istotne również jest to, że wydłużający się czas oczekiwania na LT może doprowadzić do wzrostu

TABELA 2. Wskazania do skojarzonego przeszczepiania wątroby i nerki [21]

Kategoria choroby nerek	Wymagania szczegółowe
Przewlekła choroba nerek: zmierzony lub obliczony GFR ≤ 60 ml/min przez 90 dni lub dłużej	Co najmniej jedno z następujących kryteriów: 1. Kandydat rozpoczął regularną dializę jako pacjent ze schyłkową niewydolnością nerek (dializa może być prowadzona w warunkach szpitalnych, ambulatoryjnych lub domowych) 2. Po zarejestrowaniu się na liście oczekujących na nerkę ostatnio zmierzony CrCl lub GFR ≤ 30 ml/min 3. W dniu po zarejestrowaniu się na liście oczekujących na nerki zmierzony CrCl lub GFR ≤ 30 ml/min
Ostre uszkodzenie nerek (przeważające)	Jedno lub kombinacja następujących kryteriów z ostatnich 6 tygodni: 1. Dializa wymagana co najmniej raz na 7 dni 2. Zmierzony lub obliczony CrCl/GFR < 25 ml/min przynajmniej raz na 7 dni ^a
Choroby metaboliczne	Rozpoznanie co najmniej jednego z poniższych: • nietypowy HUS z mutacją czynnika H lub I • pierwotna hiperoksaluria • kwasica organiczna • rodzinna polineuropatia amyloidowa
Wielotorbielowatość wątroby i nerek	Grupa D wg klasyfikacji Mayo lub C z ciężkimi objawami ^b i jednym z następujących kryteriów: 1. Dekompensacja wątroby 2. Jednoczesna hemodializa 3. Zmierzony lub obliczony GFR < 20 ml/min
^a – potwierdzone co najmniej raz na 7 dni przez ostatnie 6 tygodni; ^b – objawy wynikające z uciskowego powiększenia wątroby i mogące obejmować: refluks żołądkowo-przełykowy, nudności, wymioty, wczesną sytość, utratę masy ciała, wzdęcie/ból brzucha, duszność lub ból pleców; GFR – glomerular filtration rate; CrCl – creatinine clearance; HUS – hemolytic uremic syndrome	

częstości występowania NN przed przeszczepieniem i wydłużenia czasu trwania ewentualnej terapii nerkozastępczej (*renal replacement therapy* – RRT). W takich okolicznościach przedłużony HRS może się stać przyczyną trwałego uszkodzenia nerek. Stwierdzono również, że alkoholowa marskość wątroby i konieczność dializy po LT są negatywnymi czynnikami predykcijnymi dla ustąpienia HRS [6].

Zatem, jeśli uszkodzenie nerek zostanie uznane za potencjalnie odwracalne, pacjentów należałoby leczyć agresywnie, tak aby odwrócić dysfunkcję nerek. W chwili obecnej, wobec braku twardych danych pozwalających na prognozowanie odwrócenia NN, prawdopodobnie rozsądne jest rozważenie przeszczepienia nerki i wątroby pacjentowi, który był dializowany przez > 8 tygodni przed przeszczepieniem i nie ma cech powrotu funkcji nerek własnych. Czas ten może być skrócony do 6 tygodni u osób z wcześniejszymi epizodami ostrej niewydolności nerek lub z inną potwierdzoną chorobą nerek. Wskazania do przeszczepienia wątroby i nerki przedstawiono w tabeli 2.

Rozważając wskazania do LKT, należy wziąć pod uwagę również aspekt immunologiczny. Dodatni wynik limfocytotoksycznego testu krzyżowego przed transplantacją jest przeciwwskazaniem do przeszczepienia nerki (*kidney transplantation* – KT), ale już nie do przeszczepienia wątroby (LT). Związane jest

to z ryzykiem występowania nadostrego odrzucenia humoralnego. Poza tym, w przypadku dawcy dwóch narządów o grupie krwi zgodnej z grupą krwi biorcy wykonuje się LKT jeszcze przed wykonaniem próby krzyżowej. Co więcej, stwierdzono, że u pacjentów, u których wtórnie przeprowadzona próba krzyżowa dała wynik pozytywny, nie rozwija się ostre lub nadostre odrzucanie przeszczepionej wątroby, a dodatni wynik testu krzyżowego przed przeszczepieniem staje się ujemny po LT. Ta właściwość wątroby do ochrony nerki w przypadku pozytywnego testu krzyżowego i wysoce uczulonego pacjenta może być wykorzystana, gdy wymaga on obu przeszczepów (Mosconi, Scolari et al., 2006). Wykazano również, że obecność przeszczepu alloimmunologicznego wątroby od tego samego dawcy nie tylko indukuje u biorcy hiporeaktywną odpowiedź alloimmunologiczną, ale również wpływa na zmniejszenie ekspresji genów aktywacji komórek śródbłonna i zapalenia oraz na zwiększoną ekspresję genów integralności tkanek i metabolizmu w obrębie allogenicznego przeszczepu nerki [7].

Ochrona immunologiczna zapewniana przez wątrobę, gdy oba narządy są przeszczepiane od tego samego dawcy, nie rozciąga się jednak na nerkę przeszczepioną później od innego dawcy. W badaniu jednoczesnego i sekwencyjnego przeszczepiania wątroby i nerki u dzieci prawdopodobieństwo odrzucenia

przeszczepionej jednocześnie nerki było mniejsze niż w przypadku nerki przeszczepionej sekwencyjnie, czyli w jakimś czasie po wątrobie. W przypadku LKT częstość występowania przewlekłego odrzucania jest znacznie niższa (1,2% vs. 4,6%, $p < 0,001$), a okres półtrwania przeszczepu nerki znacznie dłuższy ($11,7 \pm 1,3$ roku vs. $6,7 \pm 0,9$ roku, $p < 0,001$) w porównaniu z przeszczepem pojedynczego narządu (Sung and Wiseman, 2015). Powtarzalność takich wyników dała nadzieję chorym wysoce uczulonym, którzy w innym wypadku nie mogliby dostać samej nerki. Należy jednak zastosować zindywidualizowane schematy immunosupresji i opieki potransplantacyjnej (Olausson, Mjornstedt et al., 2007).

PRZESZCZEPIENIE WĄTROBY I SERCA

Historia jednoczasowego przeszczepiania wątroby i serca (*heart-liver transplantation* – HLT) rozpoczyna się w 1985 roku (Starzl, Bilheimer et al., 1984). Ten rodzaj przeszczepienia wydaje się jedną z bardziej skomplikowanych procedur chirurgicznych, ponieważ wymaga zastosowania przedłużonego krążenia pozaustrojowego, dużej ilości przetoczonych jednostek koncentratu krwinek czerwonych i innych preparatów krwiopochodnych oraz przedłużonego pobytu pacjenta na oddziale intensywnej terapii, a co się z tym wiąże, dłuższej hospitalizacji. Niemniej jednak wskaźniki zachorowalności pooperacyjnej, takie jak częstość infekcji i konieczność kontynuacji wentylacji mechanicznej, pozostają nadszpiegowane niskie. Ogólna śmiertelność jest umiarkowana, z zadowalającym przeżyciem rocznym i trzyletnim (Beal, Mumtaz et al., 2016).

Wśród typowych scenariuszy, w których rozważa się przeszczep łączy, jest pierwotna niewydolność serca z wtórną marskością wątroby. To wskazanie obejmuje pacjentów ze złożoną wrodzoną wadą serca, w szczególności tych z pojedynczą komorą leczonych metodą Fontana. Uważa się, że samo przeszczepienie wątroby nie jest w tej grupie możliwe ze względu na szkodliwy wpływ utrzymującego się podwyższonego ośrodkowego ciśnienia żylnego na wątrobę. Biorąc pod uwagę, że wyniki operacji Fontana przesunęły się w kierunku długoterminowego przeżycia od czasu jej pierwszego opisu w 1971 roku, można oczekiwać, że wzrastać będzie liczba osób, które żyją i będą wymagały zaawansowanych terapii kardiologicznych w kontekście marskości wątroby, tym samym wymagając HLT.

W metaanalizie obejmującej pacjentów, którzy byli poddani HLT z powodu chorób, które stopniowo prowadziły do schyłkowej niewydolności serca i/lub wątroby, stwierdzono, że innymi wskazaniami do przeszczepienia serca były kardiomiopatia restrykcyjna, amyloidoza rodzinna, wrodzona wada serca i kardiomiopatia idiopatyczna. Natomiast najczęstszymi wskazaniami do przeszczepienia wątroby były: marskość kryptogenna, rodzinna amyloidoza, marskość wątroby związana z wirusem zapalenia wątroby typu C i hemochromatoza. Łączny wskaźnik odrzucania przeszczepu serca był na poziomie 6,1% (95% przedział ufności [*confidence interval* – CI]: 1,6–13,1%), a łączny wskaźnik odrzucania wątroby – na poziomie 9,1% (95% CI: 3,1–18,1%). Łączny średni pobyt w szpitalu po HLT wyniósł 25,8 dnia (95% CI: 21,2–30,4 dni) z łącznym średnim pobytom na oddziale intensywnej terapii wynoszącym 9,9 dnia (95% CI: 7,5–12,2 dni) [8]. I chociaż nie zaobserwowano statystycznie istotnej różnicy pod względem przeżywalności, wykonanie HLT wydaje się korzystniejsze niż izolowanego przeszczepienia serca, prawdopodobnie ze względu na immunoprotekcyjny wpływ przeszczepionej wątroby. Z drugiej strony, nie wykazano takiej korelacji między HLT a izolowanym LT. W grupie osób po HLT wykazano podobne przeżycie i częstość występowania odrzucania humoralnego w porównaniu z występującymi w grupie po przeszczepieniu samego serca, a także mniejszą częstość odrzucania komórkowego i waskulopatii graftu sercowego [9].

Tak więc HLT, pomimo swojej złożoności, jest skuteczną metodą terapeutyczną u wybranych pacjentów ze skojarzoną niewydolnością serca i wątroby. Daje doskonałe wyniki, co najmniej porównywalne z przeszczepieniem samego serca. Niemniej konieczne jest ścisłe przestrzeganie wskazań do zabiegu chirurgicznego, a przyszłe badania powinny porównywać HLT z izolowanymi przeszczepieniami serca i wątroby.

PRZESZCZEPIENIE WĄTROBY I PŁUC

Jednoczesne przeszczepienie wątroby i płuc (*lungs-liver transplantation* – LLT) może być procedurą ratującą życie, jeśli wykonuje się je u wybranych pacjentów ze schyłkową niewydolnością wątroby i płuc, u których nie można oczekiwać przeżycia po przeszczepieniu jednego narządu. Podstawowym wskazaniem do tego zabiegu jest mukowiscydoza (*cystic fibrosis* – CF), ale obejmuje ono również pacjentów z niedobo-

rem α -1-antytrypsyny oraz odrębną etiologią wątroby i płuc. Ogólnie rzecz biorąc, przeżywalność biorców LLT jest większa niż pacjentów, którzy pozostają na liście oczekujących. Jednak piśmiennictwo dotyczące wyników leczenia w tej rzadkiej kohorcie ogranicza się do kilku serii przypadków [10].

Proponowane korzyści z procedury LLT obejmują porównywalną przeżywalność biorców z samym płucem oraz możliwość ochrony przed odrzuceniem ze względu na względną ochronę immunologiczną, którą daje przeszczepiona wątroba od tego samego dawcy. Jednak długoterminowe wyniki w tej grupie są znacznie gorsze niż w grupie poddanej tylko LT. Przeżycie po LLT w dużej mierze zależy od funkcji przeszczepionych płuc, ponieważ najczęstszymi przyczynami śmiertelności w populacji tych pacjentów są zakażenia płuc i ich przewlekłe odrzucanie. Dodatkowo, ze względu na rzadkość tej procedury, istnieje znaczna zmienność w protokołach dotyczących doboru chorych i raportowaniu odległych wyników leczenia. W związku z tym pojawia się pytanie, czy długoterminowe wyniki LLT uzasadniają przydzielenie przeszczepów allogenicznych zarówno wątroby, jak i płuc jednemu pacjentowi.

Oceniając wyniki, Wolf i wsp., przeanalizowali bazę danych United Network for Organ Sharing (UNOS) i znaleźli 42 osoby, które w latach 1987–2010 przeszły jednoczesne przeszczepienie wątroby i płuc. Stwierdzili, że kandydaci na liście oczekujących na LLT mieli znacznie gorsze przeżycie w porównaniu z kandydatami z listy oczekujących na izolowany przeszczep płuca. Sugeruje to, że kandydaci do LLT są bardziej chorzy i mają mniejsze szanse na przeżycie bez przeszczepienia [11]. Wykazano również, że śmiertelność osób z listy oczekujących na LLT była znacznie wyższa niż osób z listy oczekujących na przeszczepienie płuc, i że prawdopodobieństwo otrzymania przeszczepu było znacznie niższe w przypadku kandydatów do LLT. Przeżycie biorców jednoczesnego przeszczepienia wątroby i płuc było porównywalne z biorcami izolowanego przeszczepu płuc – po dopasowaniu cech pacjentów i porównaniu stopnia dysfunkcji wątroby. Kandydaci do LLT mieli znacznie gorsze wyniki na liście oczekujących, a po zabiegu wymagali zdecydowanie dłuższej hospitalizacji. Poza tym mieli podobne krótkoterminowe i długoterminowe wyniki jak chorzy po przeszczepieniu samego płuca [10].

PRZESZCZEPIENIE WĄTROBY I TRZUSTKI

Cukrzyca wiąże się ze zwiększoną zachorowalnością i śmiertelnością u pacjentów z mukowiscydozą. I chociaż niewydolność wątroby jest od wielu lat wskazaniem do LT, to rola jednoczesnego przeszczepienia wątroby i trzustki (*pancreas-liver transplantation* – PLT) jest mniej poznana. Mukowiscydoza jest autosomalną recesywną chorobą wielonarządową, w której wadliwy transport chlorków przez błony powoduje powstanie gęstej i lepkiej wydzieliny. Ma ona bardzo zmienny obraz i przebieg. Oczekuje się, że ze względu na postęp w terapii medycznej, ponad 70% pacjentów z mukowiscydozą osiągnie dorosłość. Odpowiednia opieka medyczna pozwala na poprawę wyników powikłań pozapłucnych, takich jak choroby wątroby (*cystic fibrosis related liver disease* – CFLD) i trzustki. Cukrzyca związana z mukowiscydozą jest głównym niepełnym powikłaniem mukowiscydozy, przy czym 35–50% pacjentów rozwija cukrzycę insulinozależną przed 30 rokiem życia. Skumulowana częstość występowania choroby wątroby u tych osób waha się od 27% do 35%, przy czym progresja do klinicznie istotnego nadciśnienia wrotnego i związanych z nim powikłań marskości dotyczy około 5–10% tej grupy [12].

Niewydolność wątroby i powikłania nadciśnienia wrotnego są wskazaniami do przeszczepienia wątroby u chorych na CF. Chociaż długoterminowe wyniki u pacjentów z CFLD po LT są akceptowalne, nadal są one gorsze w porównaniu z wynikami po przeszczepieniu samej wątroby z powodu jej pierwotnych schorzeń. Jednak, mimo że postępująca choroba płuc odgrywa ważną rolę w gorszym rokowaniu u tych chorych, wykazano wyraźną poprawę przeżycia zarówno u dorosłych, jak i dzieci po przeszczepieniu wątroby w porównaniu z tymi, którzy pozostali na liście oczekujących [13]. W odróżnieniu od dużej częstości występowania niewydolności trzustki i cukrzycy związanej z CF, dane epidemiologiczne wskazują, że współistniejące CFLD jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju cukrzycy w tej grupie chorych. Wiadomo również, że chociaż wszyscy pacjenci po LT mają zwiększone ryzyko zachorowania na cukrzycę. Ale to zdecydowana większość pacjentów po LT z powodu CFLD rozwija cukrzycę po przeszczepieniu. Tak więc przywrócenie funkcji endokrynnej i zewnątrzwydzielniczej trzustki po jej jednoczesnym przeszczepieniu z wątrobą może przynieść znaczną poprawę zdrowia i jakości życia chorego – zmniejsza zapotrzebowanie na insulinę i terapię zastępczą enzymami trzustkowymi oraz wpływa na po-



prawę stanu odżywienia. Ponadto może zmniejszyć do-
brze znane długoterminowe powikłania mukowiscydo-
zy, takie jak choroba mikronaczyniowa [14].

Przywrócenie funkcji zewnątrzwydzielniczej i we-
wnątrzwydzielniczej trzustki może więc pozytywnie
wpłynąć na całkowite przeżycie i stan odżywie-
nia u pacjentów z mukowiscydozą. Na przykład ni-
ski poziom insuliny i rozwój cukrzycy z powodu CF
wiążą się z pogorszeniem stanu odżywienia chorego,
a wystąpienie cukrzycy związanej z mukowiscydozą
w młodym wieku przyczynia się do zaburzeń wzro-
stu, głównie przez obniżenie aktywności insulinopo-
dobnego czynnika wzrostu 1 (*insulin-like growth fac-
tor 1* – IGF-1) [15].

Istnieją dwa główne warianty przeszczepienia
trzustki i wątroby. Pierwszy z nich, przeszczep *en
bloc* – zarówno wątroby, jak i trzustki, uważany jest
technicznie za porównywalny pod względem trud-
ności z izolowanym przeszczepieniem całej wątro-
by. Chociaż pobranie narządów może być trudniej-
sze, przeszczep *en bloc* ma teoretyczną zaletę, która
polega na tym, że nie wymaga zespolenia dróg żół-
ciowych. Zaletą drugiego, bardziej skomplikowanego
technicznie, polegającego na oddzielnym zespoleniu
wątroby i trzustki, jest to, że w przypadku wystąpie-
nia komplikacji w jednym z przeszczepionych narzą-
dów, drugi jest „bezpieczny”. Taki właśnie zabieg, jako
pierwszy w Polsce, jesienią 2021 roku przeprowadzo-
no w sukcesem w Katedrze i Klinice Chirurgii Ogól-
nej i Transplantacyjnej Warszawskiego Uniwersytetu
Medycznego.

PRZESZCZEPIENIE WĄTROBY I JELITA

Przeszczepienie jelita jest postrzegane jako leczenie
z wyboru u wybranych pacjentów z niewydolnością
jelit (*intestinal failure* – IF) powodującą niezdolność
przewodu pokarmowego do utrzymania odpowied-
niego stanu odżywienia, nawodnienia i równowagi
elektrolitowej. Najczęstszymi przyczynami IF u dzieci
są martwicze zapalenie jelit, wytrzewienie, atrezja je-
lit, skręt, ciężkie rozległe zaburzenia motoryki, w tym
aganlionioza subtotalna, przewlekły zespół rzekomej
nieδροżności jelit i wrodzone choroby rozwoju entero-
cytów. W populacji dorosłych częstymi przyczynami
IF są natomiast niedokrwienie, zakrzepica, nieswoiste
zapalenie jelit, rzekoma nieδροżność, wreszcie rozle-
gła resekcja chirurgiczna będąca następstwem urazu
bądź resekcji zmian rozrostowych [16].

Znaczący postęp w technikach chirurgicznych
i immunosupresji doprowadził do poprawy wyni-
ków po przeszczepieniu jelita. Z technicznego punk-
tu widzenia przeszczepienie takie może być wykony-
wane jako zabieg izolowany, zabieg połączony jedy-
nie z przeszczepieniem wątroby lub jako część zabie-
gu wielotrzewnego obejmującego wątrobę, trzustkę,
żołądek, jelito cienkie i okrężnicę [17]. Jednocze-
sne przeszczepienie wątroby i jelit (*liver-intestinal
transplantation* – LIT) jest wskazane u pacjentów
z IF i utrudniającą lub jawną nieodwracalną niewy-
dolnością wątroby spowodowaną żywieniem pozaje-
litowym (*parenteral nutrition* – PN), zwaną chorobą
wątroby związaną z PN (*parenteral nutrition associa-
ted liver disease* – PNALD). Jest również wskazane
u pacjentów z IF z powodu stanu nadkrzepliwości
wynikającej z niedoborów białka C lub S, którą moż-
na skorygować przeszczepieniem wątroby [18]. Ist-
nieją różnice zdań co do tego, kiedy należy włączyć
wątrobę do przeszczepu allogenicznego. Wykazano,
że pacjenci oczekujący na przeszczepienie samego je-
lita mają dłuższą przeżywalność w porównaniu z pa-
cjentami oczekującymi na skojarzone przeszczepienie
jelita i wątroby.

Dlatego skierowanie chorych na przeszczepienie
jelita przed rozwojem zaawansowanej choroby wątro-
by ma kluczowe znaczenie dla poprawy wyników ich
leczenia [19]. Niemniej na podstawie wyników obser-
wacji przyjmuje się, że pacjentom z rozpoznaną mar-
skością wątroby lub zaawansowanym zwłóknieniem
(stadium III lub IV) można proponować skojarzony
LIT, natomiast pacjentom z wczesnym stadium zwłók-
nienia należy proponować przeszczepienie wyłącznie
jelita, które poprzez przywrócenie autonomii żywie-
niowej umożliwia stopniowe wycofywanie PN. A to
z kolei prowadzi do ustąpienia PNALD. W związku
z tym u pacjentów z utrzymującym się podwyższo-
nym stężeniem bilirubiny i małą liczbą płytek krwi
wskazane jest wykonanie biopsji przezskrzynnej, aby oc-
enić stopień zwłóknienia wątroby i gradientu ciśnienia
wrotnego. Jest to potrzebne do określenia, jaki rodzaj
przeszczepienia jest wymagany [20].

PODSUMOWANIE

Poprawa wyników obserwowana w ciągu ostatniej de-
kady, wraz z rozszerzeniem wskazań do przeszczepie-
nia wątroby łączonych z innymi narządami, może
się przyczynić do znacznego wzrostu częstości wy-

konywania tego typu zabiegów. Pomimo że chorzy ze schyłkową niewydolnością kilku narządów są obciążeni większym ryzykiem powikłań okołoperacyjnych, to jednak wyniki średnio- i długoterminowe nie odbiegają znacznie od tych osiągniętych po przeszczepieniu pojedynczych narządów. Dodatkowym, niezwykle ważnym aspektem, jest fakt, że wątroba może zapewnić ochronę immunologiczną innym, przeszczepianym wraz z nią, narządom. Może to pozwolić na kwalifikację do takich przeszczepień osób wysoko immunizowanych.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO

- Poltransplant. 2022 [Available from: http://www.poltransplant.org.pl/statystyka_2022.html].
- Fede G, D'Amico G, Arvaniti V, Tsochatzis E, Germani G, Georgiadis D, et al. Renal failure and cirrhosis: a systematic review of mortality and prognosis. *J Hepatol* 2012; 56(4): 810-8.
- Herrero JL, Cuervas-Mons V, Gomez-Bravo MA, Fabregat J, Otero A, Bilbao I, et al. Prevalence and progression of chronic kidney disease after liver transplant: a prospective, real-life, observational, two-year multicenter study. *Rev Esp Enferm Dig* 2018; 110(9): 538-43.
- Wong F, Leung W, Al Beshir M, Marquez M, Renner EL. Outcomes of patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome type 1 treated with liver transplantation. *Liver Transpl* 2015; 21(3): 300-7.
- Gonwa TA, Mai ML, Melton LB, Hays SR, Goldstein RM, Levy MF, et al. End-stage renal disease (ESRD) after orthotopic liver transplantation (OLT) using calcineurin-based immunotherapy: risk of development and treatment. *Transplantation* 2001; 72(12): 1934-9.
- Marik PE, Wood K, Starzl TE. The course of type 1 hepatorenal syndrome post liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(2): 478-82.
- Taner T, Park WD, Stegall MD. Unique molecular changes in kidney allografts after simultaneous liver-kidney compared with solitary kidney transplantation. *Kidney Int* 2017; 91(5): 1193-202.
- Fountzas M, Karampetsou N, Nikolaou C, Schizas D, Tsapralis D, Avgerinos D, et al. Combined heart and liver transplantation: an updated systematic review. *Ann R Coll Surg Engl* 2022; 104(2): 88-94.
- Ortega-Legaspi JM, Hoteit M, Wald J. Immune benefit of combined heart and liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2020; 25(5): 513-8.
- Freischlag K, Ezekian B, Schroder PM, Mulvihill MS, Cox ML, Hartwig MG, et al. A Propensity-matched Survival Analysis: Do Simultaneous Liver-lung Transplant Recipients Need a Liver? *Transplantation* 2019; 103(8): 1675-82.
- Wolf JH, Sulewski ME, Cassuto JR, Levine MH, Naji A, Olthoff KM, et al. Simultaneous thoracic and abdominal transplantation: can we justify two organs for one recipient? *Am J Transplant* 2013; 13(7): 1806-16.
- Gabel ME, Galante GJ, Freedman SD. Gastrointestinal and Hepatobiliary Disease in Cystic Fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2019; 40(6): 825-41.
- Arnon R, Annunziato RA, Miloh T, Padilla M, Sogawa H, Batemarco L, et al. Liver and combined lung and liver transplantation for cystic fibrosis: analysis of the UNOS database. *Pediatr Transplant* 2011; 15(3): 254-64.
- Hathout E, Alonso E, Anand R, Martz K, Imseis E, Johnston J, et al. Post-transplant diabetes mellitus in pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2009; 13(5): 599-605.
- White H, Pollard K, Etherington C, Clifton I, Morton AM, Owen D, et al. Nutritional decline in cystic fibrosis related diabetes: the effect of intensive nutritional intervention. *J Cyst Fibros* 2009; 8(3): 179-85.
- Boland E, Thompson J, Rochling F, Sudan D. A 25-year experience with postresection short-bowel syndrome secondary to radiation therapy. *Am J Surg* 2010; 200(6): 690-3; discussion 3.
- Grant D, Abu-Elmagd K, Mazariegos G, Vianna R, Langnas A, Mangus R, et al. Intestinal transplant registry report: global activity and trends. *Am J Transplant* 2015; 15(1): 210-9.
- Kubal CA, Mangus RS, Tector AJ. Intestine and multivisceral transplantation: current status and future directions. *Curr Gastroenterol Rep* 2015; 17(1): 427.
- Kahn AB, Tulla KA, Tzvetanov IG. Indications of Intestinal Transplantation. *Gastroenterol Clin North Am* 2019; 48(4): 575-83.
- Gotthardt DN, Gauss A, Zech U, Mehrabi A, Weiss KH, Sauer P, et al. Indications for intestinal transplantation: recognizing the scope and limits of total parenteral nutrition. *Clin Transplant* 2013; 27 (Suppl 25): 49-55.
- Nilles KM, Levitsky J. Current and Evolving Indications for Simultaneous Liver Kidney Transplantation. *Semin Liver Dis* 2021; 41(3): 308-20.

PRACA POGLĄDOWA

Odpowiedź humoralna i komórkowa na szczepienie przeciwko SARS-CoV-2 u chorych po przeszczepieniu wątroby oraz innych narządów

Humoral and cellular immune responses to the SARS-CoV-2 vaccination in liver and other solid organ transplant recipients

Olga Tronina¹, Ilona Cieślak², Joanna Gotlib²,
Wojciech Lisik³, Dariusz Wasiak⁴, Marta Hreńczuk⁴,
Piotr Małkowski⁴

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

² Zakład Edukacji i Badań w Naukach o Zdrowiu, Wydział Nauk o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

³ Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

⁴ Zakład Pielęgniarstwa Chirurgicznego, Transplantacyjnego i Leczenia Pozaustrojowego, Wydział Nauk o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

ADRES DO KORESPONDENCJI: dr n. med. Olga Tronina, e-mail: olga.tronina@wum.edu.pl

STRESZCZENIE

Celem pracy jest krytyczny przegląd 64 aktualnych publikacji dotyczących wpływu pandemii COVID-19 na światową transplantologię. Wprowadzenie szczepionek zapobiegających ciężkiemu przebiegowi choroby jest szczególnie istotne u chorych z osłabioną odpornością, wśród których biorcy narządów oraz oczekujący na przeszczepienie stanowią liczną grupę. Przedstawiono wyniki badań dotyczących wielu aspektów szczepień przeciwko SARS-CoV-2 wśród chorych po transplantacjach. Wymieniono najistotniejsze czynniki wpływające na skuteczność szczepień. Suboptymalna odpowiedź na dwie dawki szczepienia tej grupy chorych jest poważnym wyzwaniem, które zmusza do kontynuacji badań nad tym zagadnieniem.

SŁOWA KLUCZOWE: pandemia COVID-19, szczepienia przeciw SARS-CoV-2, odpowiedź na szczepienie biorców narządów

ABSTRACT

The goal of the work is a critical review 64 current publications on the influence of the COVID-19 pandemic on world-wide transplantology. The introduction of vaccines preventing severe symptoms is especially important in patients with weakened immunity, among which recipients of organs and those awaiting transplants constitute a significant number. The results of studies on many aspects of SARS-CoV-2 vaccinations among post-transplant patients were presented. The work lists the most significant factors influencing the effectiveness of the vaccines. The suboptimal response to two vaccine doses in this patient group constitutes a significant challenge, which forms the need to further study this issue.

KEY WORDS: the COVID-19 pandemic, COVID-19 vaccination, the antibody response to a vaccine in solid organ transplant recipients

WPROWADZENIE

Pierwszy rok pandemii COVID-19 spowodował gwałtowny spadek liczby wykonywanych przeszczepień narządowych zarówno od dawców zmarłych, jak i żywych. Porównując rok do roku liczbę transplantacji przeprowadzanych na świecie, w roku 2020 odnotowano 17,5% spadek w porównaniu z rokiem poprzednim. W największym stopniu dotyczyło to przeszczepień nerek (*kidney transplantation* – KT; spadek o 20,9%), trzustki (spadek o 16,2%), płuc (spadek o 12,7%), wątroby (*liver transplanation* – LT; spadek o 11,3%) oraz serca (o 8%). W Stanach Zjednoczonych było to przyczyną wzrostu śmiertelności chorych oczekujących na transplantację nawet o 170%, szczególnie nerek i płuc [1-3]. W Hiszpani, która jest światowym liderem w przeszczepianiu narządów, w okresie pandemii dzienna liczba pobrań narządów zmniejszyła się z 7,2% do 1,2%, a dzienna liczba wykonanych transplantacji spadła z 16,1% do 2,1% [4]. W Polsce w początkowym okresie pandemii o 43% zmniejszyła się liczba potencjalnych dawców narządów, co skutkowało zmniejszeniem o 60% liczby wykonywanych przeszczepień nerki i wątroby [5].

Na drastyczne obniżenie aktywności transplantacyjnej miało wpływ kilka czynników. Po pierwsze, były to obawy o życie i zdrowie chorych z list oczekujących na przeszczepienie, jak i biorców narządów oraz szpiku, narażonych na zakażenie koronawirusem SARS-CoV-2. Ośrodki transplantacyjne w wielu krajach odnotowywały w tej grupie wysoką, sięgającą 30%, śmiertelność spowodowaną COVID-19 [6-11]. Po drugie, dostęp do oddziałów intensywnej opieki, gdzie z reguły przebywali chorzy po transplantacjach i prowadzeni byli dawcy narządów, w dobie pandemii był bardzo ograniczony. Ponadto z powodów logistycznych stałe testowanie w kierunku zakażenia SARS-CoV-2 biorców i dawców, w celu monitorowania ich statusu zakaźnego, także było istotnie utrudnione [4,12-14].

Aby zahamować te bardzo niekorzystne tendencje, międzynarodowe towarzystwa transplantacyjne wraz z ośrodkami transplantacyjnymi tworzyły zasady postępowania i zalecenia umożliwiające kontynuowanie przeszczepiania narządów. Te działania wraz z rozpoczętymi pod koniec 2020 roku szczepieniami przeciwko COVID-19 stopniowo wpływały na poprawę sytuacji [13-21].

SZCZEPIENIA

Wprowadzone na przełomie 2020 i 2021 roku szczepionki mRNA przeciw COVID-19: BNT162b2 (Pfizer, BioNTech) oraz mRNA-1273 (Moderna) powodują u 90–100% zaszczepionych powstanie odporności humoralnej i komórkowej, zapobiegając ostrej postaci choroby [22,23]. Nie dotyczy to jednak osób z upośledzoną odpornością, w tym biorców narządów przyjmujących leki immunosupresyjne. W dwóch kolejnych pracach opublikowanych w marcu i w maju 2021 roku w *The Journal of the American Medical Association* (JAMA) Boyarsky wykazał, że w 20. dobie po pierwszej dawce szczepienia przeciw COVID-19 przeciwciała stwierdzono u 17% badanych biorców narządów, a po 29 dniach po drugiej dawce szczepienia przeciwciała były obecne u 54% badanych. Oznacza to, że 46% biorców narządów nie wytworzyło przeciwciał po dwóch dawkach szczepionki mRNA [24,25]. Inni autorzy również potwierdzali gorszą odpowiedź na szczepienie u chorych po transplantacjach – zarówno humoralną, jak i komórkową. Odpowiedź na dwie dawki szczepienia była niedostateczna [21,26-29]. U ponad 40% biorców narządów nie stwierdzono odporności na zakażenie [21,26-29], szczególnie u pacjentów po 60. roku życia, u których odpowiedź humoralna występowała jedynie u 4,8% badanych [28]. Hall, oceniając 127 pacjentów po transplantacjach, stwierdziła obecność przeciwciał jedynie u 5% badanych po pierwszej dawce szczepienia, a u 34,5% – po drugiej. Odpowiedź komórkową stwierdzono u 47,9% chorych [29]. W ocenie autorki istnieje obawa, że znaczna część biorców narządów, pomimo przyjęcia dwóch dawek szczepienia, nie wytworzy odpowiedniego poziomu przeciwciał, który umożliwiłby ochronę przed zakażeniem SARS-CoV-2. Jej zdaniem, u tej grupy chorych należy rozważyć postępowanie alternatywne [29].

Obniżony odsetek odpowiedzi na szczepienia dotyczył nie tylko biorców narządów, ale także chorych oczekujących na transplantację: dializowanych z powodu niewydolności nerek i pacjentów z marskością wątroby [30-33]. Chorzy dializowani oraz z marskością wątroby prezentowali znacznie słabszą odpowiedź na szczepienie w porównaniu z populacją ogólną, ale lepszą niż chorzy po KT i LT. Pozytywną odpowiedź uzyskano u 96,6% zdrowych, u 89,3% dializowanych otrzewnowo, u 77,6% hemodializowanych i u 61,3% osób po KT. Łączną odpowiedź humoralną i komórkową stwierdzono u 100% osób zdrowych, 95,4% – u dializowanych i 78,8% – po przeszczepieniu nerki [31]. W kolejnym badaniu po-

dobnie pozytywną odpowiedź wykazano u 100% osób zdrowych, 65,4% chorych z marskością i 36,6% po LT [30]. Odpowiedź humoralna po dwóch dawkach szczepionki przeciwko COVID-19 dotycząca 30–50% chorych po KT i 80–95% dializowanych jest niewystarczająca i, zdaniem autorów fransuskich, jest wskazaniem do podania trzeciej dawki [33].

De Belo przedstawił wyniki badań przeprowadzonych u 396 chorych po transplantacjach, u których podanie trzeciej dawki szczepionki zwiększyło odsetek odpowiedzi humoralnej z 46,3% do 67,9%. Ponadto u ponad 40% chorych u których, pomimo drugiej dawki szczepienia nie stwierdzono serokonwersji, trzecia dawka spowodowała odpowiedź humoralną [34]. Inni liczni autorzy donosili również o poprawie odpowiedzi humoralnej u biorców narządów po trzeciej dawce szczepionki przeciwko wirusowi SARS-CoV-2 [35–39].

CZYNNIKI WPŁYWAJĄCE NA ODPOWIEDŹ NA SZCZEPIENIE

Przechorowanie COVID-19

Podczas przeprowadzania szczepień u chorych po transplantacjach zauważono, że osoby, które przechorowały COVID-19, po pierwszej dawce szczepionki uzyskiwały miana przeciwciał podobne do populacji zdrowej, immunokompetentnej [28,40–42]. Takie prawidłowości odnotowano zarówno u chorych po przeszczepieniu nerki, jak i wątroby oraz u chorych dializowanych, oczekujących na transplantację [28,40–43].

Odpowiedź humoralna była lepsza u osób po przejściu pełnoobjawowego zakażenia SARS-CoV-2 i dotyczyła 68,4% chorych. Natomiast seropozytywne wyniki po lekkim oraz bezobjawowym przebiegu zakażenia obecne były u odpowiednio: 9,4% i 4,6% chorych [28]. Pomimo wzrostu odporności wśród biorców narządów, którzy przechorowali COVID-19, większość autorów zgadza się co do tego, że aby poziom odpowiedzi humoralnej był dostateczny, niezbędne jest zastosowanie dwóch dawek szczepionki przeciwko SARS-CoV-2 [40–42].

Rodzaj zastosowanej szczepionki oraz wiek zaszczepionych

Wprowadzone szczepionki przeciw COVID-19: BNT162b2 (Pfizer, BioNTech) oraz mRNA-1273

(Moderna) wykazują się wysoką skutecznością w zapobieganiu ostrej postaci choroby [22,23]. Niemniej w późniejszych badaniach zdrowej populacji stwierdzono nieco większą efektywność szczepionki Moderny [44,45]. Podobne wyniki uzyskano w badaniu chorych po transplantacji płuca, u których odpowiedź humoralna po dwóch dawkach szczepienia była nieco lepsza po zastosowaniu preparatu mRNA-1273 w porównaniu z preparatem BNT162b2 [46].

Odpowiedź serologiczna na szczepienie związana jest również z wiekiem pacjentów. Richards, badając grupę pracowników ochrony zdrowia zaszczepionych dwiema dawkami, odnotował znacznie niższe poziomy przeciwciał u starszych, powyżej 50. roku życia, niż w grupie młodszej – zarówno po zastosowaniu preparatu mRNA-1273, jak i BNT162b2 [47]. Podobną prawidłowość obserwowano po szczepieniu biorców nerki, wątroby oraz innych narządów [28,29,48,49].

Rodzaj przeszczepianego narządu oraz stosowana immunosupresja

Uważa się, że wątroba jest immunologicznie uprzywilejowana, przez co wymaga nieco mniejszej immunosupresji i sprawniej odpowiada na szczepienia. Herrera badała 56 chorych po transplantacji wątroby, którzy otrzymali dwie dawki szczepionki Moderny. Badaczka stwierdziła odpowiedź komórkową i humoralną w 90% przypadków [50]. W pracy Nazaruk odpowiedź humoralną stwierdzono u 88,9% z grupy 61 chorych po LT zaszczepionych dwiema dawkami szczepionki Pfizera [48]. Natomiast Ruether i Rabinowich, oceniając efekt szczepienia u chorych po LT, wykazali odpowiedź humoralną jedynie w 36,6% i odpowiednio w 47,5% przypadków [30,51].

Biorcy innych narządów, szczególnie nerki i płuc, zdaniem większości autorów charakteryzują się słabszą odpowiedzią na szczepienie przeciwko COVID-19. Odpowiedź humoralna nie przekracza z reguły 30–60% u chorych po KT [26,31,33,48] i 25% – po transplantacji płuca [46]. Jakkolwiek autorzy wskazują mniejszą skuteczność szczepień wśród biorców nerki i płuca [26,28,31,33,46], to wiadomo, że zależy ona również od wielu innych czynników.

Poza starszym wiekiem pacjentów [28–30,48,49] znaczenie ma także występowanie innych patologii obniżających skuteczność szczepień. Autorzy wymieniają: hipogammaglobulinemię [50], nieprawidłową czynność przeszczepionego narządu [39], mniejszą

niż 1500 liczbę leukocytów/ μ l [49], cukrzycę, stosowanie w ostatnim roku przed szczepieniem antytymocytarnej globuliny [52] oraz nadciśnienie tętnicze [30]. Przeważająca większość autorów jest zdania, że stosowanie leków immunosupresyjnych ma największy wpływ na rejestrowane niepowodzenia szczepień. Mykofenolan mofetylu [39,49,53] oraz belatacept [49,53] znacząco obniżają odpowiedź serologiczną na szczepienie. Ostatni z wymienionych leków stosowany po transplantacji nerek obniża odsetek odpowiedzi na szczepienie przeciwko COVID-19 do 5%. Natomiast u biorców nerki, którzy nie przyjmują tego leku, odsetek odpowiedzi na szczepienie wynosi nawet 50% [33,49,54]. Ponadto przeprowadzenie szczepienia w pierwszym roku po przeszczepieniu [50], stosowanie wysokich dawek w trójlekowych schematach immunosupresji [49,55], podawanie steroidów [53] obniża istotnie odpowiedź serologiczną na szczepienie. Odnotowane są próby modyfikacji immunosupresji, głównie rezygnacji z mykofenolanu mofetylu, u tych biorców narządów, u których, na skutek braku odpowiedzi po trzeciej dawce szczepionki, rozważane jest podanie czwartej, a nawet piątej dawki [56,57]. Netti donosi o pozytywnym działaniu, poprawiającym odpowiedź humoralną i komórkową, preparatów m-Tor stosowanych w immunosupresji u biorców nerki [58].

Powikłania po szczepieniu

Nie ma informacji o poważnych powikłaniach związanych ze szczepieniem przeciwko SARS-CoV-2 pacjentów po transplantacjach [34,38,49,50,52,53,56,59,60]. Nie stwierdzono przypadków pojawiania się przeciwciał typowych dla dawcy (*donor-specific antibodies* – DSA), które mogą doprowadzać do uszkodzenia przeszczepionego narządu [50,52,61,62]. Efros, przedstawiając – na podstawie danych zebranych od 835 biorców narządów – przegląd aktualnych artykułów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa podania trzeciej dawki szczepionki, nie odnotowała przypadków wstrząsu anafilaktycznego ani innych powikłań zagrażających życiu. Typowymi reakcjami były małe lub średnio nasilone bóle w miejscu iniekcji, bóle głowy i przejściowe osłabienie. W jednym przypadku w 7. dobie po podaniu trzeciej dawki szczepionki stwierdzono nieznaczny stopień objawy odrzucania przeszczepu, niewymagające jednak intensyfikacji immunosupresji. Zdaniem badaczy związek tego incydentu ze szczepieniem jest tylko hipotetyczny [38,49].

PODSUMOWANIE

Celem powyższej publikacji był przegląd prac dotyczących wpływu pandemii COVID-19 na przeszczepianie narządów na świecie. Wprowadzenie szczepionek zapobiegających ciężkiemu przebiegowi zakażenia SARS-CoV-2 jest szczególnie istotne u osób z osłabioną odpornością, wśród których biorcy narządów oraz oczekujący na transplantację stanowią liczną grupę. Powstałe w tak krótkim czasie liczne prace oparte na badaniach chorych po transplantacjach przyczyniły się do poprawy sytuacji. Nadal jednak suboptymalna odpowiedź na szczepienia tej grupy jest poważnym wyzwaniem zarówno dla lekarzy, jak i samych chorych. Dalsze, zaplanowane badania prospektywne, jak np. zaproponowane przez badaczy z Holandii, oceniające odpowiedź na szczepienia, czas utrzymywania się przeciwciał, częstość zachorowań na COVID-19 mimo szczepień, z pewnością przyniosą nowe dane i dadzą odpowiedź na wiele pytań [63]. Świadomość niedostatecznego zabezpieczenia chorych przed zakażeniem koronawirusem po drugiej dawce szczepień jest powszechna [25,30,64], stąd wprowadzenie trzeciej dawki – jednak też nie zawsze skutecznej [29,30,49]. Może propozycja Hall, czyli alternatywne postępowanie u chorych bez stwierdzonej, mimo szczepień, serokonwersji, jest wyzwaniem [29]? Może wprowadzanie czwartej i piątej dawki szczepień u tych chorych będzie rozwiązaniem [56,57]? Czas pokaże.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Kute VB, Tullius SG, Hemant R, et al. Global impact of the COVID-19 pandemic on Solid organ transplantation. *Transplant Proc* 2022 Feb 10 doi: 10.1016/j.transproceed.2022.02.009 [Epub ahead of print].
2. Cholankeril G, Podboy A, Alshuwaykh OS, et al. Early Impact of COVID-19 on Solid Organ Transplantation in the United States. *Transplantation* 2020; 104(11): 2221-2224. doi:10.1097/TP.0000000000003391.
3. DeFilippis EM, Farr MA, Givertz MM. Challenges in Heart Transplantation in the Era of COVID-19. *Circulation* 2020; 141(25): 2048-2051.
4. Domínguez-Gil B, Coll E, Fernández-Ruiz M, et al. COVID-19 in Spain: Transplantation in the midst of the pandemic. *Am J Transplant* 2020; 20(9): 2593-2598. doi: 10.1111/ajt.15983.

5. Kwapisz M, Małkowski P, Tronina O, Wasiak D, et al. Effects of the COVID-19 Pandemic on Solid Organ Transplantation During 2020 in Poland Compared with Countries in Western Europe, Asia, and North America: A Review. *Med Sci Monit* 2021; 27:e932025. doi: 10.12659/MSM.932025.
6. Watanabe M, Yakushijin K, Funakoshi Y, et al. The Safety and Immunogenicity of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in Japanese Patients after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Vaccines (Basel)* 2022; 10(2): 158. doi: 10.3390/vaccines10020158.
7. Clarke C, Lucisano G, Prendecki M, et al. Informing the risk of kidney transplantation versus remaining on the wait list in the COVID-19 era. *Kidney Int Rep* 2021; 6(1): 46-55. doi: 10.1016/j.ekir.2020.10.032. Epub 2020 Nov 5.
8. Caillard S, Anglicheau D, Matignon M, et al. An initial report from the French SOT COVID Registry suggests high mortality due to COVID-19 in recipients of kidney transplants. *Kidney Int* 2020; 98(6): 1549-1558. doi: 10.1016/j.kint.2020.08.005.
9. Mamode N, Zubir A, Jones G, et al. Mortality rates in transplant recipients and transplantation candidates in a high prevalence COVID-19 environment. *Transplantation* 2021; 105(1): 212-215. doi: 10.1097/TP.0000000000003533.
10. Alberici F, Delbarba E, Manenti Ch, et al. Management of Patients on Dialysis and With Kidney Transplantation During the SARS-CoV-2 (COVID-19) Pandemic in Brescia, Italy. This article is preprint *Kidney Int Rep* 2020; 5(5): 580-585. Published online 2020 Apr 4. doi: 10.1016/j.ekir.2020.04.001.
11. Lentine KL, Vest LS, Schnitzler MA, et al. Survey of US Living Kidney Donation and Transplantation Practices in the COVID-19 Era. *Kidney Int Rep* 2020; 5(11): 1894-1905. doi: 10.1016/j.ekir.2020.08.017.
12. Díaz-Reixa J, Domínguez-Gil B, Coll E, et al. Renal transplantation during COVID-19 period in Spain. *Arch Esp Urol* 2020; 73(5): 447-54.
13. American Society of Transplantation. SARS-CoV-2 (Coronavirus, 2019-nCoV): Recommendations and guidance for organ donor testing updated on October 5, 2020. <https://www.myast.org/recommendations-and-guidance-organ-donor-testing>.
14. Trubin PA, Azar MM, Malinis M. Diagnostic testing of COVID-19 in solid organ transplantation: Current clinical application and future strategies. *Curr Transpl Rep* 2020; 7: 390-98.
15. Kumar D, Manuel O, Natori Y, et al. COVID-19: A global transplant perspective on successfully navigating a pandemic. *Am J Transplant* 2020; 20(7): 1773-79.
16. Dahlqvist G, Ciccarelli O, Van Vlierberghe H, et al. Liver transplantation during the COVID-19 epidemic: recommendations from the Belgian Liver Intestine Transplant Committee (BeLIAC). *Acta Gastro-Enterologica Belgica* 2020; LXXXIII: 340-43.
17. Weiss M, Lalani J, Patriquin-Stoner Ch, et al. Summary of international recommendations for donation and transplantation programs during the coronavirus disease pandemic. *Transplantation* 2021; 105(1): 14-17.
18. Organización Nacional de Trasplantes. Spanish recommendations to manage organ donation and transplantation regarding the infection associated with the new coronavirus (Sars-Cov-2) producer of Covid-19. <https://content.tts.org/content/covid19/COVID-19-Summary-of-Spanish-recommendations-on-organ-donation-and-transplantation20200413.pdf>
19. Galvan NTN, Moreno NF, Garza JE, et al. Donor and transplant candidate selection for solid organ transplantation during the COVID-19 pandemic. *Am J Transplant* 2020; 20: 3113-22.
20. The Transplantation Society, Transplant Infectious Diseases Section. Guidance on coronavirus disease 2019 (COVID-19) for transplant clinicians. https://tts.org/index.php?option=com_content&view=article&id=749&Itemid=140.
21. Marinaki S, Adamopoulos S, Degiannis D, Roussos S, Pavlopoulou ID, Hatzakis A, et al. Immunogenicity of SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2021; 21(8): 2913-2915. doi: 10.1111/ajt.16607. Epub 2021 May 7.
22. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020; 383: 2603-2615.
23. 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: 403-416.
24. 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: 1784-1786. doi: 10.1001/jama.2021.4385.
25. Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RK, Tobian AA, Massie AB, Segev DL, Garonzik-Wang JM. Antibody response to 2-dose SARS-CoV-2 mRNA vaccine series in solid organ transplant recipients. *JAMA* 2021; 325: 2204-2206. doi: 10.1001/jama.2021.7489.
26. Grupper A, Rabinowich L, Schwartz D, et al. Reduced humoral response to mRNA SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients without prior exposure to the virus. *Arab Archaeol Epigr* 2021; 21: 2719-2726. doi: 10.1111/ajt.16615.
27. Shostak Y, Shafran N, Heching M, et al. Early humoral response among lung transplant recipients vaccinated with BNT162b2 vaccine. *Lancet Respir Med* 2021; 9:e52-e53. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00184-3.
28. Cristelli MP, Viana LA, Fortaleza CA, et al. Lower seroprevalence for SARS-CoV-2-specific antibodies among kidney transplant recipients compared to the general population in the city of Sao Paulo, Brazil. *Transpl Infect Dis* 2021 Jul 29; e13706. doi: 10.1111/tid.13706. Online ahead of print.
29. Hall VG, Ferreira VH, Ierullo M. Humoral and cellular immune response and safety of two-dose SARS-CoV-2 mRNA-1273 vaccine in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2021; 21: 3980-3989. doi: 10.1111/ajt.16766.
30. Ruether DE, Schaub GM, f PM, et al. SARS-CoV2-specific Humoral and T-cell Immune Response After Second Vaccination in Liver Cirrhosis and Transplant Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; 20(1): 162-172.e9. doi: 10.1016/j.cgh.2021.09.003. Epub 2021 Sep 9.
31. Crespo M, Barrilado-Jackson A, Padilla E, et al. Negative immune responses to two-dose mRNA COVID-19 vaccines in renal allograft recipients assessed with simple antibody and interferon gamma release assay cellular monitoring. *Am J Transplant* 2022; 22(3): 786-800. doi: 10.1111/ajt.16854. Epub 2021 Oct 7.
32. Simon B, Rubey H, Treipl A, et al. Haemodialysis patients show a highly diminished antibody response after COVID-19 mRNA vaccination compared with healthy controls. *Nephrol Dial Transplant* 2021; 36 (9): 1709-1716. doi: 10.1093/ndt/gfab179.

33. Sakhi H, Chavarot N, Attias P, et al. COVID-19 vaccination in dialysis and kidney transplant patients. *Nephrol Ther* 2021; 17(4): 208-213. doi: 10.1016/j.nephro.2021.06.005. Epub 2021 Jul 1.
34. Del Bello A, Abravanel F, Marion O, et al. Efficiency of a boost with a third dose of anti-SARS-CoV-2 messenger RNA-based vaccines in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2022; 22(1): 322-323. doi: 10.1111/ajt.16775. Epub 2021 Aug 31.
35. Kamar N, Abravanel F, Marion O, Couat C, Izopet J, Del Bello A. Three doses of an mRNA Covid-19 vaccine in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2021; 385: 661-662.
36. Masset C, Kerleau C, Garandeau C, Ville S, Cantarovich D, Hourmant M, Kervella D, Houzet A, Guillot-Gueguen C, Guihard I, et al. A third injection of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in kidney transplant recipients improves the humoral immune response. *Kidney Int* 2021; 100: 1132-1135.
37. Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, Bodenheimer O, Freedman L, Kalkstein N, Mizrahi B, Alroy-Preis S, Ash N, Milo R, et al. Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med* 2021; 385: 1393-1400.
38. Werbel WA, Boyarsky BJ, Ou MT, Massie AB, Tobian AAR, Garonzik-Wang JM, Segev DL. Safety and Immunogenicity of a Third Dose of SARS-CoV-2 Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients: A Case Series. *Ann Intern Med* 2021; 174: 1330-1332.
39. Peled Y, Ram E, Lavee J, et al. Third dose of the BNT162b2 vaccine in heart transplant recipients: Immunogenicity and clinical experience. *J Heart Lung Transplant* 2022; 41(2): 148-157. doi: 10.1016/j.jhealun.2021.08.010. Epub 2021 Aug 28.
40. Lemieux JE, Li A, Gentili M, Perugino CA. Vaccine serologic responses among transplant patients associate with COVID-19 infection and T peripheral helper cells. *medRxiv*. 2021 Jul 14; 2021.07.11.21260338. doi:10.1101/2021.07.11.21260338.
41. Demonbreun AR, Sancilio A, Velez MP, et al. Comparison of IgG and neutralizing antibody responses after one or two doses of COVID-19 mRNA vaccine in previously infected and uninfected individuals. *E Clinical Medicine* 2021; 38: 101018. doi: 10.1016/j.eclim.2021.101018.
42. Caballero-Marcos A, Citores MJ, Alonso-Fernández A, et al. Decreased Long-term SARS-CoV-2-Specific Humoral Immunity in Liver Transplant Recipients 12-Months after COVID-19. *Liver Transpl* 2021 Dec 17. doi: 10.1002/lt.26389. Online ahead of print.
43. Speer C, Morath C, Töllner M, et al. Humoral Responses to Single-Dose BNT162b2 mRNA Vaccination in Dialysis Patients Previously Infected With SARS-CoV-2. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 721286. doi: 10.3389/fmed.2021.721286. eCollection 2021.
44. Self WH, Tenforde MW, Rhoads JP, Gaglani M, Ginde AA, Douin DJ. Comparative Effectiveness of Moderna, Pfizer-BioNTech, and Janssen (Johnson & Johnson) Vaccines in Preventing COVID-19 Hospitalizations Among Adults Without Immunocompromising Conditions - United States, March-August 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; 70(38): 1337-1343. doi: 10.15585/mmwr.mm7038e1.
45. Steensels D, Pierlet N, Panders J, et al. Comparison of SARS-CoV2 Antibody Response Following Vaccination With BNT162b2 and mRNA-1273. *JAMA* 2021; 326(15): 1533-35. doi:10.1001/Jama. 2021.15125.
46. Narasimhan M, Mahimainathan L, Clark AE, et al. Serological Response in Lung Transplant Recipients after Two Doses of SARS-CoV-2 mRNA Vaccines. *Vaccines (Basel)* 2021; 9(7): 708. doi: 10.3390/vaccines9070708.
47. Richards NE, Keshavarz B, Workman LJ, et al. Comparison of SARS-CoV-2 Antibody Response by Age Among Recipients of the BNT162b2 vs the mRNA-1273 Vaccine. *JAMA Network Open* 2021; 4(9): e2124331. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.24331.
48. Nazaruk P, Monticolo M, Jędrzejczak AM, et al. Unexpectedly High Efficacy of SARS-CoV-2 BNT162b2 Vaccine in Liver versus Kidney Transplant Recipients-Is It Related to Immunosuppression Only? *Vaccines (Basel)* 2021; 9(12): 1454. doi: 10.3390/vaccines9121454.
49. Efros O, Anteby R, Halfon M, et al. Efficacy and Safety of Third Dose of the COVID-19 Vaccine among Solid Organ Transplant Recipients: A Systemic Review and Meta-Analysis *Vaccines (Basel)* 2022; 10(1): 95. Published online 2022 Jan 9. doi: 10.3390/vaccines10010095.
50. Herrera S, Colmenero J, Pascal M, et al. Cellular and humoral immune response after mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in liver and heart transplant recipients. *Am J Transpl* 2021; 21(12): 3971-3979. doi: 10.1111/ajt.16768. Epub 2021 Aug 4.
51. Rabinowich L, Grupper A, Baruch R, Ben-Yehoyada M, Halperin T, Turner D, Katchman E, Levi S, Houry I, Lubezky N, et al. Low immunogenicity to SARS-CoV-2 vaccination among liver transplant recipients. *J Hepatol* 2021; 75: 435-438.
52. Cucchiari D, Egri N, Bodro M, et al. Cellular and humoral response after mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2021; 21(8): 2727-2739. doi: 10.1111/ajt.16701. Epub 2021 Aug 4.
53. Chavarot N, Morel A, Leruez-Ville M, et al. Weak antibody response to three doses of mRNA vaccine in kidney transplant recipients treated with belatacept. *Am J Transplant* 2021; 21(12): 4043-4051. doi: 10.1111/ajt.16814.
54. Ou MT, Boyarsky BJ, Chiang TPY, et al. Immunogenicity and Reactogenicity After SARS-CoV-2 mRNA Vaccination in Kidney Transplant Recipients Taking Belatacept. *Transplantation* 2021; 105(9): 2119-2123.
55. Benotmane I, Gautier G, Perrin P, Olgne J, Cognard N, Fafi-Kremer S, Caillard S. Antibody Response After a Third Dose of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Kidney Transplant Recipients With Minimal Serologic Response to 2 Doses. *JAMA* 2021; 326: 1063. doi: 10.1001/jama.2021.12339.
56. Tang K, Wu X, Luo Y, et al. Meta-analysis of immunologic response after COVID-19 mRNA vaccination in solid organ transplant recipients. *J Infect* 2022; S0163-4453(22)00081-0. doi: 10.1016/j.jinf.2022.02.016. Online ahead of print.
57. Abedon AT, Teles MS, Alejo JL, et al. Improved Antibody Response After a Fifth Dose of a SARS-CoV-2 Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients: A Case Series. *Transplantation* 2022 Feb 15. doi: 10.1097/TP.0000000000004092. Online ahead of print.
58. Netti GS, Infante B, Troise D, et al. mTOR inhibitors improve both humoral and cellular response to SARS-CoV-2 messenger RNA BNT162 vaccine in kidney transplant recipients *Am J Transplant* 2022 Jan 17. doi: 10.1111/ajt.16958. Online ahead of print.
59. Westhoff TH, Seibert FS, Anft M, et al. Third vaccine dose substantially improves humoral and cellular SARS-CoV-2

- immunity in renal transplant recipients with primary humoral nonresponse. *Kidney Int* 2021; 100: 1135-1136. doi: 10.1016/j.kint.2021.09.001.
60. Hall VG, Ferreira VH, Ku T, Ierullo M, et al. Randomized Trial of a Third Dose of mRNA-1273 Vaccine in Transplant Recipients. *N Engl J Med* 2021; 385: 1244-1246. doi: 10.1056/NEJMc2111462.
61. 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-e57.
62. Phadke VK, Scanlon N, Jordan SC, et al. Immune Responses to SARS-CoV-2 in Solid Organ Transplant Recipients. *Curr Transplant Rep* 2021; 8: 127-139.
63. Bouwmans P, Messchendorp AL, Sanders JS, et al. Long-term efficacy and safety of SARS-CoV-2 vaccination in patients with chronic kidney disease, on dialysis or after kidney transplantation: a national prospective observational cohort study. *BMC Nephrol* 2022; 23(1): 55. doi: 10.1186/s12882-022-02680-3.
64. Grupper A, Katchman H. SARS-CoV-2 Vaccines: Safety and Immunogenicity in Solid Organ Transplant Recipients and Strategies for Improving Vaccine Responses. *Curr Transplant Rep* 2022; 22: 1-13. doi: 10.1007/s40472-022-00359-0. Online ahead of print.

PRACA POGLĄDOWA

Wątroba w COVID-19

Liver in COVID-19

Diana Martonik, Anna Parfieniuk-Kowerda,
Robert Flisiak

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet
Medyczny w Białymstoku

ADRES DO KORESPONDENCJI: mgr Diana Martonik, e-mail: diana.martonik@umb.edu.pl

STRESZCZENIE

Pod koniec 2019 roku w Chinach pojawiły się pierwsze doniesienia o zachorowaniach przebiegających pod postacią ostrego zespołu niewydolności oddechowej, spowodowanych nieznanym dotychczas typem koronawirusa, określonym jako SARS-CoV-2. Niedługo później choroba przez niego wywoływana została nazwana przez Światową Organizację Zdrowia chorobą koronawirusową 2019 (COVID-19). Klasycznie COVID-19 objawia się gorączką i dolegliwościami ze strony układu oddechowego, takimi jak kaszel i duszność, jednak wraz z rozwojem pandemii pojawiło się coraz więcej doniesień o pozapłucnych manifestacjach zakażenia. Zalicza się do nich między innymi zaburzenia krzepnięcia i zmiany naczyniowe, uszkodzenie serca, nerek i wątroby oraz objawy neurologiczne.

Wątroba jest narządem o kluczowym znaczeniu dla wielu fizjologicznych procesów, takich jak przemiany metaboliczne, wspomaganie układu odpornościowego oraz unieczynnianie ksenobiotyków, w tym leków. Uszkodzenie wątroby w przebiegu COVID-19 definiowane jest jako każde uszkodzenie wątroby występujące w przebiegu zakażenia SARS-CoV-2, bez względu na to, czy przed zachorowaniem u pacjenta występowała przewlekła choroba wątroby. Obejmuje to szerokie spektrum potencjalnych mechanizmów uszkodzenia, w tym bezpośredni efekt cytopatyczny związany z aktywną replikacją wirusa SARS-CoV-2 w wątrobie, uszkodzenia o podłożu immunologicznym, związane z niedotlenieniem oraz stosowanymi lekami, a także zaostrzenie podstawowej choroby wątroby. W niniejszym artykule dokonano charakterystyki głównych mechanizmów powstawania uszkodzenia wątroby w przebiegu COVID-19.

SŁOWA KLUCZOWE: SARS-CoV-2, COVID-19, uszkodzenie wątroby, przewlekłe choroby wątroby

ABSTRACT

At the end of 2019, the first reports of illness developing as acute respiratory syndrome due to previously unknown type of coronavirus identified as SARS-CoV-2, emerged in China. Shortly thereafter, the disease caused by it was named Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) by the World Health Organization. Classically, COVID-19 manifests with fever and respiratory complaints such as cough and shortness of breath, but as the pandemic has progressed, there have been increasing reports of extrapulmonary manifestations of the disease. These include clotting disorders and vascular lesions, damage to the heart, kidneys and liver, and neurological symptoms.

The liver is a key organ for many physiological processes such as metabolism, immune system support and inactivation of xenobiotics, including drugs. Liver injury in COVID-19 is defined as any liver injury occurring in the course of SARS-CoV-2 infection, regardless of whether the patient had chronic liver disease prior to the infection. This covers broad spectrum of potential mechanisms of injury, including direct cytopathic effect associated with active SARS-CoV-2 replication in the liver, immune-mediated injury, associated with hypoxia or drug induced liver injury, and exacerbation of underlying liver disease. This paper characterizes the main mechanisms of liver injury in COVID-19.

KEY WORDS: SARS-CoV-2, COVID-19, liver injury, chronic liver diseases

WPROWADZENIE

Pod koniec 2019 roku w Chinach pojawiły się pierwsze doniesienia o zachorowaniach przebiegających pod postacią ostrego zespołu niewydolności oddechowej spowodowanych nieznanym dotychczas typem koronawirusa, określonym jako SARS-CoV-2. Niedługo później choroba przez niego wywoływana została nazwana przez Światową Organizację Zdrowia chorobą koronawirusową 2019 (COVID-19). Do marca 2022 roku, na świecie zanotowano ponad 430 milionów przypadków zakażenia SARS-CoV-2 oraz prawie 6 milionów zgonów. Klasycznie COVID-19 objawia się gorączką i dolegliwościami ze strony układu oddechowego, takimi jak kaszel i duszność, jednak wraz z rozwojem pandemii pojawiło się coraz więcej doniesień o pozapłucnych manifestacjach zakażenia. Zalicza się do nich między innymi zaburzenia krzepnięcia i zmiany naczyniowe, uszkodzenie serca, nerek i wątroby oraz objawy neurologiczne [1,2].

Najważniejszą rolę w procesie wnikania wirusa SARS-CoV-2 do wnętrza komórek odgrywa białko S, posiadające powinowactwo do enzymu konwertazy angiotensyny 2 (*angiotensin-converting enzyme 2* – ACE2). W procesie tym bierze również udział przezbłonowa proteaza serynowa 2 (*transmembrane serine protease 2* – TMPRSS2), umożliwiająca fuzję wirusa z komórkami gospodarza i jego replikację. ACE2 i TMPRSS2 ulegają ekspresji w wielu tkankach, w szczególności sercu, przewodzie pokarmowym, wątrobie, nerkach oraz mózgu [2,3].

Wątroba jest narządem o kluczowym znaczeniu dla wielu fizjologicznych procesów, takich jak przemiany metaboliczne, wspomaganie układu odpornościowego oraz unieczynnianie ksenobiotyków, w tym leków [4]. Sugeruje się, że może istnieć związek między infekcją SARS-CoV-2 a uszkodzeniem wątroby. W niniejszym artykule dokonano charakterystyki głównych mechanizmów powstawania uszkodzenia wątroby w przebiegu COVID-19.

USZKODZENIE WĄTROBY W PRZEBIEGU COVID-19

Uszkodzenie wątroby w przebiegu COVID-19 definiowane jest jako każde uszkodzenie wątroby występujące w przebiegu zakażenia SARS-CoV-2, bez względu na to, czy przed zachorowaniem u pacjenta występowała przewlekła choroba wątroby [5]. Obejmuje to szerokie spektrum potencjalnych mechanizmów uszkodze-

nia, w tym bezpośredni efekt cytopatyczny związany z aktywną replikacją wirusa SARS-CoV-2 w wątrobie, uszkodzenia o podłożu immunologicznym, związane z niedotlenieniem oraz stosowanymi lekami, a także zaostrzenie podstawowej choroby wątroby [1,5,6].

Zgłaszane objawy uszkodzenia wątroby i dróg żółciowych nierzadko mają charakter łagodny i dotyczą znacznego odsetka pacjentów, zwłaszcza tych z cięższym przebiegiem COVID-19 [1,5]. Wśród objawów najczęściej zgłaszano nudności, wymioty, bóle brzucha i biegunkę, a dodatkowo pacjenci charakteryzowali się podwyższonym poziomem parametrów wątrobowych i obniżonym poziomem albuminy [1,7,8].

Częstość występowania podwyższonej aktywności aminotransferaz u chorych na COVID-19 waha się od 2,5% do 76,3%, jednak według ostatnich metaanaliz średnia częstość występowania podwyższonej aktywności aminotransferazy alaninowej (*alanine aminotransferase* – ALT) i aminotransferazy asparaginianowej (*aspartate aminotransferase* – AST) wyniosła odpowiednio 18–23,3% i 21–23,4%. Co więcej, u pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby częstość ta wynosiła nawet 39,6% dla ALT i 49,7% dla AST. U 6–11% chorych nieprawidłowościom tym towarzyszył również wzrost stężenia bilirubiny [5,7,8]. Choć początkowo uważano, że zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej (*alkaline phosphatase* – ALP) i γ -glutamylotransferazy (*gamma-glutamyl transferase* – GGT) są dość rzadkie, ostatecznie badania wykazały podwyższenie aktywności ALP i GGT odpowiednio wśród 7,5% i 27,9% chorych na COVID-19 [5,7].

Wątroba jest głównym narządem detoksykacyjnym w organizmie człowieka i nawet umiarkowana utrata jej funkcji może prowadzić do zmniejszenia skuteczności terapeutycznej leków stosowanych w leczeniu COVID-19. Dlatego szczególnie ważne jest poznanie przyczyn uszkodzenia wątroby związanego z tą chorobą [5].

W badaniach własnych Lei i wsp. wykazali związek między nieprawidłowym poziomem AST, a ryzykiem śmierci w trakcie hospitalizacji, który nie występował w przypadku nieprawidłowych wartości innych wskaźników uszkodzenia wątroby [9].

BEZPOŚREDNIE DZIAŁANIE SARS-CoV-2 NA HEPATOCYTY

Wątroba bierze udział w znacznej części procesów zachodzących w organizmie człowieka i pełni istotną

rolę w obronie przed patogenami. Niektóre wirusy, takie jak wirusy zapalenia wątroby, cytomegalii czy Epsteina i Barr, wywierają bezpośredni efekt cytotoksyczny na hepatocyty i cholangiocyty [6,10].

Ekspresja ACE2 w cholangiocytych jest porównywalna z ekspresją w pęcherzykach płucnych i znacznie wyższa niż w hepatocytach (59,7% vs. 2,6%). Do tej pory nie odnotowano jednak przypadków bezpośredniego zakażenia dróg żółciowych przez SARS-CoV-2 wśród pacjentów z COVID-19 [5,11]. Ale nawet tak znacząca różnica w ekspresji ACE2 nie oznacza, że SARS-CoV-2 nie ma bezpośredniego wpływu na wątrobę. Badania histopatologiczne wycinków wątroby pobranych od chorych na COVID-19 wykazały umiarkowane mikropęcherzykowe stłuszczenie i łagodne do umiarkowanego zapalenie w obszarze zrazików z obecnością nacieków limfocytarnych, natomiast łagodne zapalenie układu wrotnego występowało sporadycznie. W badaniach tych zaobserwowano również liczną obecność wirusa SARS-CoV-2 w cytoplazmie hepatocytów [12-14]. Co więcej, w badaniach autopsyjnych chorych zakażonych SARS-CoV także odnotowano obecność wirusa w mięszu wątroby, a badania histopatologiczne wykazały zarówno stłuszczenie, jak i zmiany zapalne z obecnością nacieków [15,16]. Taki obraz zmian histologicznych nie jest jednak specyficzny dla jednej etiologii i może być również obserwowany w przebiegu posocznicy lub polekowego uszkodzenia wątroby.

Warto również zauważyć, że badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych i ludzkich wykazały zwiększenie ekspresji ACE2 w komórkach wątrobowych w przebiegu procesu włóknienia. Co więcej, zwiększenie ekspresji ACE2 wykazano też w przebiegu chorób zapalnych innych narządów. Może to zwiększać tropizm SARS-CoV-2 do hepatocytów u osób z przewlekłymi chorobami wątroby oraz potwierdzonym włóknieniem [17-22].

IMMUNOLOGICZNE USZKODZENIE WĄTROBY

Jednym z aspektów uszkodzenia wątroby w przebiegu COVID-19 może być dysregulacja odpowiedzi immunologicznej. Chorzy charakteryzują się znaczną aktywacją markerów stanu zapalnego, w tym nieprawidłowymi stężeniami białka C-reaktywnego (*C reactive protein* – CRP), limfocytów, neutrocytów czy cytokin, a w szczególności interleukiny 6 (*interleukin 6* – IL-6). W badaniach przeprowadzonych przez

Li i wsp. zaobserwowano wyraźny związek między limfopenią a uszkodzeniem wątroby. Autorzy wymienili stężenie CRP >20 mg/l oraz poziom limfocytów <1,1×10⁹/l jako niezależne czynniki ryzyka uszkodzenia wątroby [6,23].

Aktywacja nieswoistej odpowiedzi odpornościowej i związane z nią uwalnianie cytokin jest dobrze poznanym mechanizmem uszkodzenia wątroby o różnej etiologii. Nadmierne uwalnianie cytokin prozapalnych, tak zwana burza cytokinowa, może prowadzić do uszkodzenia różnych narządów oraz zespołu ostrej niewydolności oddechowej (*acute respiratory distress syndrome* – ARDS). Zjawisko to różnie wpływa na regulację układu immunologicznego i może powodować niewydolność wielu narządów, w tym wątroby [24,25].

Pomimo tego, że szlak sygnalizacji IL-6 w wątrobie bierze udział w procesach naprawczych, badania wykazały, że jest on również ważnym elementem w hepatotoksyczności i uszkodzeniu wątroby. Effenberger i wsp. potwierdzili zależność między ogólnoustrojowym stanem zapalnym (ocenianym na podstawie IL-6, CRP i ferrytyny) a uszkodzeniem wątroby. Wykazali oni również silny związek pomiędzy stężeniem białek ostrej fazy a IL-6 w surowicy pacjentów z podwyższonym poziomem AST w przebiegu COVID-19. Tym samym potwierdzili znaczenie ogólnoustrojowego stanu zapalnego dla uszkodzenia wątroby [26].

NIEDOKRWIENNE USZKODZENIE WĄTROBY

Ze względu na swoje położenie anatomiczne i złożone zaopatrzenie naczyniowe wątroba jest w dużym stopniu podatna na zaburzenia krążenia. Niedokrwienne zapalenie wątroby często występuje u pacjentów przebywających na oddziale intensywnej terapii. Stanowi powikłanie niewydolności serca, krążenia lub oddychania, prowadząc do niedotlenienia hepatocytów na drodze zmniejszenia perfuzji lub biernego przekrwienia wątroby [27,28]. W uszkodzeniu niedokrwienno-reperfuzyjnym biorą udział reaktywne formy tlenu, które powodują uszkodzenia niedokrwionych hepatocytów poprzez peroksydację lipidów. Ponadto w odpowiedzi na niedokrwienie następuje wydzielanie cytokin przez komórki Kupffera, co powoduje rekrutację i aktywację granulocytów, tym samym nasilając stan zapalny [29,30]. Wielu pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19 wymaga suplementacji tlenu, u 23% z nich występuje niewydolność serca, a u około 5% dochodzi do wstrząsu septycznego. Dlatego hi-

pokcja, zmniejszenie perfuzji i bierne przekrwienie mogą być przyczynami uszkodzenia wątroby u tych chorych [31-33].

POLEKOWE USZKODZENIE WĄTROBY

Od początku pandemii stosowano wiele leków w celu kontrolowania objawów COVID-19, między innymi leki przeciwwirusowe (w tym remdesiwir i lopinawir z rytonawirem), antybiotyki (w tym azytromycynę, ceftriakson), leki przeciwmalaryczne (głównie hydroksychlorochina), leki immunomodulujące (w tym tocilizumab i deksametazon) oraz leki przeciwgorączkowe (w tym paracetamol) [5,34,35]. Metabolizm wątrobowy wielu wymienionych preparatów stosowanych w leczeniu zakażenia SARS-CoV-2 powoduje, że terapia ta obciążona jest ryzykiem wystąpienia polekowego uszkodzenia wątroby [6,34].

Szacowana średnia częstość występowania hepatotoksyczności związanej z lekami stosowanymi w przebiegu COVID-19 wynosi 25,4% [36]. W przypadku stosowania remdesiwiru częstość występowania polekowego uszkodzenia wątroby wyniosła 15,2%. Uszkodzenie to najczęściej charakteryzowało się wzrostem stężenia bilirubiny i AST oraz obniżeniem stężenia albuminy [34,36].

W badaniach klinicznych stosowanie tocilizumabu wiązało się z łagodnym zwiększeniem poziomu aminotransferaz, które ustępowało w ciągu 2–6 tygodni po zakończeniu leczenia [5,6]. W analizie ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem tocilizumabu z różnych wskazań, 4,1% przypadków niewydolności wątroby wystąpiło podczas stosowania tego leku w terapii zespołu uwalniania cytokin, który obrazem klinicznym przypomina burzę cytokinową w COVID-19 o ciężkim przebiegu [37]. W piśmiennictwie opisano również przypadek pacjenta z COVID-19, u którego następnego dnia po podaniu tocilizumabu wystąpił czterdziestokrotny wzrost poziomu ALT i AST, jednakże w ciągu 10 dni wartości te spadły do zakresu referencyjnego. Autorzy spekulowali, że efekt hepatotoksyczny u tego chorego mógł być dodatkowo związany z wcześniejszym stosowaniem u niego leku zawierającego lopinawir z rytonawirem [38]. Wiele przesłanek wskazuje na powiązanie glikokortykosteroidów (w tym deksametazonu, który jest zalecany w terapii ciężkiego zakażenia COVID-19) z powstawaniem stłuszczenia wątroby [5,39].

PACJENCI Z PRZEWLEKŁYMI CHOROBYMI WĄTROBY

Nie udowodniono, aby pacjenci z kontrolowanym przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C byli bardziej narażeni na zakażenie wirusem SARS-CoV-2. Jednakże w tej grupie osób często występują inne choroby współistniejące, takie jak nadciśnienie i choroby układu krążenia czy cukrzyca, które zwiększają ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19 [40,41]. Zgodnie z dotychczasowymi doniesieniami jedynie u 2,5–3% pacjentów zakażonych SARS-CoV-2 współwystępowały przewlekłe choroby wątroby [7,8].

Zakażenie SARS-CoV-2 może w różny sposób wpływać na współistniejącą przewlekłą chorobę wątroby. W przypadku pacjentów stosujących leczenie przeciwwirusowe, odstawienie leków w trakcie hospitalizacji związanej z COVID-19 lub podawanie glikokortykosteroidów może prowadzić do reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby i związanej z tym progresji uszkodzenia wątroby. U pacjentów z marskością wątroby, ogólnoustrojowe zapalenie, niedotlenienie czy zaburzenia krążenia związane z ciężkim przebiegiem COVID-19 mogą wywołać wtórne zakażenie lub dekompensację wątroby i prowadzić do zaostrzenia choroby podstawowej [12,27].

W piśmiennictwie odnotowano zwiększenie ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 wśród pacjentów z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby (*nonalcoholic fatty liver disease* – NAFLD) [42]. Otyłość i NAFLD wiążą się ze zwiększoną produkcją cytokin prozapalnych przez adipocyty i komórki Kupfery, co może nasilać burzę cytokinową spowodowaną infekcją SARS-CoV-2, przyczyniając się w ten sposób do ciężkiego przebiegu choroby i tym samym zwiększając ryzyko uszkodzenia wątroby [41,43].

POSTĘPOWANIE Z PACJENTAMI Z PRZEWLEKŁYMI CHOROBYMI WĄTROBY PODCZAS PANDEMII COVID-19

W opublikowanym w czerwcu 2020 roku stanowisku Europejskiego Towarzystwa Badań Chorób Wątroby (European Association for the Study of the Liver – EASL) oraz Europejskiego Towarzystwa Mikrobiologii Klinicznej i Chorób Zakaźnych (European Society of Clinical Microbiology and Infectious – ESCMID) omówiono postępowanie podczas pandemii COVID-19 w przypadku pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby [44]. U chorych na wirusowe

zapalenie wątroby zalecana jest kontynuacja leczenia przeciwwirusowego, a u pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby oraz osób po przeszczepieniu wątroby – kontynuacja leczenia immunosupresyjnego (w tym przypadku zalecane jest rozważenie zmniejszenia dawek tylko w szczególnych sytuacjach, takich jak limfopenia wywołana lekami czy nadkażenie bakteryjne/grzybicze w przypadku ciężkiej postaci COVID-19). U osób obciążonych dodatkowymi czynnikami ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19, takimi jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca czy otyłość, zalecane jest rozważenie wczesnej hospitalizacji i włączenie terapii przeciwwirusowej. Dodatkowo, u pacjentów z marskością wątroby i nadciśnieniem wrotnym nie zaleca się podawania niesteroidowych leków przeciwzapalnych, a także podawania zbyt wysokich dawek paracetamolu (dawka 2–3 g/dobę uważana jest za bezpieczną u pacjentów z marskością niespożywających alkoholu) [44].

Ponadto według Amerykańskiego Towarzystwa Badań Chorób Wątroby (American Association for the Study of Liver Disease – AASLD) należy regularnie monitorować parametry czynnościowe wątroby u wszystkich chorych, niezależnie od wartości wyjściowych (szczególnie w przypadku stosowania remdesiwiru lub tocilizumabu), a także rozważyć inne przyczyny podwyższenia ich poziomu, w tym zapalenie mięśni (zwłaszcza w przypadku AST > ALT), uszkodzenie serca, niedokrwienie i zespół uwalniania cytokin. Dodatkowo AASLD zwraca uwagę, że u pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby lub po przeszczepieniu wątroby z aktywnym COVID-19 i podwyższonymi wartościami testów czynnościowych wątroby nie należy zakładać zaostrzenia choroby lub ostrego odrzucania przeszczepu bez histopatologicznego potwierdzenia [45].

WNIOSKI

Zaburzenia czynności wątroby są często występującym zjawiskiem w przebiegu COVID-19, zwłaszcza u pacjentów z bardzo ciężkim przebiegiem. Jednakże uszkodzenie wątroby związane z zakażeniem SARS-CoV-2 jest często łagodne i nie wymaga specjalnego leczenia, a niewydolność wątroby jest rzadko obserwowana.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* 2020; 26(7): 1017–32. doi: 10.1038/s41591-020-0968-3.
- Dong M, Zhang J, Ma X, Tan J, Chen L, Liu S, et al. ACE2, TMPRSS2 distribution and extrapulmonary organ injury in patients with COVID-19. *Biomed Pharmacother* 2020; 131: 110678. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110678.
- Martonik D, Parfieniuk-Kowerda A, Rogalska M, Flisiak R. The Role of Th17 Response in COVID-19. *Cells* 2021; 10(6). doi: 10.3390/cells10061550.
- Trefts E, Gannon M, Wasserman DH. The liver. *Curr Biol* 2017; 27(21): R1147–R51. doi: 10.1016/j.cub.2017.09.019.
- Nardo AD, Schneeweiss-Gleixner M, Bakail M, Dixon ED, Lax SF, Trauner M. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19. *Liver Int* 2021; 41(1): 20–32. doi: 10.1111/liv.14730.
- Alqahtani SA, Schattenberg JM. Liver injury in COVID-19: The current evidence. *United European Gastroenterol J* 2020; 8(5): 509–19. doi: 10.1177/2050640620924157.
- Kumar-MP, Mishra S, Jha DK, Shukla J, Choudhury A, Mohindra R, et al. Coronavirus disease (COVID-19) and the liver: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int* 2020; 14(5): 711–22. doi: 10.1007/s12072-020-10071-9.
- Mao R, Qiu Y, He JS, Tan JY, Li XH, Liang J, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5(7): 667–78. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30126-6.
- Lei F, Liu YM, Zhou F, Qin JJ, Zhang P, Zhu L, et al. Longitudinal Association Between Markers of Liver Injury and Mortality in COVID-19 in China. *Hepatology* 2020; 72(2): 389–98. doi: 10.1002/hep.31301.
- Bunchoontavakul C, Reddy KR. Epstein-Barr Virus and Cytomegalovirus Infections of the Liver. *Gastroenterol Clin North Am* 2020; 49(2): 331–46. doi: 10.1016/j.gtc.2020.01.008.
- Chai X, Hu L, Zhang Y, Han W, Lu Z, Ke A, 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.
- Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020; 8(4): 420–2. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
- Wang Y, Liu S, Liu H, Li W, Lin F, Jiang L, et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *J Hepatol* 2020; 73(4): 807–16. doi: 10.1016/j.jhep.2020.05.002.
- Wang XX, Shao C, Huang XJ, Sun L, Meng LJ, Liu H, et al. Histopathological features of multiorgan percutaneous tissue core biopsy in patients with COVID-19. *J Clin Pathol* 2021; 74(8): 522–7. doi: 10.1136/jclinpath-2020-206623.

15. Farcas GA, Poutanen SM, Mazzulli T, Willey BM, Butany J, Asa SL, et al. Fatal severe acute respiratory syndrome is associated with multiorgan involvement by coronavirus. *J Infect Dis* 2005; 191(2): 193-7. doi: 10.1086/426870.
16. Guan YJ, Tang XP, Yin CB, Yi ZQ. [Study on the damage of liver in patients with SARS]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2004; 16(5): 267-70.
17. Paizis G, Tikellis C, Cooper ME, Schembri JM, Lew RA, Smith AI, et al. Chronic liver injury in rats and humans upregulates the novel enzyme angiotensin converting enzyme 2. *Gut* 2005; 54(12): 1790-6. doi: 10.1136/gut.2004.062398.
18. Potdar AA, Dube S, Naito T, Li K, Botwin G, Haritunians T, et al. Altered Intestinal ACE2 Levels Are Associated With Inflammation, Severe Disease, and Response to Anti-Cytokine Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2021; 160(3): 809-22.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2020.10.041.
19. Suárez-Fariñas M, Tokuyama M, Wei G, Huang R, Livanos A, Jha D, et al. Intestinal Inflammation Modulates the Expression of ACE2 and TMPRSS2 and Potentially Overlaps With the Pathogenesis of SARS-CoV-2-related Disease. *Gastroenterology* 2021; 160(1): 287-301.e20. doi: 10.1053/j.gastro.2020.09.029.
20. Smith JC, Sausville EL, Girish V, Yuan ML, Vasudevan A, John KM, et al. Cigarette Smoke Exposure and Inflammatory Signaling Increase the Expression of the SARS-CoV-2 Receptor ACE2 in the Respiratory Tract. *Dev Cell* 2020; 53(5): 514-29.e3. doi: 10.1016/j.devcel.2020.05.012.
21. Jia H. Pulmonary Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) and Inflammatory Lung Disease. *Shock* 2016; 46(3): 239-48. doi: 10.1097/SHK.0000000000000633.
22. Busnadiego I, Fernbach S, Pohl MO, Karakus U, Huber M, Trkola A, et al. Antiviral Activity of Type I, II, and III Interferons Counterbalances ACE2 Inducibility and Restricts SARS-CoV-2. *mBio* 2020; 11(5). doi: 10.1128/mBio.01928-20.
23. Li L, Li S, Xu M, Yu P, Zheng S, Duan Z, et al. Risk factors related to hepatic injury in patients with corona virus disease 2019. *medRxiv* 2020; 2020.02.28.20028514. doi: 10.1101/2020.02.28.20028514.
24. Idalsoaga F, Ayares G, Arab JP, Díaz LA. COVID-19 and Indirect Liver Injury: A Narrative Synthesis of the Evidence. *J Clin Transl Hepatol* 2021; 9(5): 760-8. doi: 10.14218/JCTH.2020.00140.
25. McDonald B, Kubes P. Innate Immune Cell Trafficking and Function During Sterile Inflammation of the Liver. *Gastroenterology* 2016; 151(6): 1087-95. doi: 10.1053/j.gastro.2016.09.048.
26. Effenberger M, Grander C, Grabherr F, Griesmacher A, Ploener T, Hartig F, et al. Systemic inflammation as fuel for acute liver injury in COVID-19. *Dig Liver Dis* 2021; 53(2): 158-65. doi: 10.1016/j.dld.2020.08.004.
27. Yang RX, Zheng RD, Fan JG. Etiology and management of liver injury in patients with COVID-19. *World J Gastroenterol* 2020; 26(32): 4753-62. doi: 10.3748/wjg.v26.i32.4753.
28. Lightsey JM, Rockey DC. Current concepts in ischemic hepatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2017; 33(3): 158-63. doi: 10.1097/MOG.0000000000000355.
29. Bhogal RH, Curbishley SM, Weston CJ, Adams DH, Afford SC. Reactive oxygen species mediate human hepatocyte injury during hypoxia/reoxygenation. *Liver Transpl* 2010; 16(11): 1303-13. doi: 10.1002/lt.22157.
30. Guicciardi ME, Malhi H, Mott JL, Gores GJ. Apoptosis and necrosis in the liver. *Compr Physiol* 2013; 3(2): 977-1010. doi: 10.1002/cphy.c120020.
31. Bader F, Manla Y, Atallah B, Starling RC. Heart failure and COVID-19. *Heart Fail Rev* 2021; 26(1): 1-10. doi: 10.1007/s10741-020-10008-2.
32. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the 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(13): 1239-42. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
33. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, 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(5): 475-81. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
34. Sodeifian F, Seyedalhosseini ZS, Kian N, Eftekhari M, Najari S, Mirsaedi M, et al. Drug-Induced Liver Injury in COVID-19 Patients: A Systematic Review. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 731436. doi: 10.3389/fmed.2021.731436.
35. Flisiak R, Horban A, Jaroszewicz J, Koziolowicz D, Mastalerz-Migas A, Owczuk R, et al. Management of SARS-CoV-2 infection: recommendations of the Polish Association of Epidemiologists and Infectiologists as of February 23, 2022. *Pol Arch Intern Med* 2022; 132(3). doi: 10.20452/pamw.16230.
36. Kulkarni AV, Kumar P, Tevethia HV, Premkumar M, Arab JP, Candia R, et al. Systematic review with meta-analysis: liver manifestations and outcomes in COVID-19. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 52(4): 584-99. doi: 10.1111/apt.15916.
37. Gatti M, Fusaroli M, Caraceni P, Poluzzi E, De Ponti F, Raschi E. Serious adverse events with tocilizumab: Pharmacovigilance as an aid to prioritize monitoring in COVID-19. *Br J Clin Pharmacol* 2021; 87(3): 1533-40. doi: 10.1111/bcp.14459.
38. Muhović D, Bojović J, Bulatović A, Vukčević B, Ratković M, Lazović R, et al. First case of drug-induced liver injury associated with the use of tocilizumab in a patient with COVID-19. *Liver Int* 2020; 40(8): 1901-5. doi: 10.1111/liv.14516.
39. Cui A, Fan H, Zhang Y, Niu D, Liu S, Liu Q, et al. Dexamethasone-induced Krüppel-like factor 9 expression promotes hepatic gluconeogenesis and hyperglycemia. *J Clin Invest* 2019; 129(6): 2266-78. doi: 10.1172/JCI66062.
40. Amin M. COVID-19 and the liver: overview. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2021; 33(3): 309-11. doi: 10.1097/MEG.0000000000001808.
41. Sharma P, Kumar A, Anikhindi S, Bansal N, Singla V, Shivam K, et al. Effect of COVID-19 on Pre-existing Liver disease: What Hepatologist Should Know? *J Clin Exp Hepatol* 2021; 11(4): 484-93. doi: 10.1016/j.jceh.2020.12.006.
42. Ji D, Qin E, Xu J, Zhang D, Cheng G, Wang Y, et al. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: A retrospective study. *J Hepatol* 2020; 73(2): 451-3. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.044.
43. Lefere S, Tacke F. Macrophages in obesity and non-alcoholic fatty liver disease: Crosstalk with metabolism. *JHEP Rep* 2019; 1(1): 30-43. doi: 10.1016/j.jhepr.2019.02.004.
44. Boettler T, Newsome PN, Mondelli MU, Maticic M, Cordero E, Cornberg M, et al. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. *JHEP Rep* 2020; 2(3): 100113. doi: 10.1016/j.jhepr.2020.100113.
45. Fix OK, Hameed B, Fontana RJ, Kwok RM, McGuire BM, Mulligan DC, et al. Clinical Best Practice Advice for Hepatology and Liver Transplant Providers During the COVID-19 Pandemic: AASLD Expert Panel Consensus Statement. *Hepatology* 2020; 72(1): 287-304. doi: 10.1002/hep.31281.

PRACA POGLĄDOWA

Dysbioza w chorobach wątroby

Dysbiosis in liver diseases

Jacek Juszczak

prof. emer. (Uniwersytet Medyczny im. Karola
Marcinkowskiego w Poznaniu) prof. zw. dr n. med.ADRES DO KORESPONDENCJI: prof. dr n. med. Jacek Juszczak, e-mail: juszczak@post.pl

STRESZCZENIE

Wiele badań sugeruje ścisły związek pomiędzy jelitem a wątrobą. Współzależność tych narządów określamy jako oś jelitowo-wątrobową. Mikrobiota jelita składa się z rozmaitych drobnoustrojów (bakterii, grzybów i wirusów), których fenotyp ulega dodatkowo zróżnicowaniu w przebiegu różnych chorób wątroby, w tym alkoholowej choroby wątroby, niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby i innych. Mikrobiota zawiera drobnoustroje utrzymujące homeostazę w jelicie gospodarza, będąc źródłem licznych metabolitów, w tym krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych, peptydów i hormonów, stale kształtujących układ immunologiczny i metabolizm ludzkiego organizmu. Podstawowe znaczenie w ochronie komórek wątrobowych przed ekspozycją na bakterie i toksyczne metabolity ma integralność bariery jelitowej i naczyniowej. Dysbioza i zwiększona przepuszczalność jelita umożliwia ekspozycję wątroby na szkodliwe metabolity o własnościach prozapalnych i pobudzających włóknienie. W artykule przedstawiono znaczenie metabolitów i innych składowych pochodzących od mikrobioty jelitowej oraz poglądy na ich patologiczne znaczenie w powiązaniu z postępami wiedzy z zakresu biologii molekularnej na tym polu.

SŁOWA KLUCZOWE: mikrobiota, oś jelitowo-wątrobową, dysbioza, choroby wątroby, przepuszczalność jelita, jelitowy system immunologiczny

ABSTRACT

An accumulating body of research suggests the close relationship between the gut and the liver, called the gut–liver axis. The gut microbiota consists of various microorganism. Many studies have revealed different microbiota (bacteria, fungi, and virus) phenotypes in different liver diseases, including alcohol liver disease, non-alcoholic fatty liver diseases, and other types of liver diseases. The gut microbiota consists of various microorganisms that play a role in maintaining the homeostasis of the host and release a wide number of metabolites, including short-chain fatty acids, peptides, and hormones, continually shaping the host's immunity and metabolism. The integration of the intestinal mucosal and vascular barriers is crucial to protect liver cells from exposure to harmful metabolites and pathogen associated molecular pattern molecules. Dysbiosis and increased intestinal permeability may allow the liver to be exposed to abundant harmful metabolites that promote liver inflammation and fibrosis. In this review is a description of the role of the metabolites and components derived from the gut microbiota and discuss their pathologic effect in the liver alongside recent advanced in molecular-based progress on this field.

KEY WORDS: microbiota, gut-liver axis, dysbiosis, liver diseases, intestinal permeability, gut associated lymphoid tissue

WPROWADZENIE

Od początku obecnego wieku fundamentalnie przewartościowano znaczenie drobnoustrojów bytujących w organizmie ludzkim i zwierzęcym. Wprowadzono pojęcie mikrobiomu (lub mikrobioty) o potencjalnym wpływie na zmiany patologiczne. Podstawowe znacze-

nie miało wprowadzenie metagenomiki, w tym możliwości metody identyfikacji drobnoustrojów przez oznaczanie podjednostki rybosomalnego 16S RNA, co umożliwiło uzyskiwanie wyników nieosiągalnych przy użyciu tradycyjnych hodowli.

To opracowanie dotyczy wyłącznie tematyki hepatologicznej z pominięciem zagadnień terapeutycznych.

MIKROBIOTA LUDZKIEGO PRZEWODU POKARMOWEGO

W obrębie mikrobioty ludzkiego przewodu pokarmowego zidentyfikowano 1000 gatunków [1] samych bakterii (u pojedynczego człowieka 160). Stanowią one 99% składników mikrobioty ludzkiej; pozostałe to grzyby, wirusy, archeony, pierwotniaki. W jelicie cienkim jest ich nieco ponad 100 CFU/ml (dominują Gram-ujemne tlenowe) natomiast w jelicie grubym nieco powyżej 1000 CFU/ml [2]. W przeliczeniu na proporcje pomiędzy typami 64% stnowią *Firmicutes* (rodzaje: *Bifidobacterium*, *Streptococcus* i *Lactobacillus*), a 23% *Bacteroides* (rodzaje: *Bacteroides*, *Prevotella*, *Ruminococcus*, *Eubacterium*, *Dorea*); trzy podstawowe enterotypy to: enterotyp 1. z przewagą *Bacteroides*, enterotyp 2. z przewagą *Prevotella* i enterotyp 3. z przewagą *Ruminococcus* [1]. W ujęciu osobniczym, poza takimi cechami jak płeć i wiek, jest bardzo wiele czynników kształtujących zmiany w mikrobiocie (w tym np. dieta). Między innymi dlatego publikowane wyniki badań nad składem mikrobioty jelitowej istotnie różnią się pomiędzy sobą.

DYSBIOZA

Mikrobiota jest kompleksowym ekosystemem (drobnoustroje i ich mertabolity). Najprościej ujmując, dysbioza to niekorzystne zakłócenie wewnętrznej równowagi tego ekosystemu i zaburzenie szlaków metabolicznych, co może powodować lokalne lub uogólnione reakcje zapalne. Najważniejszym elementem dysbiozy jest utrata homeostazy mikrobioty w jej interakcjach z układem immunologicznym.

Poniżej przedstawiono krótką charakterystykę czynników związanych z zaburzeniami flory jelitowej.

Zespół przerostu flory bakteryjnej jelita cienkiego (SIBO)

W zdrowym organizmie proporcje pomiędzy bakteriami i ich liczebność w jelicie cienkim jest utrzymywana na niemal stałym poziomie. Jako **zespół przerostu flory bakteryjnej jelita cienkiego** (*small intestinal bacterial syndrome* – SIBO) określa się stan, w którym liczba bakterii w 1 ml treści jelitowej osiąga wartości powyżej 10^5 lub w aspiratach stwierdza się obecność bakterii typowych dla okrężnicy [3]. Zaburzenie to

występuje w przebiegu zapalenia jelit, zaburzeń neurologicznych i innych chorób, i jest czynnikiem zwiększającym ryzyko translokacji bakteryjnej [3].

Translokacja bakteryjna (TB)

Jest to przedostawanie się bakterii i ich metabolitów (m.in. endotoksyn, lipopolisacharydów, DNA) przez blaszkę właściwą bariery jelitowej, kreskowe węzły chłonne, zarówno do wątroby, jak i innych narządów [4]. Stan taki jest silnym bodźcem dla układu immunologicznego oraz czynnikiem prozapalnym, zwłaszcza w przypadku metabolitów bakterii Gram-ujemnych. Czynniki sprzyjające translokacji bakteryjnej to: SIBO, spowolnienie pasażu treści jelitowej, zaburzenia sekrecji żółci i zaburzenia wydzielania soku żołądkowego oraz zaburzenia odporności [4].

Kwasy żółciowe (KŻ)

Przemiana kwasów żółciowych i ich krążenie w układzie wątroba–jelito–wątroba odbywa się z udziałem bakterii zasiedlonych w jelicie grubym (*Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae* i *Blantia*) na drodze dekonjugacji i dehydroksylacji pierwotnych KŻ (cholowy i chenodezoksycholowy) we wtórne (deoksycholowy i lithocholowy). Ułatwiają one przepływ żółci, trawienie tłuszczów i ich wchłanianie oraz wywierają hamujący wpływ na niektóre gatunki bakterii [5]. Proporcje pomiędzy rodzajami KŻ to jeden z podstawowych czynników różnicowania mikrobioty, a dysbioza zaburza równowagę pomiędzy nimi [6].

Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA)

Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (*short-chain fatty acids* – SCFA) są głównym produktem fermentacji polisacharydów; to kwasy: masłowy, propionowy i octowy, o proporcjach w zależności od wieku, diety, itd. (wytwarzane przez *Ruminococcaceae* i *Eubacterium*) [7]. Są one komunikatorami pomiędzy mikrobiotą a układem odpornościowym oddziałującymi poprzez sygnały z udziałem receptorów wolnych kwasów tłuszczowych (GPR). Kwas masłowy dostarcza energii komórkom nabłonka jelitowego (źródło 3–9% dodatkowej energii na dobę) [7]. Kwas masłowy poprzez inhibicję deacetylazy histonowej indukuje komórki

T-regulatorowe (Treg) o właściwościach immunosupresorowych [7]. Kwasy masłowy i propionowy działają przeciwzapalnie, zmniejszając wytwarzanie [7] jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF- κ B.

Mikrobiota jelitowa – wątroba: kontekst immunologiczny

Jeliowy system immunologiczny (*gut-associated lymphoid tissue* – GALT) składa się z samotnych grudek chłonnych, kępek Peyera oraz zlokalizowanych w ścianie jelita limfocytów T i B, a także komórek dendrytycznych i makrofagów z funkcją rozpoznawania i różnicowania drobnoustrojów komensalnych od chorobotwórczych. W warunkach fizjologicznych mikrobiota i GALT pozostają w harmonijnej równowadze. Jest on efektem odpowiedzi immunologicznej typu nieswoistego. Rozpoznaje struktury molekularne drobnoustrojów (*patogen-associated molecular pattern* – PAMP). Są wśród nich peptoglikany, lipopolisacharydy, fragmenty DNA, białka szoku termicznego i inne, rozpoznawane przez grupę wyspecjalizowanych receptorów PRRs (*pattern recognition receptors*). Najwięcej informacji mamy na temat TLR (*toll-like receptors*) i NOD2 (*nukleotide oligomerization domain*). W dnie krypt jelitowych (gdzie docierają potencjalne patogeny) zlokalizowane są TLR2 i TLR4. TLR mają zarówno komórki układu odpornościowego (makrofagi spojczynkowe i krążące, komórki dendrytyczne), jak i doń nienależące (gwiazdziste wątroby, hepatocyty, cholangiocyty [8]). Aktywne TLR wzbudzają komórki immunokompetentne, w tym limfocyty i makrofagi błony jelitowej oraz komórki Browicza-Kupffera z syntezą czynników prozapalnych (m.in. cytokiny IL-6, IL-11 [9]). Zapalenie indukuje komórki gwiazdziste z efektem wytwarzania kolagenu i rozwojem włóknienia [2].

GALT obejmuje także komórki B, przekształcane w plazmocyty produkujące immunoglobuliny. IgA i IgM pełnią funkcje ochronne względem ściany jelita [9]. Także komórki Paneta i kubkowe oraz enterocyty wytwarzają białka przeciwbakteryjne o znaczeniu dla składu i mikrobioty [9].

Alkoholowa choroba wątroby (ALD)

Przewlekłe nadużywanie alkoholu może prowadzić do stłuszczenia wątroby i, poprzez zapalenie wątroby, do nasilającego się włóknienia i marskości. Istot-

ną rolę przywiązuje się tu do zmian mikrobioty jelitowej, które wpływają na metabolizm osi jelito-wątroba [6,10,11].

Poza składem mikrobioty istotne są SIBO i TB. Wszystkie te zaburzenia są powiązane zaawansowaniem procesu patologicznego. W przypadku **alkoholowej choroby wątroby** (*alcoholic liver disease* – ALD) podkreśla się zmniejszenie zasiedlenia gatunku *Lactobacillus* [12] o właściwościach supresorowych względem bakterii z rodziny *Enterobacteriaceae* (np. *Salmonella*, *Shigella*). *Lactobacillus* wytwarza bakteriocyny (np. peroksydazę) blokujące wiązanie bakterii patogennych z błoną jelitową [12].

W syntetycznym skrócie, wykazywano, poza zmniejszeniem zasiedlenia przez *Lactobacillus*, zwiększenie udziału bakterii *Firmicutes* ze zmniejszeniem proporcji *Bacteroidetes* [12], a także *Enterococcus*, *Clostridium*, *Eubacterium eligens*, *Bifidobacterium* i *Akkermansia* i zwiększeniem obecności w mikrobiocie bakterii *Dorea*, *Blautia*, *Veilonella*, *Megasphaera* i *Klebsiella*. W kale osób z ALD stwierdzano zwiększone ilości *Candida sp.* [13].

Niedobór *Lactobacillus* zmniejsza ilość długołańcuchowych nasyconych kwasów tłuszczowych (SCFA i SLCFA) ochronnych dla błony jelitowej. W przebiegu ALD wzrasta wytwarzanie LPS [14], co zwiększa przepuszczalność bariery jelitowej i ułatwia przedostawanie się tej toksyny do wątroby. Podobnie działa etanol, rozszczelniając złącza zwarte błony jelitowej [15].

U myszy alkohol powiększa pulę KŻ z obniżeniem gęstości jelitowego receptora FXR (*farnesoid intestinal X receptor*) rozpoznającego KŻ, o właściwościach przeciwbakteryjnych i ochronnych dla błony jelitowej [16].

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (NAFLD)

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (*non-alcoholic fatty liver disease* – NAFLD) jest jedną z najczęstszych chorób wątroby. Ponieważ bardzo często współwystępuje ona z cukrzycą typu 2, nadciśnieniem tętniczym, zespołem metabolicznym i chorobami narządów układu naczyniowego i serca, ostatnio proponowano jej poszerzoną nazwę [17]: dysfunkcja metaboliczna związana z stłuszczeniową chorobą wątroby (*metabolic dysfunction-associated fatty liver disease* – MAFLD). Jej charakterystyczną zmianą patologiczną jest gromadzenie nadmiaru tłuszczu w wątrobie. Może to być stłuszczenie typu prostego lub skojarzone

z zapaleniem, z towarzyszącym włóknieniem o różnym stopniu: niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (*non-alcoholic steatohepatitis* – NASH); z czasem z możliwą marską przebudową wątroby. Jako ważny czynnik (obok diety bogatej w tłuszcze nasycone) rozwoju NAFLD uznaje się dysbiotyczne zaburzenia w mikrobiocie jelitowej (toksyczność endodoksyn). Ogólnie, dysbiozę w NAFLD charakteryzuje zwiększenie liczby *Bakteroidetes* i *Ruminococcus* ze zmniejszeniem liczebności rodzaju *Prevotella*. Szczegółowe opracowania [6,10-12] wskazują na duże różnice proporcjach w mikrobiocie z podkreśleniem zmniejszenia różnorodności flory bakteryjnej. Poza wymienionymi wyżej zwiększenie ilości dotyczy także *Proteobacteria* i *Actinobacteria*, a zmniejszenie *Firmicutes*.

U osób otyłych częściej zwiększona jest przepuszczalność bariery jelitowej, z endotoksemią i NASH [18], a nawet wykrywalnością [19] w wątrobie bakteryjnego DNA (*Proteobacteria*).

W NASH wykrywa się [20] etanol wytwarzany przez *Bacteroides fragilis*, *Escherichia*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Clostridium thermocellum*. Wpływ alkoholu egzogenego przedstawiono w akapicie dotyczącym ALD. Otwarte pozostaje pytanie, czy taki sam model jest istotny w warunkach fizjologicznych.

W stolcu otyłych osób wykrywa się zwiększone stężenia SCFA, co wskazuje na zależne od bakterii zwiększanie liczby kalorii z konsekwencją w postaci wzmoczonej lipogenezy [21].

Marskość wątroby (MW)

U chorych z MW skupiają się wszystkie, omówione częściowo wyżej, niekorzystne skutki dysbiozy [22]. Występują tutaj podobieństwa, lecz i różnice pomiędzy MW a ALD i NAFLD. Marskość wątroby, zwłaszcza niewyrównana, jest końcowym stadium zaawansowania patologii tego narządu, a zmiany w mikrobiocie pojawiają się już wcześniej [6,10,11]. W porównaniu ze składowymi w warunkach fizjologicznych jest to względne zwiększenie liczby *Enterobacteriaceae* z względnym zmniejszeniem *Lachnospiraceae* i *Ruminococcaceae* [12]. W MW będącej rezultatem NASH rejestruje się (wg Park [12]) zwiększenie *Veillonella parvula*, *Veillonella atypica*, *Ruminococcus gravus*, *Clostridium boltoniae* i *Acidaminococcus* spp. z jednoczesnym zmniejszeniem ilości *Eubacterium eligens*, *Eubacterium rectale* i *Faecalibacterium prausnitzii*. Ta ostatnia oraz *Veillonella parvula* są uważane za mar-

kery różnicujące MW od NAFLD [23]. W przebiegu MW dochodzi do zmniejszania się puli bakterii o korzystnym oddziaływaniu na strukturę mikrobioty. W dobrze udokumentowanej pracy [23] wykazano u pacjentów z MW po ostrym *hepatitis B* zmiany w mikrobiocie w zależności od fazy choroby.

Dysbioza w MW powstaje [6,11,12] w związku ze zmniejszeniem kinetyki jelita cienkiego, zaburzeniami metabolizmu KŻ, SIBO, upośledzeniem wydzielania ochronnej warstwy śluzu oraz niewydolnością kontroli immunologicznej. Dochodzi też do uszkodzenia błony jelitowej i translokacji bakterii – głównej przyczyny samoistnego bakteryjnego zapalenia otrzewnej i encefalopatii wątrobowej, szczególnie u pacjentów z *ascites* [24,25]. Toksyczne związki (endotoksyny, amoniak) odpowiedzialne za te stany wytwarzają przede wszystkim *Escherichia*, *Klebsiella* i *Proteus* [4,5].

Niewyrównana MW ma liczne konsekwencje, dotyczące w praktyce wielu układów i narządów; poza *ascites* jako rezultatem nadciśnienia wrotnego, są to encefalopatia, żylaki przełyku i żołądka, zaburzenia krzepnięcia krwi i inne.

Choroby wątroby o podłożu autoimmunologicznym grożące rozwojem MW są tematem nielicznych prac na temat dysbiozy w ich przebiegu. W autoimmunologicznym zapaleniu wątroby stwierdzono korelację pomiędzy zwiększoną pulą *Veillonella dispar* a zmniejszoną *Veillonella dispar* i *Bifidobacterium* [26]. W pierwotnej żółciowej MW występują zaburzenia metabolizmu KŻ i zmniejszenie zróżnicowania składu mikrobioty, a u chorych z pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych znajdowano cechy mimikry molekularnej pomiędzy antygenami bakteryjnymi a komórkami dróg żółciowych [11].

PODSUMOWANIE

Drobnoustroje tworzące mikrobiotę jelitową to bardzo złożony układ o strukturze zależnej w stanie fizjologicznym od licznych czynników (wiek, dieta). Jest utrzymywana w stanie homeostazy dzięki harmonijnej, dynamicznej regulacji zależnej od licznych regulatorów. Są one pochodzenia ustrojowego (anatomiczna i histologiczna struktura jelita i wątroby, system odpornościowy z dominantą odpowiedzi typu wrodzonego, czy produkty metabolizmu [np. kwasy żółciowe]). Dysbioza jako stan powodowany zmianami jakościowymi i ilościowymi we florze jelitowej jest podstawową składową osi jelitowo-wątrobowej,

której właściwe funkcjonowanie ulega niekorzystnej przemianie, jeżeli powstają warunki do naruszenia bariery jelitowej i przenikania bakterii i ich metabolitów z krążeniem wrotnym do wątroby. Na skutek tego zakłócenia dochodzi do aktywacji efektorów odpowiedzi immunologicznej z nadmiarem wytwarzanych cytokin prozapalnych i indukcji fibrogenezy skutkującej możliwością marskiej przebudowy wątroby.

Dysbioza, o różnej, heterogennej strukturze, ma bardzo podobne ogólne cechy, niezależnie od jej etiologii. Obecnie uważa się, że w patogenezie różnych chorób, od zwyrodnieniowych (NAFLD), poprzez powodowane substancjami hepatotoksycznymi (ALD) po rzadsze choroby wątroby (o podłożu autoimmunologicznym) zmiany dysbiotyczne są jednym z najważniejszych elementów kształtujących obraz tych chorób.

KONFLIKT INTERESÓW

Autor nie zgłasza konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Heczko PB. Flora fizjologiczna i jej rola w obronie przed zakażeniem, w: *Mikrobiologia lekarska*, red. Heczko P.B. i wsp., PZWL, Warszawa, 2014, str. 9.
- Neish AS. Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology* 2009;136: 65-80.
- Pande C, Kumar A. Small intestinal bacterial over-growth in cirrhosis is related to the severity of liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 1273-1281.
- Fukui H. Gut-liver axis in liver cirrhosis: How to manage leaky gut and endotoxemia. *World J Hepatol* 2015; 7: 425-442.
- Ridlon JM, Kang D, Hylemon, PB, Bajaj JS. Gut microbiota, cirrhosis, and alcohol regulate bile acid metabolism in the gut. *Dig Dis* 2015; 33: 338-345.
- Khan A, Ding Z, Ishaq M et al. Understanding the effects of gut microbiota dysbiosis on nonalcoholic fatty liver disease and the possible probiotics role: recent updates. *Int J Biol Sci* 2021; 17: 818-83.
- Ohira H, Tsutsui W, Fujioka Y. Are short chain fatty acids in gut microbiota defensive players for inflammation and atherosclerosis? *J Atheroscler Thromb* 2017; 24: 660-672.
- Seo YS, Shah VH. The role of gut-liver axis in the pathogenesis of liver cirrhosis and portal hypertension. *Clin Mol Hepatol*. 2012; 18: 337-346.
- Hendrikx T, Schnabl B. Antimicrobial proteins: intestinal guards to protect against liver disease. *J Gastroenterol* 2019; 54: 209-217.
- Fukui H. *Diseases* 2019; 7: 1-69, <https://doi.org/10.3390/diseases7040058>.
- Wang R, Tang R, Li B et al. Gut microbiome, liver immunology, and liver diseases. *Cell Mol Immunol* 2021; 18: 4-17.
- Park J-W, Sung EK, Lee NY et al. Role of microbiota-derived metabolites in alcoholic and non-alcoholic fatty liver diseases. *Int J Med Sci* 2021; 23: 426, doi:10.3390/ijms23010426.
- Lang S, Yi D, Jinyuan L et al. Intestinal fungal dysbiosis and systemic immune response to fungi in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2020; 71: 522-538.
- Hritz I, Mandrekar P, Velayudham A et al. The critical role of toll-like receptor TLR 4 in alcoholic liver disease is independent of the common TLR adapter MyD88. *Hepatology* 2008; 48: 1224-1231.
- Szabo G. Gut-liver axis in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 2015; 148: 30-36.
- Fang S, Suh JM, Reilly SM et al. Intestinal FXR agonism promotes adipose tissue browning and reduces obesity and insulin resistance. *Nat Med* 2015; 21: 159-165.
- Eslam M, Sanyal AJ, Gmorge J. International Consensus, MAFLD: A Consensus-driven proposed nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2020; 158: 1999-2014, e19912020; 69:569-577.
- Imajo K, Fujina K, Yoneda M et al. Hyperresponsivity to low-dose endotoxin during progression to nonalcoholic steatohepatitis is regulated by leptin-mediated signaling. *Cell Metab* 2012; 16: 44-45.
- Zhu L, Baker SS, Gill C. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology* 2013; 57: 601-609.
- Chen J, Thomsen M, Vitetta L. Interaction of gut microbiota with dysregulation of bile acids in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease and potential therapeutic implications of probiotics. *J Cell Biochem* 2019; 120: 2713-2720.
- Schwartz A, Taras D, Schafer K, et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity* 2010; 18: 190-195.
- Oh TG, Kim SM, Caussy P, et al. Universal gut-microbiome-derived signature predicts cirrhosis. *Cell Metab* 2020; 32: 878-888.
- Shu W, Shanjian C, Jiinpia O, et al. Gut microbiota dysbiosis in patients with hepatitis B virus. *Ann Hepatol* 2022; doi: 10.1016/j.aohep.2022.100676.
- Zhang Y, Feng Y, Cao B, Tian Q. The effect of small intestinal bacterial overgrowth on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Arch Med Sci* 2016; 12: 592-596.
- Bauer TM, Steinbrückner B, Brinkmann FE, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis: prevalence and relation with spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2962-2967.
- Wei Y, Li Y, Yan L. Alterations of gut microbiome in autoimmune hepatitis. *Gut* 2020; 69: 569-577.

PRACA POGLĄDOWA

Choroby wątroby związane z ciążą

Pregnancy related liver diseases

Marta Rorat

Katedra Medycyny Sądowej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

ADRES DO KORESPONDENCJI: dr n. med., mgr prawa Marta Rorat marta.rorat@umw.edu.pl

STRESZCZENIE

Nieprawidłowe wyniki badań wątrobowych stwierdza się u około 3–5% kobiet w ciąży. Specyficzne dla ciąży zaburzenia czynności wątroby są głównymi przyczynami nieprawidłowych wyników testów wątrobowych u ciężarnych. W tej grupie w połowie przypadków rozpoznaje się preeklampsję. Za wyjątkiem niepowściągliwych wymiotów (*hyperemesis gravidarum* – HG) objawy tych schorzeń pojawiają się po 20 tygodniu ciąży, a ostre stłuszczenie wątroby po 28 tygodniu ciąży. Głównymi czynnikami, które determinują rokowanie, są: rodzaj choroby wątroby, stopień upośledzenia funkcji wątroby, dynamika rozwoju choroby, choroby towarzyszące, występujące powikłania i czas trwania ciąży w chwili ustalenia rozpoznania choroby wątroby. Ostre ciążowe stłuszczenie wątroby (*acute fatty liver of pregnancy* – AFLP) i zespół HELLP (*hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets* – HELLP [syndrome]): hemoliza, podwyższona aktywność enzymów wątrobowych i małopłytkowość zaliczane są do nagłych stanów położniczych i wymagają pilnej, wielospecjalistycznej opieki. Kobiety z podejrzeniem chorób wątroby związanych z ciążą wymagają odpowiedniej diagnostyki różnicowej, z uwzględnieniem zakażeń wirusami hepatotropowymi. Badanie USG jamy brzusznej jest bezpieczne i powinno być wykonywane w każdym przypadku. Należy pamiętać o możliwości współwystępowania dwóch chorób związanych z ciążą, jak i ich nakładania się z innymi ostrymi lub przewlekłymi chorobami wątroby. Brak jest leczenia przyczynowego. W przypadku cholestazy wątrobowej zaleca się przyjmowanie kwasu ursodeoksycholowego, w nadciśnieniu tętniczym labetalol, metyldopę, nifedypinę i hydralazynę. Poza przypadkami HG kluczowym postępowaniem jest właściwa kwalifikacja do wcześniejszego zakończenia ciąży. Ma to szczególne znaczenie dla ryzyka powikłań i zgonu matki oraz dziecka. Rozpoznanie AFLP jest wskazaniem do natychmiastowego rozwiązania ciąży, a choroba obarczona jest wysoką śmiertelnością.

SŁOWA KLUCZOWE: śmiertelność okołoporodowa, niewydolność wątroby, ciąża, zapalenie wątroby

ABSTRACT

Abnormal liver test results are found in approximately 3–5% of pregnant women. Pregnancy-specific liver dysfunction is the main cause of abnormal liver test results in pregnant women. In this group, preeclampsia is diagnosed in half of the cases. Except for excessive vomiting (*hyperemesis gravidarum* – HG), symptoms of these disorders appear after the 20th week of pregnancy and acute fatty liver after the 28th week of pregnancy. The main factors that determine prognosis are the type of liver disease, the degree of impairment of liver function, the dynamics of disease progression, concomitant diseases, complications and the duration of pregnancy at the time the diagnosis of liver disease is established. Acute fatty liver of pregnancy (AFLP) and HELLP syndrome (haemolysis, elevated liver enzymes and low platelets): haemolysis, elevated liver enzymes and thrombocytopenia are classified as obstetric emergencies and require urgent multispecialty care. Women with suspected pregnancy-related liver disease require appropriate differential diagnosis, including hepatotropic viral infections. Abdominal ultrasound is safe and should be performed in all cases. It is crucial to consider the possibility of co-occurrence of two pregnancy-related diseases, as well as their overlap with other acute or chronic liver diseases. There is no causal treatment. For hepatic cholestasis ursodeoxycholic acid is recommended, for hypertension labetalol, methyldopa, nifedipine and hydralazine. In addition to HG cases, appropriate qualification for earlier termination of pregnancy is the key point. This is crucial for the risk of complications and maternal and child death. A diagnosis of AFLP is an indication for immediate termination of pregnancy and the disease has a high mortality rate.

KEY WORDS: perinatal mortality, liver failure, pregnancy, hepatitis



WPROWADZENIE

Nieprawidłowe wyniki oznaczeń enzymów wątrobowych stwierdza się u 3–5% kobiet w ciąży. Normy większości testów podczas ciąży pozostają bez zmian: aminotransferazy alaninowej (ALT) i asparaginianowej (AST), γ -glutamylotranspeptydazy (GGTP), bilirubiny, protrombiny. Wyjątek stanowią produkowane przez łożysko fosfataza alkaliczna (w III trymestrze norma sięga 418 IU/l) i α -fetoproteina, których poziomy w ciąży wzrastają, oraz hemoglobina i albumina (28–37 g/l), których stężenia zmniejszają się w wyniku hemodylucji [1,2]. W czasie ciąży pojemność minutowa serca jest zwiększona o 40–45%, a objętość krążącego osocza – o 30%, wzrasta przepływ krwi przez nerki, macicę i skórę, zmniejsza się obwodowy opór naczyniowy [3,4]. Pomimo że przepływ krwi w wątrobie pozostaje niezmienny, w czasie ciąży zmniejsza się procent rzutu serca do wątroby, co może zaburzać klirens substancji wymagających intensywnego metabolizmu wątrobowego [3]. Zmiany hormonalne skutkujące hiperestrogenizmem sprawiają, że do 60–70% ciężarnych ma pajączki naczyniowe i rumień dłoniowy. Niewielkie, nieznaczące klinicznie żyłaki przełyku mogą wystąpić u nawet 50% ciężarnych pod koniec II i w III trymestrze w wyniku ucisku na żyłę główną dolną przez powiększającą się macicę i zmniejszenie powrotu żylnego [2]. Ponadto zmniejsza się mobilność pęcherzyka żółciowego, dochodzi do fizjologicznego wzrostu stężenia i zmiany składu kwasów żółciowych [4,5].

Różnorodność schorzeń wątroby oraz ich potencjalny wpływ na przebieg ciąży sprawiają, że decyzje kliniczne nie zawsze są oczywiste, co więcej, muszą uwzględniać interes dwóch bytów. Ogólne zasady postępowania są takie jak u pozostałych pacjentek, należy zebrać dokładny wywiad odnośnie występujących objawów, przeszłości chorobowej, zachorowań w rodzinie, wywiad dotyczący poprzednich ciąż, stosowania leków lub innych potencjalnie niebezpiecznych substancji, wyjazdów zagranicznych, kontaktu z osobami chorymi czy też przeprowadzonej dotychczas diagnostyki. Następnie, w zależności wyników badania podmiotowego, przedmiotowego i wstępnych wyników badań laboratoryjnych, diagnostykę powinno się stopniowo poszerzać. Już na wstępnym etapie należy wykluczyć najczęściej występujące zakażenia wirusami hepatotropowymi [6,7]. Choroby wątroby w kobiet w ciąży można podzielić na 3 grupy [6]:

- swoiste dla ciąży choroby wątroby (najczęstsza przyczyna) – będące przedmiotem niniejszej publikacji,

- choroby wątroby, do których wystąpienia doszło w czasie ciąży,
- przewlekłe choroby wątroby, do wystąpienia których doszło przed ciążą.

Stwierdzenie nieprawidłowych wyników badań wątrobowych obliguje nie tylko do standardowej diagnostyki w kierunku najczęściej występujących schorzeń tego narządu, ale w pierwszej kolejności do wykluczenia stanowiących zagrożenie dla zdrowia i życia matki oraz płodu stanów bezpośrednio związanych z ciążą. Szybko wdrożone odpowiednie leczenie istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań i śmierci (tab. 1).

NIPOWŚCIĄGLIWE WYMIOTY CIĘŻARNYCH

Niepowściągliwe wymioty ciężarnych (*hyperemesis gravidarum* – HG) dotyczą 0,3–2,0% ciąż i są definiowane jako uporczywe wymioty skutkujące co najmniej 5% utratą wyjściowej (sprzed okresu ciąży) masy ciała, odwodnieniem i kwasicą [8]. Objawiają się ponadto nadmiernym ślinieniem, nudnościami, hipotonią ortostatyczną, tachykardią, zaburzeniami elektrolitowymi, refluksem [6]. Obok zaburzeń wodno-elektrolitowych wśród powikłań wymienia się również ostre uszkodzenie nerek, zaburzenia funkcji wątroby, odmę śródpiersia, pęknięcie przełyku, encefalopatię Wernickiego (jako konsekwencję niedoboru witaminy B₁), a także zaburzenia emocjonalne, poznawcze i behawioralne [9]. Stan ten stanowi najczęstszą przyczynę hospitalizacji w pierwszym trymestrze ciąży, jednak bardzo rzadko jest przyczyną śmierci [9]. Początek objawów może mieć miejsce już w 4 tygodniu ciąży, zwykle ustępują do 18–20 tygodnia ciąży [6,8]. Do czynników ryzyka zalicza się otyłość, cukrzycę (występującą przed ciążą), zaburzenia psychiczne, chorobę trofoblastyczną, ciążę mnogą, wywiad rodzinny w kierunku niepowściągliwych wymiotów, HG w poprzedniej ciąży oraz wady wrodzone płodu (np. trisomia 21, obrzęk płodu) [6,8,9]. Schorzenie ma złożone podstawy patofizjologiczne, główną rolę przypisuje się hormonom, takim jak ludzka gonadotropina kosmówkowa (*human chorionic gonadotrophin* – HCG), progesteron, estrogen i prolaktyna, zwraca się również uwagę na wpływ różnych czynników genetycznych, zaburzeń funkcji łożyska i przewodu pokarmowego.

Niepowściągliwe wymioty mogą wpływać niekorzystnie na rozwój płodu. W tej grupie obserwuje się częstsze występowanie niskiej urodzeniowej masy cia-



TABELA 1. Cechy charakterystyczne i wyniki badań laboratoryjnych w chorobach wątroby związanych z ciążą

	Częstość występowania	Czas wystąpienia	Objawy	Wyniki badań	Postępowanie
HG	0,3–2,0%	Do 20 tyg. ciąży	Nudności, wymioty, odwodnienie, utrata masy ciała, ślinotok, hipotonia, tachykardia, zaburzenia funkcji nerek	Bilirubina ↔ Kw. żółciowe ↔ ALT ↑	Nawadnianie, leczenie przeciwwymiotne, suplementacja witamin z gr. B
ICP	0,5–1,8%	II/III i III trymestr	Świąd skóry, żółtaczka	Bilirubina ↑ Kw. żółciowe ↑ ALT ↑	Kwas ursodeoksycholowy, poród po 37 tygodniu ciąży
Preeklampsja	2–8%	Po 20 tyg. ciąży	Bóle głowy i brzucha, obrzęki obwodowe, zaburzenia widzenia, nudności, wymioty, skąpomocz; nadciśnienie tętnicze, białkomocz	Bilirubina ↔ Kw. żółciowe ↔ ALT ↑	Leczenie nadciśnienia, poród po 36 tygodniu ciąży, leczenie niewydolności narządowych
HELLP	0,2–0,6%	Po 22 tyg. ciąży	Bóle głowy i brzucha, obrzęki obwodowe, zaburzenia widzenia, nudności, wymioty, skąpomocz, skaza krwotoczna, nadciśnienie tętnicze, białkomocz, hemoliza	Bilirubina ↑ Kw. żółciowe ↔ ALT ↑	Leczenie nadciśnienia, kortykosteroidy w celu przyspieszenia dojrzwania płuc płodu, poród po 34 tygodniu ciąży, leczenie niewydolności narządowych
AFLP	0,01%	28–40 tydz. ciąży	Wymioty, ból brzucha, zmęczenie, polidypsja/poliuria, encefalopatia, żółtaczka	Bilirubina ↑↑ Kw. żółciowe ↔ ALT ↑↑	Jak najszybsza indukcja porodu, leczenie niewydolności narządowych
*HG – niepowściągliwe wymioty ciężarnych; ICP – wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych; kw. żółciowe – kwasy żółciowe; HELLP – zespół HELLP; AFLP – ostre stłuszczenie wątroby					

ła, hipotrofii płodu, przedwczesnego urodzenia, gorszą punktację APGAR w 5 minucie życia, a nawet zgony płodów [7,9]. Dla oceny stopnia nasilenia nudności i wymiotów, a tym samym ryzyka wystąpienia HG, można posłużyć się prostą skalą PUQE (Pregnancy-Unique Quantification of Emesis And Nausea) [10], która opiera się na odpowiedzi na 3 pytania. Nasilenie objawów oceniane jest w skali punktowej od 1 do 5 (≥ 13 punktów – objawy nasilone):

1. Jak długo odczuwałaś mdłości?
2. Ile razy wymiotowałaś?
3. Jak często miałaś odruchy wymiotne, po których nie zwymiotowałaś?

Jak wynika z danych z piśmiennictwa, u około 50% pacjentek z HG wymagających hospitalizacji stwierdza się nieprawidłowe wyniki badań wątrobowych, zazwyczaj łagodny wzrost aktywności aminotransferaz (zwykle do 2–5×górną granicę normy [GGN], choć raportowano przypadki do 20×GGN), rzadziej wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej (do 2×GGN) czy łagodną hiperbilirubinemię do 4 mg/dl (zarówno pośrednią, jak i bezpośrednią). Zaburzenia funkcji

syntetyzujących wątroby należą do rzadkości. U około 60% stwierdza się nadczynność tarczycy. Może wzrastać także aktywność amylazy i lipazy (do 5× norma). Nasilenie nudności i wymiotów u kobiet z zajęciem wątroby koreluje ze stopniem nasilenia aktywności enzymów wątrobowych [2,6,7].

Rozpoznanie ustala się na podstawie obrazu klinicznego i poprzez wykluczenie innych przyczyn. Leczenie jest objawowe. W pierwszej kolejności wdraża się postępowanie nefarmakologiczne – dietę: częste przyjmowanie niewielkich posiłków, ograniczenie stosowania przypraw, podaży tłuszczów i węglowodanów na rzecz białka, spożywanie imbiru, częste picie chłodnych płynów w mniejszych ilościach, pomiędzy posiłkami [9]. W przypadkach nasilonych objawów wskazane jest nawadnianie dożylnie i profilaktyka przeciwzakrzepowa. W sytuacji konieczności wdrożenia leków przeciwwymiotnych w pierwszej kolejności zaleca się preparaty antyhistaminowe, antagonistów receptora H1 pierwszej generacji: difenhydraminę, dimenhydrinat, doksylinę (z pirydoksyną lub bez niej). Stosuje się także metoklopramid, domperidon,

prochlorperazynę, chlorpromazynę, a w opornych przypadkach ondansetron. Dodatkowo zalecana jest suplementacja tiaminy jako prewencja encefalopatii Wernickiego [6,9].

WEWNĄTRZWĄTROBOWA CHOLESTAZA CIĘŻARNYCH

Wewnątrzwątrobową cholestazę ciężarnych (*intrahepatic cholestasis of pregnancy* – ICP) jest odwracalną chorobą wątroby, o zwykle łagodnym przebiegu, która typowo (u 65% chorych) ujawnia się w III trymestrze ciąży i szybko, w ciągu kilku dni do 6 tygodni, ustępuje po porodzie [5,6]. Szacuje się, że problem ten dotyczy 17% kobiet z nieprawidłowymi wynikami testów wątrobowych w ciąży [2]. Silny świąd skóry charakterystyczny dla tej choroby pojawia się nagle, często początkowo na dłoniach i stopach, nie towarzyszą mu pierwotne zmiany skórne. Na dalszym etapie rozwoju ICP świąd może obejmować całą skórę, a intensywne drapanie może skutkować powstaniem przeczosów. Pojawiają się także odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych [5]. Do charakterystycznych nieprawidłowości należą wzrost stężenia kwasów żółciowych i aktywności enzymów wątrobowych, zarówno nekrotycznych, jak i cholestazycznych. Normalizacja enzymów wątrobowych zachodzi w ciągu kilku tygodni po porodzie. Jeśli wyniki badań czynności wątroby są wciąż nieprawidłowe 6 tygodni po porodzie, należy wziąć pod uwagę inne niż ciąża przyczyny dysfunkcji wątroby [2,5,6].

Częstość występowania ICP jest zróżnicowana pod względem geograficznym i etnicznym, waha się od 0,5% do 1,8% ciąż w Europie, najwyższa jest w niektórych krajach Ameryki Południowej (do 27,6%) i Skandynawii. Przyczyna choroby nie jest jednoczynnikowa. Wskazuje się na czynniki genetyczne, hormonalne i środowiskowe [2,5,11]. Choroba częściej występuje u wieloródek, w ciążach mnogich, u kobiet w wieku >35 r.ż., z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C, niedoborem witaminy D₃, w przypadku gdy zastosowano techniki wspomagania rozrodu, u kobiet z wywiadem cholestazy wtórnej po antykoncepcji doustnej. Nawroty w kolejnych ciążach są częste, do nawet 70%. W grupie chorych z ICP częściej stwierdza się dyslipidemię, cukrzycę ciążową, makrosomię płodu i stan przedrzucawkowy, a w dalszej perspektywie istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia chorób wątroby i dróg żółciowych (np. kamica żółciowa, zapalenie dróg żółciowych, nowotwory wątroby i dróg żółcio-

wych), chorób sercowo-naczyniowych i immunologicznych, takich jak niedoczynność tarczycy, cukrzyca czy choroba Leśniowskiego-Crohna [2,5].

U kobiet z ICP dominującym kwasem żółciowym jest kwas cholowy (*cholic acid* – CA), ze względnym zmniejszeniem proporcji do kwasu chenodeoksycholowego (*chenodeoxycholic acid* – CDCA). W prawidłowej ciąży oba kwasy są na zbliżonym poziomie, lub CDCA występuje w nieco wyższym stężeniu [12]. Dochodzi także do zmian jakościowych – przesunięcia w kierunku kwasów żółciowych skoniugowanych z tauryną, a tym samym zmniejszenia stosunku glicyna-tauryna. Jednocześnie rozwija się gradient stężenia kwasów żółciowych u płodu i matki [5].

Niewątpliwie w patogenezie choroby rolę odgrywają molekularne czynniki genetyczne wpływające na działanie receptora i transportery kwasów żółciowych. Wykazano między innymi, że w przebiegu choroby dochodzi do zmniejszenia funkcji dwóch ważnych białek transportowych MDR3 (przeźbłonowy transporter fosfolipidów do żółci) i BSEP (pompa eksportu soli kwasów żółciowych, transporter kwasów żółciowych). Zmiany genetyczne stwierdza się w około 10–15% przypadków ICP, mogą wiązać się z heterozygotycznymi lub homozygotycznymi mutacjami zlokalizowanymi w różnych pozycjach genów. Podkreśla się zmienność genotypów, odmienną penetrację, jak i wpływ czynników środowiskowych [5]. Floreani i wsp. w grupie 12 kobiet, wykorzystując technikę mikromacierzy, wykazali związek genów zaangażowanych w patofizjologię świądu (GABRA2), metabolizm lipidów i tworzenie żółci (PLTP) oraz syntezę białek transportu i cytoszkieletu (KIFC3). Wskazali, że różna ekspresja genów może się przyczyniać do złożonej patogenezy ICP, odmiennego nasilenia choroby i powikłań płodowych [13].

Objawy wewnątrzwątrobowej cholestazy ciężarnych ujawniają się w III trymestrze lub na przełomie II i III trymestru, gdy osiągane są najwyższe stężenia metabolitów estrogeny i progesteronu, co u kobiet predysponowanych genetycznie dodatkowo zwiększa ekspresję zaburzenia. Podobnie, jeśli już wyjściowo występuje podwyższone stężenie kwasów żółciowych [5].

Chorobę rozpoznaje się na podstawie charakterystycznego obrazu klinicznego oraz poprzez wykluczenie innych chorób skóry i wątroby, w tym wirusowych zapaleń wątroby (A, B, C, E), chorób autoimmunizacyjnych (pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, pierwotne zapalenie dróg żółciowych), toksycznego uszkodzenia wątroby, rodzinnych zespołów

cholestazy (w tym postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej), żółtaczki zaporowej, ostrego stłuszczenia wątroby w przebiegu ciąży, zespołu HELLP [5]. W praktyce klinicznej kwasy żółciowe uznawane są za najbardziej czuły marker choroby a ich stężenie koreluje z ryzykiem przedwczesnego porodu, zgonu płodu i zanieczyszczenia smółką wód płodowych [14]. Stężenie kwasów żółciowych należy oznaczać na czczo, ponieważ pokarm je zwiększa; za normę przyjęto stężenie poniżej 11 $\mu\text{mol/l}$ (należy uwzględnić jednak normy podawane przez laboratorium) [5]. Aktywność enzymów wątrobowych wzrasta u 20–60% pacjentek, zwykle 2–10-krotnie (choć odnotowuje się przypadki >1000 IU/l), z przewagą ALT. ALT wykazuje istotną, choć słabszą niż kwasy żółciowe, dodatnią korelację z porodem przedwczesnym, ale nie z innymi powikłaniami [7,14]. Hiperbilirubemia występuje u 10–20% [5]. Zaburzenia wchłaniania tłuszczów mogą być przyczyną niedoboru witamin rozpuszczalnych w tłuszczach [7]. W przypadku niedoboru witaminy K może dojść do wydłużenia czasu częściowej trombotoplastyny (*partial thromboplastin time* – PTT) [5]. Przy podejrzeniu ICP wskazane jest przeprowadzenie badań serologicznych w kierunku zakażeń wirusami hepatotropowymi oraz przeciwciał antymitochondrialnych (*anti-mitochondrial antibodies* – AMA) i przeciwciał przeciw mięśniom gładkim (*anti-smooth muscle antibody* – ASMA). Zaleca się także wykonanie USG jamy brzusznej, aby w pierwszej kolejności wykluczyć kamice żółciową [2] – typowo choroba nie daje zmian w obrazie ultrasonograficznym wątroby, chyba że nakłada się na inną patologię. USG jest również zalecane, jeśli objawy nie ustępują po 4–6 tygodniach od porodu [5].

Bardzo czułym i swoistym markerem w diagnostyce ICP, choć niedostępnym w rutynowej praktyce klinicznej, wydaje się oznaczenie aktywności autotaksyny (*autotaxin* – ATX). Jest to enzym o aktywności lizofosfolipazy D, wytwarzający kwas lizofosfatydowy (*lysophosphatidic acid* – LPA) z lizofosfatydylocholiną, niezbędny w procesie angiogenezy i rozwoju neuronów. Kwas lizofosfatydowy jest bioaktywnym fosfolipidem o szerokim działaniu w wielu typach komórek, uczestniczącym między innymi w funkcjonowaniu komórek nerwowych, reorganizacji cytoszkieletu i migracji komórek, produkcji cytokin czy aktywacji płytek krwi. Kremer i wsp. wykazali, że ATX i LPA odgrywają kluczową rolę w świadcze towarzyszącym cholestazie ciążowej. Ich poziomy były istotnie podwyższone u kobiet ze świadem i korelowały z jego nasileniem,

czego nie stwierdzono w odniesieniu do stężenia soli żółciowych, histaminy, tryptazy czy substancji P [15]. W kolejnym badaniu wykazano, że u ciężarnych chorych na ICP, ATX osiąga znacznie wyższe poziomy w porównaniu z innymi stanami z towarzyszącym świadem, jak i innymi chorobami wątroby związanymi z ciążą [16].

W zależności od stężenia kwasów żółciowych w przebiegu ICP wzrasta ryzyko przedwczesnego porodu (samoistnego i jatrogennego), zanieczyszczenia smółką płynu owodniowego (w tym zespołu aspiracji smółki), zespołu niewydolności oddechowej, a w konsekwencji konieczności intensywnej terapii noworodka a nawet jego zgonu (1,5%). Powikłania te mogą dotyczyć nawet 25% noworodków matek z ICP. Ryzyko dla płodu zależy od stężenia kwasów żółciowych kumulujących się w kompartmentie płodowym, wzrasta wraz z wiekiem ciążowym [5]. Di Mascio i wsp. na podstawie analizy 6 artykułów, w sumie 1289 ciąż pojedynczych, ustalili, że stężenie kwasów żółciowych ≥ 100 $\mu\text{mol/l}$ wiązało się z 6,8% ryzykiem okołoporodowej śmierci noworodka, podczas gdy przy stężeniu <100 $\mu\text{mol/l}$ wynosiło 0,3%. Wraz ze wzrostem stężenia kwasów żółciowych wzrastała częstość występowania smółki w płynie owodniowym (od 10,8% w grupie <40 $\mu\text{mol/l}$, przez 21,6% przy stężeniu 40–99 $\mu\text{mol/l}$, do 35,8% przy stężeniu ≥ 100 $\mu\text{mol/l}$) oraz porodów przedwczesnych. Stąd też konkluzja autorów o rozważeniu późnego porodu przedwczesnego (około 35–36 tydzień ciąży [*hebdomas graviditatis* – Hbd]) u kobiet z wysokim stężeniem (≥ 100 $\mu\text{mol/l}$) [17]. Z kolei największa systematyczna analiza publikacji przygotowana przez Ovadia i wsp., obejmująca 5557 kobiet z ICP, wykazała istotne zwiększenie ryzyka martwego urodzenia (0,91% vs. 0,32% w grupie kontrolnej kobiet zdrowych). W przypadku ciąż pojedynczych, gdy u matki stężenie kwasów żółciowych wynosiło <40 $\mu\text{mol/l}$, do zgonu doszło u 0,13%, w przedziale 40–99 $\mu\text{mol/l}$ – u 0,28 (ryzyko populacyjne), ale przy ≥ 100 $\mu\text{mol/l}$ ryzyko rosło do 3,44% [18].

Podstawowym celem leczenia ICP jest złagodzenie objawów, zmniejszenie stężenia kwasów żółciowych i zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań okołoporodowych. Lekiem z wyboru jest kwas ursodeoksycholowy (*ursodeoxycholic acid* – UDCA) w dawce 10–15 mg/kg na dobę (min. 500 mg, maks. 2 g) [5–7]. Lek jest naturalnym hydrofilnym kwasem żółciowym i wykazuje działanie cytoprotekcyjne w stosunku do hepatocytów i cholangiocytów. Zastępuje endogenne cytotoksyczne kwasy żółciowe, przez indukcję ekspre-

sji transporterów na poziomie transkrypcyjnym i po-transkrypcyjnym zwiększa wydzielanie żółci, działa przeciwzapalnie i immunomodulująco. Lek jest bezpieczny i dobrze tolerowany [6]. Metaanaliza obejmująca 9 badań z randomizacją (w tym 3 z podwójnie ślełą próbą), w sumie 454 pacjentki, u których porównywano UDCA z działaniem innych leków (cholestyraminy, deksametazonu, S-adenozylometioniny), placebo oraz z wynikami uzyskanymi w grupie kontrolnej bez specyficznego leczenia, wykazała skuteczność UDCA w łagodzeniu świądu, spadku aktywności ALT i stężenia kwasów żółciowych. Wątpliwy pozostaje jednak wpływ UDCA na powikłania matczy-no-łożowe [11].

Istotnym elementem terapii jest decyzja o zakończeniu ciąży. Według niemieckich zaleceń należy rozważyć zakończenie ciąży pomiędzy tygodniem 34 + 0 a 36 + 6, jeśli pomimo leczenia utrzymuje się podwyższona aktywność enzymów wątrobowych, a stężenie kwasów żółciowych przekracza 100 $\mu\text{mol/l}$. W pozostałych przypadkach powinno się rozważyć zakończenie ciąży w tygodniu 37 + 0 (silna rekomendacja w 38 + 0) [19]. Z kolei American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) rekomenduje, aby do urodzenia dziecka doprowadzić w 37 tygodniu ciąży, jako że zgony wewnątrzmaciczne przed 37 tygodniem ciąży zdarzają się wyjątkowo rzadko [7]. Według polskich rekomendacji zaleca się ukończenie ciąży w zależności od stężenia kwasów żółciowych [20]:

- po 34 tygodniu – $\geq 100 \text{ mmol/l}$,
- po 36 tygodniu – 40–99 mmol/l ,
- po 38 tygodniu – 10–39 mmol/l .

Do czasu zakończenia ciąży, oprócz standardowego monitorowania dobrostanu płodu, należy kontrolować aktywność enzymów wątrobowych oraz stężenie kwasów żółciowych. W przypadku utrzymywania się świądu skóry częstość powtarzania badań laboratoryjnych zależy od wyników wyjściowych. Jeśli wyniki są w granicach normy, należy je powtarzać co 2–3 tygodnie, jeśli utrzymuje się wyłącznie podwyższona aktywność enzymów wątrobowych – co 2 tygodnie (a jeśli również kwasów żółciowych – co tydzień, a nawet 2 razy w tygodniu, gdy stężenie przekracza 100 $\mu\text{mol/l}$) [5].

RZUCAWKA I STAN PRZEDRZUCAWKOWY

Stan przedrzucawkowy (preeklampsja) to wystąpienie nadciśnienia tętniczego (ciśnienie skurczowe

$\geq 140 \text{ mm Hg}$ lub rozkurczowe $\geq 90 \text{ mm Hg}$) i białkomoczu ($> 300 \text{ mg}$ w dobowej zbiorce moczu) występujące po 20 tygodniu ciąży u pacjentek z uprzednio prawidłowym ciśnieniem tętniczym [21]. Rzucawka to określenie stanu drgawkowego u kobiety z preeklampsją, o ile wykluczone zostaną inne przyczyny.

Preeklampsja uznawana jest za najczęstszy powód zaburzeń funkcji wątroby związanych z ciążą (49%) [2,22], dotyczy 2–8% wszystkich ciąż, jednak tylko ¼ ma przebieg ciężki. Jest to wiodąca przyczyna przedwczesnego porodu, śmiertelności, ciężkich zachorowań i przyjęć na oddział intensywnej terapii u kobiet w ciąży [7,22,3]. Choć po zakończeniu ciąży większość objawów ustępuje do 12 tygodni, stan ten może się utrzymywać lub nawet rozwinąć *de novo*. W przebiegu stanu przedrzucawkowego może dojść do rozwoju zaburzeń hematologicznych (trombocytopenii), funkcji wątroby, nerek, ośrodkowego układu nerwowego (drgawki, zaburzenia widzenia, udar), obrzęku płuc, zespołu wykrzepiania wewnątrznaczyniowego. Śmiertelność wśród matek może sięgać nawet 15–20%, a płodów – 1–2% żywych urodzeń. Udar krwotoczny jest najczęstszą przyczyną zgonów w tej grupie kobiet [23]. Do czynników ryzyka wystąpienia tego stanu zalicza się: wiek matki < 16 lat i > 35 lat, pierwotność, ciążę mnogą, istniejące uprzednio nadciśnienie tętnicze, cukrzycę i/lub otyłość, zespół antyfosfolipidowy, toczkę układową, przewlekłą chorobę nerek, poronienia w wywiadzie, przedwczesne oddzielenie się łożyska, techniki wspomaganego rozrodu, predyspozycje genetyczne [6,23]. Wykazano również, że preeklampsja częściej występuje u kobiet z wewnątrzwątrobową cholestazą ciążową – zarówno w grupie z ciężkim przebiegiem, jak i bez niego. W badaniu Mor i wsp. stan przedrzucawkowy był rozpoznawany średnio około 30 dni po zdiagnozowaniu ICP [24].

Rozwój stanu przedrzucawkowego związany jest z zaburzonym procesem powstawania łożyska – przede wszystkim nieprawidłową implantacją trofoblastu. Zjawisko to skutkuje przemodelowaniem tętnic spiralnych oraz suboptymalną perfuzją maciczno-łożyskową, uwalnianiem rozpuszczalnych czynników toksycznych w krążeniu i prowadzi do rozwoju ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej w organizmie matki, a także do dysfunkcji śródbłonna naczyniowego [25,26]. Zburzenia równowagi pomiędzy czynnikami naczynioskurczowymi i naczyniorozszerzającymi oraz stymulacja układu renina–angiotensyna prowadzą do wzrostu ciśnienia tętniczego. Wyróżnia się 2 rodzaje preeklampsji: wczesną (rozwija się do 34 tygodnia



ciąży, dotyczy 10% przypadków, ma cięższy przebieg) i późną [26]. Typowo objawy obejmują ból brzucha w prawym górnym kwadrancie, nudności, wymioty, ból głowy, w cięższych przypadkach zaburzenia widzenia, zaburzenia psychiczne, skąpomocz, obrzęki [25,26]. Zwiększenie stężeń enzymów wątrobowych (do 10–20×norma), czemu często towarzyszy hepatomegalia, jest wtórne do wazokonstrykcji naczyń krwionośnych w łożysku wątrobowym. Stwierdza się je u 20–50% ciężarnych, może mu towarzyszyć zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej oraz stężenia bilirubiny (do 5 mg/dl) [22,25]. Co ważne, u znaczącej liczby kobiet wzrasta aktywność enzymów wątrobowych oraz spada liczba płytek krwi zanim wystąpią typowe objawy choroby, co też może być przyczyną opóźnienia właściwego rozpoznania [25]. Badania pokazują, że odchylenia w badaniach biochemicznych wątroby wiążą się z ryzykiem dla matki, ale nie dla płodu [7].

Lekami pierwszego wyboru w terapii nadciśnienia są labetalol, metyldopa, nifedypina, hydralazyna [6,21,26]. Celem terapii jest utrzymanie skurczowego ciśnienia krwi w granicach normy (110–140/80–85 mm Hg). Według polskich rekomendacji ciśnienie skurczowe ≥ 160 , a rozkurczowe ≥ 110 mm Hg, o ile utrzymuje się w kolejnych pomiarach w czasie 15–30 min, uznaje się za stan nagły, wymagający skierowania do szpitala i rozpoczęcia leczenia w ciągu 60 minut [26]. Siarczan magnezu pozostaje lekiem z wyboru w profilaktyce napadów padaczkowych w ciężkim stanie przedrzucawkowym oraz w leczeniu padaczki i kontroli napadów w rzucawce [23,26]. Podstawowym leczeniem jest również wcześniejszy poród, optymalnie w przypadkach niepowikłanych po zakończonym 37 tygodniu ciąży [23,26]. Według American College of Gastroenterology (ACG), jeśli u pacjentki występuje ciężka preeklampsja, ciążę powinno się zakończyć po 36 tygodniu z uwagi na brak korzyści jej kontynuowania [7]. Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników zaleca zakończenie ciąży niezależnie od wieku ciążowego w każdym przypadku wystąpienia stanu bezpośrednio zagrażającego życiu, w tym zespołu wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (*disseminated intravascular coagulation* – DIC), niewydolności nerek, wątroby, przedwczesnego oddzielania się łożyska [26]. Nie ma swoistego postępowania w przypadku afekcji wątroby. Wyniki badań wątrobowych nie mogą stanowić wyłącznej podstawy do podejmowania decyzji klinicznych, a brak zwiększenia aktywności enzymów nie dowodzi braku choroby [7].

ZESPÓŁ HELLP

Zespół HELLP (*hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets* – HELLP) charakteryzuje się występowaniem hemolizy (o czym świadczy wysoka aktywność dehydrogenazy mleczanowej [LDH] >600 U/l i pośrednia hiperbilirubinemia), podwyższonej aktywności enzymów wątrobowych (AST >70 U/l) i obniżonej liczby płytek krwi ($<100\,000$ kom./ μ l) [7,22]. Częściowy zespół HELLP wykazuje podwyższoną aktywność enzymów wątrobowych (AST >40 U/l) i zmniejszenie liczby płytek $<150\,000$ kom./ μ l, któremu może, ale nie musi, towarzyszyć hemoliza [22]. W przebiegu choroby dochodzi do uszkodzenia komórek śródbłonna oraz aktywacji i zużycia płytek krwi. Mechanizm rozwoju nie jest znany. W piśmiennictwie wskazuje się na aktywację komórek śródbłonna mogącą prowadzić do uwalniania multimerów czynnika von Willebranda, które silnie reagują z płytkami krwi. Zespół występuje u 4–20% kobiet z preeklampsją, co więcej, uznawany jest za jej ciężką postać [2,6].

Zespół HELLP stanowi drugą co do częstości, po preeklampsji, przyczynę zaburzeń funkcji wątroby w ciąży. Rozpoznanie w 70% przypadków stawiane jest pomiędzy 27 a 30 tygodniem ciąży [6,7]. Zespół występuje częściej u kobiet w starszym wieku, rasy kaukaskiej, u nieródek i wieloródek. Objawy są początkowo niespecyficzne – ból w prawym kwadrancie brzucha lub nadbrzuszu, osłabienie, nudności, wymioty, obrzęki, przyrost masy ciała. Część kobiet nie ma objawów choroby. Do 85% chorych ma stwierdzone nadciśnienie i białkomocz [6,7]. Żółtaczka występuje u 5% [7]. Z czasem może dojść do rozwoju DIC, co przejawiać się będzie zwiększonymi poziomami produktów degradacji fibryny oraz d-dimerów i kompleksów trombina-antytrrombina. Do powikłań wątrobowych zalicza się zawał wątroby (czemu towarzyszy ból w prawym górnym kwadrancie i gorączka), podtorebkowy krwiak lub krwotok śródmiąższowy [7]. Obok DIC do poważnych powikłań należą obrzęk płuc i pęknięcie łożyska [6]. Śmiertelność okołoporodowa dzieci waha się w zakresie 6–70%, a śmiertelność matek wynosi 0–15% [7,22].

W leczeniu nadciśnienia stosuje się te same leki co w przypadku preeklampsji. Podstawą terapii jest urodzenie dziecka (zwłaszcza po 34 tygodniu ciąży). U części kobiet w ciągu 48 godzin od porodu może dojść do nasilenia trombocytopenii oraz wzrostu aktywności LDH [6,7]. Jeśli zespół HELLP zostanie zdiagnozowany pomiędzy 24 a 34 tygodniem ciąży, należy podać kortykosteroidy w celu przyspieszenia dojrzwania płuc płodu.

TABELA 2. Kryteria Swansea w rozpoznawaniu AFLP

Objawy kliniczne:
Wymioty
Ból brzucha
Polidypsja/poliuria
Encefalopatia
Wyniki laboratoryjne:
Hiperbilirubinemia
Hipoglikemia
Podwyższone stężenie kwasu moczowego
Leukocytoza
Podwyższona aktywność transaminaz
Hiperamonemia
Zaburzenia funkcji nerek
Koagulopatia
Wyniki badań radiologicznych i histopatologicznych:
Wodobrzusze/obraz jasnej wątroby w USG
Drobnokropelkowe stłuszczenie w biopsji wątroby

Powinno się rozważyć poród w ciągu 24 godzin od ich podania. Czasami stosowany jest również deksametazon, który wykazuje pozytywny wpływ na liczbę płytek krwi (tu przewaga w stosunku do betametazonu), nie dowiedziano jednak, aby miało to przełożenie na śmiertelność matki i płodu, stąd lek ten nie powinien być rutynowo ordynowany. Jego użycie należałoby ograniczyć do takich sytuacji, w których klinicznie uzasadniony jest przyspieszony wzrost liczby płytek krwi [27]. Przetoczenie płytek krwi do wartości $>40\ 000$ kom./ μ l jest zalecane w przypadku procedur inwazyjnych [7].

OSTRE STŁUSZCZENIE WĄTROBY

Ostre stłuszczenie wątroby (*acute fatty liver of pregnancy* – AFLP) rozwija się w późnej fazie ciąży – około 28–40 tygodnia (średnio w 36) i jest stanem zagrożenia życia [6,7]. Choroba ta występuje rzadko, według różnych danych od 5–30/100 000 ciąż [22]. Do czynników ryzyka zalicza się preeklampsję, ciążę mnogą (ryzyko 14× wyższe), niski wskaźnik masy ciała (*body mass index* – BMI), płeć męską płodu. Przyczyna nie jest do końca znana. Badania wskazują na obecność mutacji enzymów odpowiedzialnych za wewnątrzmitochondrialną β -oksydację kwasów tłuszczowych, w szczególności niedobór enzymu LCHAD (długołańcuchowa 3-hydroksyacylo-CoA dehydrogenaza). Dziedziczenie jest autosomalne recesywne [7,22]. American College of Gastroenterology zaleca przeprowadzenie diagnostyki molekularnej u wszyst-

kich matek i ich dzieci, a ponadto obserwację potomstwa pod kątem objawów klinicznych niedoboru koenzymu (*long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency* – LCHAD), w szczególności hipoglikemii hipoketotycznej, stłuszczenia wątroby, cholestazy niemowlęcej i hipokalcemii [7]. Nie wszystkie matki z AFLP mają opisane powyżej mutacje, jak i nie wszystkie matki noszące płód homozygotyczny dla tych mutacji rozwijają AFLP [22]. Hepatotoksyczne metabolity wytwarzane przez płód i łożysko w połączeniu ze stresem metabolicznym trzeciego trymestru mogą powodować chorobę wątroby u matki [6].

Pierwsze objawy choroby są niespecyficzne: zmęczenie, ból głowy, nudności, wymioty, bóle brzucha. Następnie może wystąpić żółtaczka, hipoglikemia, encefalopatia wątrobowa, zaburzenia krzepnięcia, a u 50% objawy preeklampsji [6,7]. W badaniach laboratoryjnych obserwuje się znaczny wzrost aktywności aminotransferaz (zwykle około 300–500 IU/l, do 1000 IU/l), hiperbilirubinemię (zwykle >5 mg/dl), leukocytozę, niedokrwistość, małopłytkowość, hipoalbuminemię, hiperamonemię, podwyższone parametry nerkowe, w gazometrii kwasicy metaboliczną, wzrost enzymów trzustkowych. Do najczęstszych powikłań należą niewydolność nerek, infekcja, skaza krwotoczna [28]. Śmiertelność matczyna waha się w zakresie 7–18%, a płodowa wynosi 9–23% [6].

W celu ustalenia rozpoznania warto posłużyć się kryteriami Swansea (tab. 2). Za wynik pozytywny uznaje się spełnienie co najmniej 6 z 14 kryteriów [29]. Diagnostyka różnicowa w pierwszej kolejności obejmuje zespół HELLP, co niekiedy nastręcza wiele trudności. Za wyjątkiem biopsji wątroby nie ma badań potwierdzających diagnozę. W większości przypadków można ją jednak postawić na podstawie obrazu klinicznego. Jako że AFLP może mieć piorunujący przebieg, aby uproszczyć i przyspieszyć rozpoznanie we wczesnej jej fazie, Goel i wsp. zaproponowali uproszczone kryteria rozpoznania, zgodnie z którymi powinno się rozważyć badania u wszystkich kobiet w późnej ciąży (koniec drugiego lub trzeciego trymestru) z ostrą niewydolnością wątroby (z towarzyszącą żółtaczką i koagulopatią i/lub encefalopatią i/lub hipoglikemią) o niewyjaśnionej przyczynie [30]. Właściwe, szybko podjęte działania sprawiają, że powrót do zdrowia następuje w ciągu 1–4 tygodni po porodzie. Według Goel i wsp. spośród 3 najbardziej niebezpiecznych związanych z ciążą chorób wątroby (HELLP, preeklampsja, AFLP) ostre stłuszczenie wątroby pozostaje najczęściej niedodiagnozowane [22] – u 76% pacjentek rozpoznanie jest ustalone przed porodem, a u pozostałych – już po urodzeniu dziecka [28].



Kobiety z AFLP powinny być szybko kwalifikowane do rozwiązania ciąży, a przyjęcie postawy wyczekującej jest niewłaściwe [7]. Czas od rozpoznania choroby do rozwiązania ciąży nie powinien przekraczać tygodnia. Leczenie powinno być prowadzone multidyscyplinarnie, w warunkach oddziału intensywnej terapii i obejmować – w zależności od potrzeby – wyrównywanie zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej (restrykcyjna kontrola nawadniania z uwagi na ryzyko obrzęku płuc), przetaczanie preparatów krwi, hemodializę, wyrównywanie glikemii, antybiotykoterapię, leczenie obrzęku mózgu i niewydolności wątroby, tak jak w innych schorzeniach (brak specyficznego postępowania) [6]. W przypadku braku szybkiej poprawy funkcji wątroby po porodzie postępowaniem z wyboru jest przeszczepienie wątroby [7].

PODSUMOWANIE

Stwierdzenie nieprawidłowych wyników badań wątrobowych u kobiety w ciąży stanowi objaw alarmowy, wymagający szybkiego działania. Analizując sytuację kliniczną należy pamiętać o fizjologicznych zmianach, jakie zachodzą podczas ciąży, i odmiennych normach dla fosfatazy alkalicznej, α -fetoproteiny i albumin. Należy zawsze uwzględnić czas trwania ciąży, zebrać szczegółowy wywiad dotyczący chorób przewlekłych oraz poprzednich ciąż pacjentki. Szczególną uwagę lekarza powinny zwrócić nasilone wymioty, świąd skóry, nadciśnienie tętnicze, białkomocz, małopłytkowość, niedokrwistość, żółtaczka. W każdym przypadku powinno się dążyć do wykluczenia zakażenia wirusami hepatotropowymi. Badaniem obrazowym, którym warto się posłużyć w podstawowej diagnostyce różnicowej, jest USG jamy brzusznej, w szczególności gdy obserwowany jest wzrost stężenia bilirubiny. Rozpoznanie może być utrudnione w przypadku nakładania się procesów ostrych na przewlekłe. Wystąpienie choroby wątroby związanej z ciążą wiąże się z istotnym ryzykiem powikłań dla matki i dziecka, stąd kluczowe jest szybkie, od początku właściwie ukierunkowane działanie. Konieczna jest współpraca położnika z innymi specjalistami.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorka nie zgłasza konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Bacq Y, Zarka O, Brechot JF, et al. Liver function tests in normal pregnancy: a prospective study of 103 pregnant women and 103 matched controls. *Hepatology*, 1996; 23: 1030-1034.
2. Westbrook RH, Dusheiko G, Williamson C. Pregnancy and liver disease. *J Hepatol* 2016; 64: 933-945.
3. Robson SC, Mutch E, Boys RJ, et al. Apparent liver blood flow during pregnancy: a serial study using indocyanine green clearance. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 720-723.
4. Henry F, Quatresooz P, Valverde-Lopez JC, Pierard GE. Blood vessel changes during pregnancy: a review. *Am J Clin Dermatol* 2006; 7: 65-69.
5. Jurk SM, Kremer AE, Schleussner E. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2021; 81: 940-947.
6. Italian Association for the Study of the Liver (AISF); Italian Association for the Study of the Liver AISF. AISF position paper on liver disease and pregnancy. *Dig Liver Dis* 2016; 48: 120-37.
7. Tran TT, Ahn J, Reau NS. ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 176-194; quiz 196.
8. Einarson TR, Piwko C, Koren G. Quantifying the global rates of nausea and vomiting of pregnancy: a meta analysis. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2013; 20: e171-83.
9. Bustos M, Venkataramanan R, Caritis S. Nausea and vomiting of pregnancy – What's new? *Auton Neurosci* 2017; 202: 62-72.
10. Koren G, Boskovic R, Hard M, Maltepe C, Navioz Y, Einarson A. Motherisk-PUQE [pregnancy-unique quantification of emesis and nausea] scoring system for nausea and vomiting of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: S228-S231.
11. Bacq Y, Sentilhes L, Reyes HB, i wsp. Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2012; 143: 1492-1501.
12. Geenes V, Lövgren-Sandblom A, Benthin L, et al. The reversed feto-maternal bile acid gradient in intrahepatic cholestasis of pregnancy is corrected by ursodeoxycholic acid. *PLoS One* 2014; 9: e83828.
13. Floreani A, Caroli D, Lazzari R, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: new insights into its pathogenesis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26: 1410-1415.
14. Geenes V, Chappell LC, Seed PT, Steer PJ, Knight M, Williamson C. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study. *Hepatology* 2014; 59: 1482-1491.
15. Kremer AE, Martens JJ, Kulik W, et al. Lysophosphatidic acid is a potential mediator of cholestatic pruritus. *Gastroenterology* 2010; 139: 1008-18.
16. Kremer AE, Bolier R, Dixon PH, et al. Autotaxin Activity has a high Accuracy to diagnose Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *J Hepatol* 2015; 62: 897-904.
17. Di Mascio D, Quist-Nelson J, Riegel M, et al. Perinatal death by bile acid levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021; 34: 3614-3622.
18. Ovadia C, Seed P T, Sklavounos A. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *Lancet* 2019; 393: 899-909.
19. Kehl S, Hösl I, Pecks U, et al. Induction of Labour. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k, AWMF Regi-

- stry No. 015-088, December 2020). Geburtshilfe Frauenheilkd 2021; 81: 870-895.
20. Polish Gynecological Society recommendations for labor induction. Ginekol Pol 2017; 88: 224-234.
 21. ACOG Practice Bulletin No. 202 Summary: Gestational Hypertension and Preeclampsia. Obstet Gynecol 2019; 133: 1.
 22. Goel A, Jamwal KD, Ramachandran A, Balasubramanian KA, Eapen CE. Pregnancy-related liver disorders. J Clin Exp Hepatol 2014; 4: 151-162.
 23. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. Circ Res 2019; 124: 1094-1112.
 24. Mor M, Shmueli A, Krispin E, i wsp. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as a risk factor for preeclampsia. Arch Gynecol Obstet 2020; 301: 655-664.
 25. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. Science 2005; 308: 1592-1594.
 26. Prejbisz A, Dobrowolski P, Kosiński P, et al. Management of hypertension in pregnancy – prevention, diagnosis, treatment and long-term prognosis. A position statement based on expert consensus of the Polish Society of Hypertension, Polish Cardiac Society and Polish Society of Gynecologists and Obstetricians. Arterial Hypertension 2019; 3: 117-182.
 27. Woudstra DM, Chandra S, Hofmeyr GJ, Dowswell T. Corticosteroids for HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) syndrome in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2010; CD008148.
 28. Knight M, Nelson-Piercy C, Kurinczuk JJ, et al. A prospective national study of acute fatty liver of pregnancy in the UK. Gut 2008; 57: 951-956.
 29. Ch'ng CL, Morgan M, Hainsworth I, Kingham JG. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. Gut 2002; 51: 876-880.
 30. Goel A, Ramakrishna B, Madhu K, Zachariaiah U, Eapen CE, Chandy G. Simplified diagnostic criteria for acute fatty liver of pregnancy. J Gastroenterol Hepatol 2010; 25: A113.
 31. Keitel V, Dröge C, Häussinger D. Genetische Ursachen cholestatischer Lebererkrankungen. Falk Gastro-Kolleg 2019; 3, Accessed March 30, 2020.

PRACA POGLĄDOWA

Działania niepożądane wybranych leków przeciwpasożytniczych

Side effects of selected antiparasitic agents

Piotr Zieliński¹, Katarzyna Sikorska^{1,2}¹ Klinika Chorób Tropikalnych i Pasożytniczych, Uniwersyteckie Centrum Medycyny Morskiej i Tropikalnej w Gdyni² Klinika Chorób Tropikalnych i Pasożytniczych, Katedra Medycyny Tropikalnej i Parazytologii, Instytut Medycyny Morskiej i Tropikalnej w Gdyni, Gdański Uniwersytet MedycznyADRES DO KORESPONDENCJI: lek. med. Piotr Zieliński, e-mail: pzielinski@ucmmmit.gdynia.pl

STRESZCZENIE

Problem działań niepożądanych stosowanych leków stanowi istotny czynnik wpływający na skuteczność terapii, również w przypadku chorób pasożytniczych. Wątroba jest narządem szczególnie predysponowanym do uszkodzenia z powodu jej centralnej roli w metabolizmie wielu leków i substancji toksycznych. Tolerancja leczenia przeciwpasożytniczego jest poważnym problemem ze względu na obserwowane w codziennej praktyce klinicznej nieuzasadnione stosowanie leków przeciwpasożytniczych bez przeprowadzonej dogłębnej diagnostyki i ustalonego rozpoznania klinicznego. Innym istotnym zagadnieniem jest kwestia unikania stosowania wybranych leków na przykład w profilaktyce przeciwmarylarycznej, z powodu nieadekwatnego lęku przed działaniami niepożądanymi wybranych preparatów, co z kolei może narazić pacjenta na poważne zagrożenie zdrowia lub życia.

SŁOWA KLUCZOWE: leki przeciwpasożytnicze, polekowe uszkodzenie wątroby, choroby pasożytnicze, malaria

ABSTRACT

Adverse effects of the drugs are an important factor influencing the treatment efficacy, also in the case of parasitic diseases. The liver is an organ particularly predisposed to damage because of its central role in the metabolism of many drugs and toxic substances. Tolerance of antiparasitic treatment is a significant problem due to the unjustified use of antiparasitic agents observed in everyday clinical practice without in-depth diagnostics and established clinical diagnosis. Another important issue is avoiding the use of selected drugs, e.g. in antimalarial prophylaxis, due to inadequate fear of side effects, which in turn may expose the patient to a serious threat to health or life.

KEY WORDS: antiparasitic drugs, drug induced liver injury, parasitic diseases, malaria

WPROWADZENIE

Problem chorób pasożytniczych, w tym infestacji helmindami, dotyczy przede wszystkim krajów ubogich i rozwijających się. Jednocześnie od wielu lat następuje zwiększenie liczby osób podróżujących do obszarów stref klimatu gorącego, tropikalnej i subtropikalnej. Przy jednoczesnej łatwości dostępu do niewiarygodnych źródeł informacji o zagrożeniach inwazjami

pasożytniczymi, może to prowadzić do nadużywania leków bez wskazań klinicznych, z powodu nieuzasadnionego lęku przed infestacją. Niejednokrotnie wystawia to pacjentów na niepotrzebne ryzyko działań niepożądanych, mogących w rzadkich, ale nieprzewidywalnych sytuacjach, doprowadzić do ciężkiego uszkodzenia narządów, a nawet śmierci. Fałszywe in-

formacje pochodzące z niezetelnych źródeł skutkują również ignorowaniem zaleceń i wskazań dotyczących chemioprophylaktyki i szczepień ochronnych, narażając podróżujących na choroby zagrażające życiu. Wątroba jako jeden z kluczowych narządów biorących udział w metabolizmie substancji szkodliwych dla organizmu, jest szczególnie narażona na uszkodzenie. Do substancji o wykazanym ubocznym działaniu hepatotoksycznym należą wiele leków.

Rozpoznanie polekowego uszkodzenia wątroby (*drug-induced liver injury* – DILI) ustala się na podstawie szczegółowego wywiadu oraz przez wykluczenie innych możliwych przyczyn uszkodzenia wątroby, w tym czynników infekcyjnych, procesów autoimmunologicznych, niealkoholowego stłuszczeniowego uszkodzenia wątroby, alkoholowej choroby wątroby i innych. W przebiegu DILI można wyróżnić następujące obrazy uszkodzenia wątroby: miąższowe (współczynnik $R > 5$), cholestatyczne ($R < 2$) lub miąższowo-cholestatyczne ($2 < R < 5$) [1]. Współczynnik R stanowi iloraz ALT/ALT górnej granicy normy (GGN) do ilorazu ALP/ALP GGN [1]. Obraz kliniczny uszkodzenia wątroby o etiologii polekowej jest bardzo bogaty i może przyjmować postać od bezobjawowych nieprawidłowości w aktywności enzymów wątrobowych, aż do ostrej niewydolności wątroby, wiążącej się z koniecznością pilnego przeszczepienia narządu. W najczęstszej postaci polekowego uszkodzenia wątroby stwierdza się podwyższoną aktywność enzymów wątrobowych bez towarzyszącej żółtaczki. Bardzo często nasilenie objawów klinicznych jest niewielkie i są one ograniczone do dyskomfortu w obrębie jamy brzusznej (okolice prawego górnego kwadrantu), osłabienia, nudności [2].

W tym artykule przedstawiono podstawowe informacje o działaniach niepożądanych wybranych leków stosowanych w chorobach pasożytniczych oraz w profilaktyce malarii, w tym związanych z uszkodzeniami wątroby.

BENZOIMIDAZOLE

Pierwszym, zsyntetyzowanym w 1961 roku, lekiem z tej grupy był tiabendazol. Obecnie w powszechnym użyciu pozostaje dwóch przedstawicieli tej grupy leków: albendazol i mebendazol. Ogólny mechanizm działania benzoimidazoli polega na hamowaniu polimeryzacji tubuliny do mikrotubuli, co uniemożliwia transport związków odżywczych. Pomimo wystę-

powania białka tubuliny zarówno u ssaków jak i robaków, benzoimidazole wykazują znacząco większe powinowactwo do tubuliny pasożytów, dzięki czemu objawy niepożądane wynikające z krzyżowej reakcji z białkami komórek gospodarza obserwuje się rzadko [3-5]. Ze względu na potencjalne działanie teratogenne, leki z grupy benzoimidazoli są przeciwwskazane w pierwszym trymestrze ciąży [4,5].

Albendazol został wprowadzony w 1983 roku. Pomimo że jest on absorbowany z przewodu pokarmowego w ograniczonym zakresie, stężenia tego leku w surowicy są wielokrotnie wyższe od uzyskiwanego stężenia mebendazolu. Do najczęstszych działań niepożądanych należą: bezobjawowe zwiększenie aktywności transaminaz oraz dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego pod postacią nudności, wymiotów i biegunki [3-8]. Terapia albendazolem u chorych leczonych dłużej niż kilka tygodni wysokimi dawkami jest związana ze wzrostem aktywności transaminaz, zwykle bezobjawowym, nawet u 16% pacjentów [9]. Wskazuje się również na udział towarzyszącego mechanizmu hipersensytyzacji. Może także występować łysienie, które zazwyczaj ustępuje po zakończonej terapii [7]. W obrazie uszkodzenia wątroby dominuje typ miąższowy lub mieszany [4]. Istnieją liczne doniesienia o możliwym ostrym uszkodzeniu wątroby wtórnym do terapii albendazolem, również wymagającym przeszczepienia wątroby [4,10,11]. Rzadkim, ale poważnym, powikłaniem długotrwałej terapii albendazolem może być neutropenia oraz agranulocytoza [7]. Ze względu na wspomnianą niską biodostępność zaleca się w przypadku terapii infestacji pasożytniczych przewodu pokarmowego przyjmowanie albendazolu na czczo, natomiast w przypadku terapii systemowej wskazane jest przyjmowanie leku razem z tłustym posiłkiem w celu zwiększenia absorpcji [7].

Mebendazol został wprowadzony w 1972 roku. Mechanizm działania substancji czynnej jest taki sam jak w przypadku albendazolu. Lek wydzielany jest w niezmienionej postaci z kałem, natomiast po wchłonięciu z przewodu pokarmowego ulega metabolizmowi w wątrobie, a produkty wydzielane są z żółcią. Lek ten wykazuje szerokie spektrum aktywności przeciw pasożytniczej. Terapia zazwyczaj jest krótka, w przypadku typowych dawek leku nie obserwuje się wzrostu aktywności transaminaz. Po zastosowaniu dużych dawek leku przez dłuższy czas obserwowano przejściowe zwiększenie aktywności transaminaz (nawet do $\times 10 > \text{GGN}$), rzadko z towarzyszącymi objawami klinicznymi. W obrazie uszkodzenia wątroby dominują cechy uszkodzenia

typu mięsaczowego [5]. Wśród objawów nietolerancji leczenia mebendazolem do najczęstszych należą dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego pod postacią bólu brzucha, nudności, wymiotów, biegunki [3,5-8]. Ponadto występować może gorączka i stany podgorączkowe, ból głowy. Rzadko obserwowane są cechy ostrego uszkodzenia wątroby. W obrazie morfologii krwi stwierdzić można przejściową leukopenię, eozynofilię (w przypadku towarzyszącej reakcji alergicznej), aż do supresji szpiku i zahamowania wszystkich linii hematopoetycznych. Obserwowano reakcje nadwrażliwości, obrzęk naczynioruchowy, reakcję Stevensa i Johnsona, łysienie [3,8,12,13,].

IWERMEKTyna

Iwermektyna to półsyntetyczna pochodna awermektyny, uzyskanej z bakterii *Streptomyces avermitilis*, o strukturze makrocyclicznego laktonu. Została wprowadzona do terapii u ludzi w 1981 roku. Stosuje się ją przede wszystkim w terapii onchocerkozji (lek z wyboru) i filariozy. Jako mechanizm aktywności sugeruje się oddziaływanie z kanałami chlorkowymi komórki, doprowadzające do ich hiperpolaryzacji, co zaburza mechanizmy transmisji sygnałów w układzie nerwowo-mięśniowym ciała pasożyta [3,7,14]. W trakcie ostatnich dwóch lat pandemii COVID-19 znacząco wzrosło zainteresowanie iwermektyną ze względu na wykazaną aktywność przeciwwirusową w warunkach *in vitro* [15]. W badaniach klinicznych z udziałem chorych na COVID-19 nie potwierdzono jak dotąd skuteczności tego leku [16,17]. Działania niepożądane terapii to przede wszystkim świąd skóry, stany podgorączkowe, zawroty głowy, obrzęki. W przypadku leczenia onchocerkozji dochodzić może do reakcji nadwrażliwości (tzw. reakcji typu Mazzottiego) związanej z rozpadem i śmiercią ciał mikrofilarii [3,14]. Ciężkie reakcje niepożądane, a w szczególności liczne przypadki encefalopatii wynikającej ze śmierci mikrofilarii zlokalizowanych w płynie mózgowo-rdzeniowym, stwierdzono w trakcie masowych programów eliminacji onchocerkozji w krajach Afryki pod koniec ubiegłego wieku [18]. Działania uboczne stosowania tego leku występują najczęściej w trakcie pierwszych kilku dni terapii [3]. W 2006 roku opisano pierwszy przypadek ostrego uszkodzenia wątroby wtórnie do przyjętej jednorazowej dawki iwermektyny (15 mg *p.o.*), w trakcie leczenia onchocerkozji [14,19]. Uszkodzenie wątroby miało charakter mięsaczowy, bez towarzyszącej

żółtaczk. W ciągu 3 miesięcy nastąpiła normalizacja parametrów wątrobowych. Iwermektyna jest przeciwwskazana w okresie ciąży oraz karmienia piersią [7].

PRAZYKWANTEL

Prazykwantel to syntetyczna pochodna pirazynoizochinoliny. Stosowany jest przede wszystkim w terapii schistosomatozy, zarażenia przywrą wątrobową, tasiecmami jelitowymi oraz wągrycy [20]. Lek dobrze się wchłania z przewodu pokarmowego (>80% dawki przyjętej) uzyskując najwyższe stężenie w surowicy krwi po 4 godzinach od przyjęcia [3]. Prazykwantel metabolizowany jest przez układ cytochromu CYP450, przez co możliwe są istotne interakcje i wahania wartości stężenia terapeutycznego leku w wyniku jednoczesnego przyjmowania leków mogących indukować bądź hamować cytochrom P450. Częste reakcje niepożądane w trakcie terapii to dyskomfort w jamie brzusznej, nudności, wymioty, ból i zawroty głowy, bóle mięśni, osłabienie, senność [3,7,20]. Terapia prazykwantelem wiąże się z przejściowym wzrostem aktywności transaminaz nawet u 27% pacjentów [20]. Łagodnemu uszkodzeniu wątroby mogą towarzyszyć objawy reakcji nadwrażliwości w postaci świądu skórno i wysypki. W trakcie dużych programów leczenia schistosomatozy w Chinach nie zaobserwowano znaczącej toksyczności w trakcie przyjmowania prazykwantelu [20]. Lek wydaje się bezpieczny dla kobiet w ciąży [21].

PYRANTEL

Pochodna tetrahydropiryminy powodująca paraliż układu nerwowo-mięśniowego pasożyta [7]. Stosowany jest przede wszystkim w leczeniu owsicy i infestacji glistą ludzką. Lek ten w bardzo niewielkich ilościach jest wchłaniany z przewodu pokarmowego, skąd trafia do wątroby i ulega metabolizmowi, a następnie wydalaniu z kałem i moczem. Najczęstsze działania niepożądane leczenia to dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego. Nie zaobserwowano dotychczas przypadku uszkodzenia wątroby w trakcie terapii pyranterem [22].

NITAZOKSANID

Nitazoksanid jest benzamidową pochodną nitrotiazoli. Lek dobrze się wchłania z przewodu pokarmowe-

go. Stosowany głównie w leczeniu infekcji *Cryptosporidium parvum* i *Giardia lamblia*. Ulega prawie całkowicie metabolizmowi do tizoksanidu, a następnie do glukuronianu tizoksanidu [23,24]. Mechanizm działania nie został dotąd w pełni poznany. Sugeruje się zaburzenie metabolizmu beztlenowego organizmu poprzez hamowanie oksydoreduktazy pirogronianu ferredoksyny [23,24]. Lek jest dobrze tolerowany. Jak dotąd nie ukazały się doniesienia na temat ciężkiego, ostrego uszkodzenia wątroby po nitazoksanidzie. Wśród działań niepożądanych obserwowano głównie łagodne dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego pod postacią nudności, wymiotów, biegunki [23,24]. Ze strony innych narządów zgłaszano ból głowy, świąd skóry, żółcenie białek, zmianę barwy moczu, podwyższenie poziomu kreatyniny i zwiększenie aktywności aminotransferaz [23,24]. W badaniach *in vitro* nie wykazano, aby lek hamował aktywność enzymów cytochromu P450 [23]. W rejestracji FDA lek został zaliczony do kategorii B pod kątem użycia u ciężarnych. Nie przeprowadzono dotąd dokładnych badań określających profil bezpieczeństwa w tej grupie chorych [23].

ATOWAKWON I PROGUANIL

Do tej krótkiej analizy dołączono również jeden preparat niebędący lekiem stosowanym w inwazji helmintami, a zalecany przede wszystkim w profilaktyce malarii. Jest to preparat składający się z atowakwonu i proguanilu. Dynamiczny wzrost liczby osób podróżujących do rejonów endemicznego występowania zarażeń zarodźcem malarii, w tym najgroźniejszym gatunkiem *Plasmodium falciparum*, ściśle wiąże się z pilną potrzebą popularyzowania wiedzy o zasadach chemioprophylaktyki malarii wśród lekarzy różnych specjalności. W codziennej pracy klinicznej, w kontaktach z pacjentami powracającymi z tropiku, obserwujemy częstą praktykę niestosowania profilaktyki przeciwmalarycznej ze względu na rzekomą dużą toksyczność. Powszechnie zalecano do użycia profilaktycznego złożony preparat zawierający atowakwon i proguanil. Obydwie substancje aktywne omówione zostaną niżej łącznie, ze względu na występowanie w jednym preparacie.

Atowakwon jest w niewielkim stopniu metabolizowany w wątrobie. Mechanizm uszkodzenia mięszu wątroby nie został dotąd w pełni poznany. W komórkach zarodźca *P. falciparum* atowakwon zaburza czynność błony mitochondrialnej obniżając jej poten-

cjał [25]. Proguanil hamuje działanie reduktazy dihydrofolianowej pasożytów z wykorzystaniem swojego metabolitu cykluguanilu [25-27]. Proguanil jest metabolizowany przez enzym CYP2C19 cytochromu P450 [26]. Efekty uboczne stosowania atowakwonu to gorączka, ból głowy, osłabienie, bezsenność, nudności, biegunka, wysypki skórne i świąd skóry [26,27]. Częste działania niepożądane proguanilu to ból brzucha, nudności, wymioty, przejściowe niewielkie zwiększenie aktywności transaminaz we krwi [25]. Proguanil nasila działanie warfaryny i innych leków przeciwkrzepowych zwiększając ryzyko krwawienia. Mechanizm tego zjawiska nie został w pełni poznany [25]. Ponadto, jednoczesne przyjmowanie innych leków (m.in. metoklopramidu, ryfampicyny czy tetracyklin) znacząco zmniejszało stężenie atowakwonu/proguanilu w osoczu [25]. Pomimo że atowakwon z proguanilem uchodzą w powszechnej opinii za leki dobrze tolerowane [28], możliwe są powikłania terapii w postaci ostrego uszkodzenia wątroby, jednak występują one rzadko [29].

Atowakwon i proguanil są zalecane w ciąży tylko wówczas, gdy korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla matki i płodu [25]. Jednocześnie w oparciu o dane z publikowanych obserwacji nie wykazano większego ryzyka wynikającego z przyjmowania atowakwonu/proguanilu w trakcie ciąży w stosunku do efektów niepożądanych u kobiet niebędących w ciąży [30]. Dane na ten temat są niepełne i wymaga on dalszych badań.

PODSUMOWANIE

Przedstawione powyżej dane stanowią tylko zarys szerokiego problemu, jakim jest tolerancja leczenia przeciw pasożytniczego. Treści dotyczące zagrożeń inwazjami pasożytniczymi zawarte na różnych forach internetowych, łatwo dostępne, niestety często niepoparte rzetelną wiedzą medyczną, sprawiają, że dochodzi do pochopnego sięgania po leki, bez uzasadnienia klinicznego oraz bez monitorowania terapii i jej efektów, zarówno pozytywnych, jak i negatywnych. Z drugiej strony, lęki i obawy przed znacząco szkodliwym działaniem leków (np. chemioprophylaktyki przeciwmalarycznej) prowadzą do częstego ignorowania zaleceń dotyczących ich stosowania, zwiększając ryzyko narażenia na ciężki przebieg kliniczny zarażenia zarodźcem malarii, stanowiący zagrożenie dla życia chorego.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Clinical Course and Diagnosis of Drug Induced Liver Disease. [Updated 2019 May 4].
2. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Enzyme Elevations Without Jaundice. [Updated 2019 May 4].
3. de Silva N, Guyatt H, Bundy D. Anthelmintics. A comparative review of their clinical pharmacology. *Drugs*. 1997; 53(5): 769-88. doi: 10.2165/00003495-199753050-00004. PMID: 9129865.
4. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Albendazole. [Updated 2021 Sep 18].
5. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Mebendazole. [Updated 2021 Sep 18].
6. Davis A, Dixon H, Pawlowski ZS. Multicentre clinical trials of benzimidazole-carbamates in human cystic echinococcosis (phase 2). *Bull World Health Organ* 1989; 67(5): 503-508.
7. Weller PF. Anthelmintic Therapies, Up To Date, last update: Aug 19 2021. Dostęp on-line.
8. Reuter S, Jensen B, Buttenschoen K, Kratzer W, Kern P. Benzimidazoles in the treatment of alveolar echinococcosis: a comparative study and review of the literature. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46(3): 451-6. doi: 10.1093/jac/46.3.451. PMID: 10980173.
9. FDA, ALBENZA® – albendazol, materiały rejestracji leku, dostęp: on-line.
10. Aasen TD, Nasrollah L, Seetharam A. Drug-induced liver failure requiring liver transplant: report and review of the role of albendazole in managing echinococcal infection. *Exp Clin Transplant* 2018; 16: 344-347.
11. PiloIU C, Dumitrascu DL. Albendazole-Induced Liver Injury. *Am J Ther* 2021; 28(3): e335-e340. doi: 10.1097/MJT.0000000000001341. PMID: 33590990.
12. Miskovitz PF, Javitt NB. Leukopenia associated with mebendazole therapy of hydatid disease. *Am J Trop Med Hyg* 1980; 29(6): 1356-8. doi: 10.4269/ajtmh.1980.29.1356. PMID: 7446825.
13. Murray-Lyon IM, Reynolds KW. Complication of mebendazole treatment for hydatid disease. *Br Med J* 1979; 2(6198): 1111-1112. doi:10.1136/bmj.2.6198.1111-a.
14. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Ivermectin. [Updated 2021 Apr 9].
15. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res* 2020; 178: 104787. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104787.
16. Galan LEB, Santos NMD, Asato MS, et al. Phase 2 randomized study on chloroquine, hydroxychloroquine or ivermectin in hospitalized patients with severe manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Pathog Glob Health* 2021; 115(4): 235-242. doi:10.1080/20477724.2021.1890887.
17. López-Medina E, López P, Hurtado IC, et al. Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021; 325(14): 1426-1435. doi:10.1001/jama.2021.3071.
18. Gardon J, Gardon-Wendel N, Demanga-Ngangue, Kamgno J, Chippaux JP, Boussinesq M. Serious reactions after mass treatment of onchocerciasis with ivermectin in an area endemic for Loa loa infection. *Lancet* 1997; 350(9070): 18-22. doi: 10.1016/S0140-6736(96)11094-1. PMID: 9217715.
19. Veit O, Beck B, Steuerwald M, Hatz C. First case of ivermectin-induced severe hepatitis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006; 100: 795-7.
20. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Praziquantel. [Updated 2020 Jul 20].
21. Adam I, Elwasila el T, Homeida M. Is praziquantel therapy safe during pregnancy? *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2004; 98(9): 540-3. doi: 10.1016/j.trstmh.2004.01.001. PMID: 15251403.
22. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Pyrantel. [Updated 2020 Jul 20].
23. FDA, Alinia® - Nitazoxanide, materiały rejestracji leku, dostęp: on-line.
24. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Nitazoxanide. [Updated 2020 Apr 30].
25. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Malarone®.
26. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Atovaquone. [Updated 2017 Feb 2].
27. Nixon GL, Moss DM, Shone AE, et al. Antimalarial pharmacology and therapeutics of atovaquone. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68(5): 977-985. doi:10.1093/jac/dks504.
28. Nakato H, Vivancos R, Hunter PR. A systematic review and meta-analysis of the effectiveness and safety of atovaquone-proguanil (Malarone) for chemoprophylaxis against malaria. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2007; 60(5): 929-936.
29. Grieshaber M, Lämmler J, Marcus L. Acute hepatitis and atovaquone/proguanil. *J Travel Med* 2005; 12(5): 289-90. doi: 10.2310/7060.2005.12510. PMID: 16256055.
30. Andrejko KL, Mayer RC, Kovacs S, Slutsker E, Bartlett E, Tan KR, Gutman JR. The safety of atovaquone-proguanil for the prevention and treatment of malaria in pregnancy: A systematic review. *Travel Med Infect Dis* 2019; 27: 20-26. doi: 10.1016/j.tmaid.2019.01.008. Epub 2019 Jan 14. PMID: 30654041.
31. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Proguanil. [Updated 2017 Feb 3]



