



WĄTROBA W CHOROBYCH ZAKAŹNYCH I PASOŻYTNICZYCH

- 5 **Zasady przerywania leczenia analogiem nukleoz(t)ydowym w przewlekłym zapaleniu wątroby typu B**
Jerzy Jaroszewicz
- 10 **Zakażenie HBV w okresie eliminacji u ciężarnych i dzieci**
Małgorzata Pawłowska
- 16 **Profilaktyka reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B – czy istnieje konsensus rekomendacji postępowania?**
Jakub Wielgat, Anna Piekarska
- 20 **Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym w terapii osób starszych zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C**
Michał Brzdęk, Krystyna Dobrowolska, Dorota Zarębska-Michaluk
- 27 **Zakażenia wirusami zapalenia wątroby typu B i C a mikrobiom jelitowy**
Brygida Adamek, Małgorzata Romanik
- 33 **Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu D – postęp terapeutyczny ostatnich lat**
Włodzimierz Mazur, Marcin Kaczmarczyk, Mateusz Mazur
- 39 **Przewlekłe zapalenie wątroby typu E**
Marta Wawrzynowicz-Syczewska, Ewa Karpińska
- 44 **Praktyczne aspekty diagnostyki i leczenia białowicy wielojamowej – aktualny stan wiedzy**
Natalia Kulawiak, Marta Gesing, Michał Rokicki, Anna Roszko-Wysokińska, Małgorzata Sulima, Katarzyna Sikorska
- 50 **Białowica wątroby – punkt widzenia chirurga**
Antonina Respondek, Maksymilian Baryła, Aleksandra Popławska-Ferenc, Maciej Kosieradzki, Monika Dybicz, Marek Gołębiowski, Piotr Małkowski

PRZEWLEKŁE CHOROBY I MARSKOŚĆ WĄTROBY

- 58 **Autoimmunizacyjne zapalenie wątroby u kobiety ciężarnej**
Dorota Dybowska
- 64 **Zaburzenia poznawcze w alkoholowej chorobie wątroby**
Maciej A. Miarka, Magdalena Grusiecka-Stańczyk
- 71 **Pozawątrobowe konsekwencje stłuszczeniowej choroby wątroby**
Krzysztof Tomasiewicz
- 78 **Pierwotny zespół Budda i Chiariego w Europie**
Dorota Kozielewicz, Julita Skrzypek
- 87 **Wybrane szczepienia u pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby**
Justyna Janocha-Litwin, Sandra Mróz, Krzysztof Simon
- 96 **Rak wątrobowokomórkowy – jakie czynniki wpływają na długie przeżycie?**
Monika Pazgan-Simon

WĄTROBA A LEKI

- 101 **Hepatotoksyczność wybranych leków przeciwbólowych u chorych z marskością wątroby i bez niej**
Marta Rorat, Wojciech Szymański, Aleksander Zińczuk
- 114 **Późne powikłania polekowego toksycznego uszkodzenia wątroby**
Piotr Stalke

DIAGNOSTYKA CHOROBY WĄTROBY

- 131 **Rola endoskopii w diagnostyce i leczeniu pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych**
Anna Belina, Piotr Szredzki, Marcin Dembiński, Michał Kukla
- 138 **Znaczenie elastografii w diagnostyce hepatologicznej u dzieci**
Eliza Łężyk-Ciemniak, Justyna Moppert, Małgorzata Pawłowska

VARIA

- 143 **Kannabinoidy i układ endokannabinoidowy w chorobach wątroby**
Anna Parfieniuk-Kowerda, Diana Martonik, Aleksander Tarasik, Robert Flisiak
- 150 **Hiperbilirubinemia czynnościowa u dzieci i młodzieży**
Marta Flisiak-Jackiewicz, Anna Bobrus-Chociejska, Dariusz Marek Lebensztejn
- 154 **Zaburzenia gospodarki żelazowej w MAFLD. MHF/DIOS – definicja, klasyfikacja, postępowanie**
Piotr Zieliński, Katarzyna Sikorska
- 161 **Wpływ aktywacji płytek krwi na regenerację, włóknienie i onkogenezę w wątrobie – aspekty molekularne**
Aleksandra Hus, Magdalena Durlik, Olga Tronina, Piotr Małkowski, Edyta Karpeta, Aleksandra Popławska-Ferenc, Aleksandra Nowaczyńska, Olga Łęcka-Jankowska

wiele historii, jeden hepa**regen** Timonacicum

Pomocniczo w ostrych i przewlekłych schorzeniach wątroby o różnej etiologii oraz w toksycznym uszkodzeniu wątroby spowodowanym alkoholem, lekami lub substancjami chemicznymi¹.

Pacjent z cukrzycą

Pacjent z nadciśnieniem
tętniczym

Pacjent z otyłością

Pacjent z dyslipidemią

27lat

doświadczenia
w Polsce

detoksykacja,
hepatoprotekcja

Informacja o produkcie leczniczym Heparegen. Nazwa produktu leczniczego: Heparegen 100 mg, tabletki. **Skład jakościowy i ilościowy:** 1 tabletka zawiera 100 mg kwasu tiazolidynokarboksylowego (Timonacicum). Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna. **Postać farmaceutyczna:** tabletka. Biała, okrągła, obustronnie płaska tabletka z rowkiem dzielącym. **Wskazania do stosowania:** Pomocniczo w ostrych i przewlekłych schorzeniach wątroby o różnej etiologii oraz w toksycznym uszkodzeniu wątroby spowodowanym alkoholem, różnymi lekami lub substancjami chemicznymi. **Dawkowanie i sposób podawania:** **Dawkowanie:** Dorosli: Początkowo 200 mg (2 tabletki) 2-3 razy na dobę, następnie po ustąpieniu ostrych objawów 100 mg (1 tabletka) 2 razy na dobę. **Dzieci i młodzież:** **Dzieci w wieku powyżej 15 lat:** Początkowo 200 mg (2 tabletki) 2 lub 3 razy na dobę, następnie po ustąpieniu ostrych objawów 100 mg (1 tabletka) 2 razy na dobę. **Dzieci w wieku 6-15 lat:** 50 mg (1/2 tabletki)/10 kg masy ciała na dobę w 2-3 dawkach podzielonych. **Sposób podawania:** Podanie doustne. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na kwas tiazolidynokarboksylowy lub którąkolwiek substancję pomocniczą. **Dzieci i młodzież:** Nie stosować u dzieci poniżej 6. roku życia. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:** W celu obserwacji postępów leczenia zaleca się okresowo co 4 tygodnie wykonywanie oznaczenia aktywności aminotransferaz. Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni zażywać tego leku. **Działania niepożądane:** Działania niepożądane wymieniono według częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). **Zaburzenia żołądka i jelit:** Częstość nieznana: nudności. **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:** Częstość nieznana: odczyny skórne. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:** Bausch Health Ireland Limited, 3013 Lake Drive, Citywest Business Campus, Dublin 24, D24PPT3, Irlandia. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** Pozwolenie nr R/0293. Wydane przez Prezesa URPL. **Kategoria dostępności:** Lek wydawany z przepisu lekarza (Rp). **Dystrybucja i marketing:** Bausch Health Poland Sp. z o.o., ul. Przemysłowa 2, 35-959 Rzeszów, tel.: 22 627 28 88, www.icnpolfa.pl. Data aktualizacji: 10.2021.

Rocznik Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego

HEPATOLOGIA



2024, Vol. 24

pod redakcją
dr hab. n. med. Doroty Kozielowicz

Autorzy prac

Brygida Adamek
Maksymilian Baryła
Anna Belina
Anna Bobrus-Chociej
Michał Brzdęk
Marcin Dembiński
Krystyna Dobrowolska
Magdalena Durlik
Monika Dybicz
Dorota Dybowska
Robert Flisiak
Marta Flisiak-Jackiewicz
Marta Gesing
Marek Gołębiowski
Magdalena Grusiecka-Stańczyk
Aleksandra Hus
Justyna Janocha-Litwin
Jerzy Jaroszewicz
Marcin Kaczmarczyk
Edyta Karpeta
Ewa Karpińska
Maciej Kosieradzki
Dorota Kozielowicz
Michał Kukła
Natalia Kulawiak
Dariusz Lebensztejn
Olga Łęcka-Jankowska
Eliza Łężyk-Ciemniak
Piotr Małkowski
Diana Martonik

Mateusz Mazur
Włodzimierz Mazur
Maciej A. Miarka
Justyna Moppert
Sandra Mróz
Aleksandra Nowaczyńska
Anna Parfieniuk-Kowerda
Małgorzata Pawłowska
Monika Pazgan-Simon
Anna Piekarska
Aleksandra Popławska-Ferenc
Antonina Respondek
Michał Rokicki
Małgorzata Romanik
Marta Rorat
Anna Roszko-Wysokińska
Katarzyna Sikorska
Krzysztof Simon
Julita Skrzypek
Piotr Stalke
Małgorzata Sulima
Piotr Szredzki,
Wojciech Szymański
Aleksander Tarasik
Krzysztof Tomasiewicz
Olga Tronina
Marta Wawrzynowicz-Syczewska
Jakub Wielgat
Dorota Zarębska-Michaluk
Piotr Zieliński
Aleksander Zińczuk

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



Szanowni Państwo,
Drodzy Czytelnicy,

to już dwudziesty czwarty tom rocznika „Hepatology”, który trafia do Państwa rąk. Za rok pierwszy poważny jubileusz – dwadzieścia pięć lat naszych spotkań podczas konferencji i zjazdów Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego i Hepatologii. To przyszłość, choć niedaleka.

Tymczasem zachęcam do lektury „Hepatologii 2024”. W publikacji znajdą Państwo dwadzieścia trzy artykuły napisane przez cenionych i doświadczonych klinicystów, którzy codziennie przy łóżkach pacjentów zdają swój egzamin praktyczny. W swych artykułach dzielą się doświadczeniem oraz wiedzą teoretyczną z zakresu zagadnień dotyczących chorób wątroby i ich leczenia.

Dziękuję wszystkim Autorom za współpracę i czas, jaki poświęcili na napisanie publikacji.

Dziękuję również Sponsorom i Wydawcy, bez pomocy których przygotowanie tegorocznego tomu „Hepatologii” byłoby niemożliwe.

Życzę udanej lektury. Mam też nadzieję, że wiedza, którą znajdą Państwo na tych stronach, będzie pomocna w Państwa codziennej praktyce klinicznej.

dr hab. n. med. Dorota Koziół, prof. UMK
Redaktor Wydania

WĄTROBA W CHOROBAH ZAKAŻNYCH I PASOŻYTNICZYCH

Zasady przerywania leczenia analogiem nukleoz(t)ydowym w przewlekłym zapaleniu wątroby typu B

Principles of discontinuation of nucleos(t)ide analogue treatment in chronic hepatitis B

Jerzy Jaroszewicz

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Śląski
Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Śląskie Centrum
Chorób Zakaźnych w KatowicachADRES DO KORESPONDENCJI: dr hab. n. med. Jerzy Jaroszewicz, prof. SUM, e-mail: jjaroszewicz@sum.edu.pl

STRESZCZENIE

Dostępne dane naukowe wskazują na korzystne oddziaływanie analogów nukleozyd(t)owych u osób przewlekle zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus* – HBV), w kilku perspektywach czasowych. W perspektywie krótkoterminowej (zwykle do 1 roku) dochodzi do supresji replikacji HBV poniżej poziomu wykrywalności, w średnio-terminowej (zwykle 3–5 lat) do zahamowania, a nawet regresji stanu zapalnego i włóknienia wątroby, zaś w długoterminowej (5–10 lat) – do odbudowy swoistych funkcji odpornościowych oraz zmniejszenia stopnia integracji HBV. Niestety w przypadku długotrwałego stosowania analogów nukleozyd(t)owych (AN) szanse na utratę HBsAg zwykle nie przekraczają 0,7–1% w ciągu roku leczenia. Najnowsze doniesienia sugerują jednak, że przerwanie leczenia AN przed utratą HBsAg u niektórych chorych może być atrakcyjną strategią. Dotyczy to zakażonych HBV bez antygenu HBe, rasy kaukaskiej, bez marskości wątroby, z długotrwałą i pełną supresją replikacji HBV oraz niskim stężeniem HBsAg w surowicy krwi. W tej populacji zaprzestanie leczenia może prowadzić do uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej u ponad 40% chorych, zaś u 10–20% – do utraty antygenu HBs 2 lata później. Kluczowymi warunkami pozostają jednak: ścisła kwalifikacja, zrozumienie tej strategii przez chorego, wnikliwa kontrola, której celem jest rozpoczęcie terapii w przypadku wykrycia istotnego zaostrzenia aktywności choroby.

SŁOWA KLUCZOWE: HBV, przewlekłe zapalenie wątroby typu B, utrata antygenu HBs, analogi nukleotydydowe, przerywanie leczenia HBV

ABSTRACT

Beneficial effects of the use of nucleos(t)ide analogues (AN) in people chronically infected with hepatitis B virus (HBV) can be seen in several time ranges. In the short term (usually up to 1 year), HBV replication is suppressed below the detection level, in the medium term (usually 3–5 years) inflammation and fibrosis are inhibited or even regressed, and in the long term (5–10 years) specific immune functions are restored and degree of HBV integration decreased. Unfortunately, in the case of long-term use of AN, the chance of losing HBsAg usually does not exceed 0.7–1% per year of treatment. However, recent reports suggest that discontinuing of nucleos(t)ide analogues before HBsAg loss appears to be a particularly attractive strategy in some patients. This applies to people infected with HBV without the HBe antigen, Caucasians, without liver cirrhosis, with long-term full suppression of HBV replication and low HBsAg concentration. In this population, it may lead to a sustained virological response in over 40%, and in 10–20% of cases loss of HBs antigen even 2 years after discontinuation of treatment. However, the key conditions remain strict qualification, understanding of this strategy by the patient, and thorough monitoring aimed at initiating retherapy if a significant exacerbation of disease activity is detected.

KEY WORDS: HBV, chronic hepatitis B, HBs antigen loss, nucleotide analogues, discontinuation of HBV treatment



TABELA 1. Kryteria rozpoznania poszczególnych faz zakażenia HBV wraz ze wskazaniami do leczenia przeciwwirusowego – na podstawie wytycznych Europejskiego Towarzystwa Chorób Wątroby (European Association for the Study of the Liver – EASL)

	Faza 1. Przewlekłe zakażenie z dodatnim antygenem HBe	Faza 2. Przewlekłe zapalenie z dodatnim antygenem HBe	Faza 3. Przewlekłe zakażenie z ujemnym antygenem HBe	Faza 4. Przewlekłe zapalenie z ujemnym antygenem HBe
Poprzednia terminologia	Faza tolerancji immunologicznej	Faza immunoreaktywna z dodatnim HBeAg	Nieaktywne nosicielstwo	HBeAg-ujemne zapalenie wątroby typu B
Antygen HBe	Dodatni	Dodatni	Ujemny	Ujemny
Antygen HBs (stężenie)	Wysokie	Wysokie/umiarkowane	Niskie	Umiarkowane
HBV-DNA (IU/ml)	>10 ⁷	10 ⁴ –10 ⁷	<2000*	>2000
Aktywność ALT	Prawidłowa	Podwyższona	Prawidłowa	Podwyższona**
Aktywność zapalna w wątrobie	Brak/minimalna	Wysoka/umiarkowana	Brak	Wysoka/umiarkowana
Wskazanie do leczenia anty-HBV	Nie	Tak	Nie	Tak
* może się wahać w zakresie 2000–20 000 IU/ml bez istotnego postępu choroby; ** typowe fluktuacje, może być okresowo prawidłowa pomimo postępu choroby				

MECHANIZMY PRZETRWANIA ZAKAŻENIA WIRUSEM ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B

Przewlekłe zapalenie wątroby typu B (PZW B) przebiega w sposób dynamiczny, co jest odzwierciedlone w fazowości choroby (tab. 1) [1]. Aktywność choroby jest zależna od wypadkowej skuteczności terapii przeciwwirusowej, procesów odpornościowych oraz naturalnej ewolucji wirusa. Cechą wirusa zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus* – HBV), naważniejszą z punktu widzenia przetrwania w organizmie osoby zakażonej, jest jego umiejętność szybkiego tworzenia kowalennie zamkniętego, kolistego DNA (*covalently closed circular DNA* – cccDNA) w zakażonych komórkach. Uważa się, że ten minichromosom może powstawać już w ciągu 24–72 godzin od zakażenia, zaś czas jego półtrwania w zależności od metodyki badań wynosi od 40 dni (testy *in vitro*) do 9 miesięcy lub nawet dłużej (testy *in vivo*). Nie jest to więc struktura, która – jak wcześniej uważano – może przetrwać długie lata. Najnowsze badania *in vitro*, badające możliwość archiwizowania mutacji genomu wirusa związanych z opornością na AN, wskazują na dość szybki obrót cccDNA (3–5 miesięcy), co więcej nie stwierdzono postaci nieaktywnych tej cząsteczki [2]. Zawartość cccDNA w hepatocytach jest dość stabilna. Liczba jego

cząsteczek w komórce zmienia się w poszczególnych fazach zakażenia w zakresie 1–2 kopie w fazach nieaktywnych (faza 1. oraz 3.), do 5–60 w fazach aktywnych (faza 2. i 4.). Niestety, również po utarciu antygeny HBs niewielka liczba cząstek cccDNA może pozostawać w hepatocytach (<0,1/komórkę), co umożliwia wirusowi reaktywację w stanach niedoborów odporności. Warto też wspomnieć, że podobnie stabilna jest liczba fragmentów DNA wirusa zintegrowanych z kodem gospodarza, a jej spadek u osób leczonych AN obserwuje się raczej w perspektywie długoterminowej – 10-letniej [3]. Spadek stopnia integracji HBV po latach leczenia może być ważnym mechanizmem przeciwnowotworowym AN.

WPŁYW ANALOGÓW NUKLEOZ(T)YDOWYCH NA PRZEBIEG PRZEWLEKŁEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B

Powyższe dane wskazują, że nie ma bezpośredniej, prostej zależności pomiędzy nasileniem replikacji wirusa, a zawartością jego elementów wewnątrz zakażonych komórek. Idąc dalej tym tropem, leki wpływające bezpośrednio na replikację – inhibitory polimerazy HBV, czyli powszechnie stosowane analogi nukleoz(t)ydowe

(AN) w niewielkim stopniu, krótkoterminowo, wpływają na stężenia białek wirusa (HBsAg, HBcrAg itd.).

U większości (ok. 80%) chorych leczonych AN stwierdza się stosunkowo stabilne stężenie antygeny HBs w perspektywie 5-letniej, a u jedynie około 20% pacjentów notuje się spadki stężenia tego antygeny przekraczające $0,5 \log_{10}$ w ciągu 2 lat. Co ciekawe, u tych 20% występuje znacząco wyższe stężenie chemokiny IP-10 (CXCL-10) w surowicy krwi, które jest wykładnikiem aktywacji immunologicznej głównie limfocytów Th1 [4]. Można więc w dużym uproszczeniu powiedzieć, że chorzy, u których pojawiła się większego stopnia rekonstrukcja swoistych odpowiedzi immunologicznych anty-HBV, osiągają głębsze spadki stężenia antygeny HBs. Mają więc większą szansę na utratę HBsAg. Jednak z uwagi na znaczny potencjał inhibicyjny wirusa wobec odpowiedzi immunologicznych zdarzenie to jest rzadkie. Utrata HBsAg może być jeszcze rzadsza w przypadku występowania chorób obniżających odporność, m.in. zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (*human immune-deficiency virus* – HIV) [5]. Rzeczywiście, wykazano, że częściowa odbudowa swoistej odpowiedzi anty-HBV w zakresie limfocytów T skierowanych przeciwko białku rdzeniowemu i polimerazy HBV może wymagać 5–10 lat leczenia AN [6].

Dostępne dane naukowe wskazują na kilka zakresów czasowych korzystnego oddziaływania AN u osób przewlekle zakażonych HBV. W perspektywie krótkoterminowej (zwykle do 1 roku) dochodzi do supresji replikacji HBV poniżej poziomu wykrywalności, w perspektywie średnioterminowej (zwykle 3–5 lat) – do zahamowania, a nawet regresji stanu zapalnego i włóknienia, zaś w długoterminowej (5–10 lat) – do odbudowy swoistych przeciwwirusowych funkcji odpornościowych oraz zmniejszenia zawartości integratorów HBV. Rokowanie chorych z zakażeniem HBV znacząco poprawia utrata HBsAg – według niektórych źródeł wprost wyrównuje to rokowanie zakażonych z populacją ogólną. Niestety w przypadku długotrwałego stosowania AN szansa na utratę HBsAg zwykle nie przekracza 0,7–1% w ciągu roku leczenia.

WPŁYW ODSTAWIENIA ANALOGÓW NUKLEOZ(T)YDOWYCH NA PRZEBIEG ZAKAŻENIA

Zasadniczym pytaniem pozostaje to, czy możemy w oczekiwaniu na dostępność nowych terapii anty-HBV zwiększyć szansę chorego na utratę HBsAg?

Otóż okazuje się, że u części osób tak. Paradoksalnie właśnie poprzez zaprzestanie leczenia analogiem nukleoz(tydowym. Kluczowy jednak jest wybór chorych, u których taka strategia daje największe szanse powodzenia, oraz odpowiedni moment.

Jednym z pierwszych badań z randomizacją analizujących możliwość zaprzestania leczenia AN u wybranych chorych była praca Hadziyannis J.S. i wsp. [7]. Przeanalizowano przypadki 33 chorych z HBeAg-PZW B. Leczono ich w badaniu klinicznym adefowirem przez 4–5 lat. Ci pacjenci mieli niewykrywalne HBV-DNA, prawidłową aktywność ALT oraz umiarkowane włóknienie wątroby (2–3 wg Ischaka). Wyniki ponad 5-letniej dalszej obserwacji okazały się bardzo obiecujące. Po odstawieniu leczenia 18 chorych (55%) uzyskało trwałą odpowiedź wirusologiczną (HBV-DNA <2000 IU/ml, ALT N), a 13 z nich (72%) utraciło HBsAg. Wśród pozostałych osób 15% musiało być ponownie leczonych AN. U nikogo nie doszło do dekompensacji funkcji wątroby. Głównym czynnikiem rokowniczym zwiększającym utratę HBsAg było niższe stężenie HBsAg oraz wyższa aktywność ALT w momencie przerywania leczenia. Chociaż wyniki uzyskane w tak małej grupie trudno jest ekstrapolować, to praca ta otworzyła drogę wielu badaniom obserwacyjnym i z randomizacją.

Dalsze, początkowo niewielkie, badania z randomizacją prowadzone w innych krajach potwierdziły zwiększone prawdopodobieństwo utraty HBsAg po zaprzestaniu leczenia u wybranych chorych. Niemieckie badanie FINITE CHB prowadzone u chorych z HBeAg-ujemnym PZW B, bez marskości wątroby po ≥ 4 latach leczenia tenofowirem z pełną supresją replikacji przez minimum 3,5 roku, potwierdziło, że 62% chorych 144 tygodnie po przerwaniu leczenia nie wymagało ponownej terapii. W badaniu tym szansa na utratę HBsAg po 144 tygodniach od zaprzestania leczenia wyniosła 19% [8]. Potwierdzono również, że u chorych, którzy w wyniku przerywania terapii utracili HBsAg, dochodziło do stymulacji nieswoistej (TNF- α , IL-10, IL-12, IP-10) oraz swoistej odpowiedzi odpornościowej anty-HBV (niska ekspresja *KLRG1* i PD-1, a wysoka Ki-67 i CD-38 na limfocytach T) [9,10].

Największym wyzwaniem takiej strategii pozostaje selekcja chorych, u których dojdzie do uzyskania trwałej kontroli immunologicznej lub utraty HBsAg. U zdecydowanej większości (>90%) dochodzi do gwałtownego zwiększenia stężenia HBV-DNA po odstawieniu leczenia, a u części do flar enzymatycznych ALT, które mogą mieć związek z eliminacją HBV

(tzw. flary eliminacyjne), ale też mogą prowadzić do dekompensacji funkcji wątroby. Jednym z większych badań kohortowych było opublikowane w 2022 roku wieloośrodkowe badanie RETRACT-B [11]. Wśród 1726 osób, u których przerwano leczenie, 248 pochodziło z Europy, 1233 z Azji oraz 245 z Kanady. Nie stosowano jednorodnych zasad dotyczących selekcji chorych, u których przerwano leczenie, a grupa była dość heterogenna. Pozwoliło to na lepsze oddanie warunków rzeczywistej praktyki klinicznej. Mediana czasu leczenia AN wynosiła 3 lata, 84% chorych miało HBeAg-PZW B, a u 12% rozpoznano marskość wątroby. Po roku od ostawienia AN odsetek chorych z utartą HBsAg wyniósł 3,2%, ale już po 24 miesiącach – 13%. Jest to ważna obserwacja wskazująca, że czas do utraty HBsAg u większości chorych przekracza 1 rok po odstawieniu leczenia. Do czynników rokowniczych zwiększających prawdopodobieństwo utraty HBsAg po 2 latach należały wiek ≥ 50 lat (16,8% vs. 8,7%), pochodzenie kaukaskie vs. azjatyckie (36,5% vs. 10,6%), stosowanie tenofoviru DF vs. entekawiru (18,1% vs. 10,5%) oraz niższe stężenia HBsAg w momencie przerwania leczenia (HBsAg < 100 IU/ml vs. 100–1000 IU/ml vs. > 1000 IU/ml – 43% vs. 7,4% vs. 1,1%). Z drugiej strony, 54,7% chorych po dwóch latach wymagało ponownej terapii. Uzyskano również ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa. Ryzyko dekompensacji funkcji wątroby sięgało aż 4,3% u chorych z marskością wątroby, podczas gdy w pozostałej populacji wyniosło 0,8%. Siedem z 19 osób z dekompenacją funkcji wątroby zmarło. Jest to bardzo ważny aspekt, ponieważ w większości poprzednich badań nie włączano chorych z marskością wątroby. Wyniki badania RETRACT-B sugerują, że tacy chorzy nie powinni być kwalifikowani do przerywania leczenia AN.

Na szczególną uwagę zasługuje jeszcze jedno badanie z randomizacją – Stop-NUC, prowadzone w ośrodkach niemieckich [12]. W badaniu tym porównano 79 chorych z HBeAg-ujemnym PZW B do grupy, u której przerwano terapię AN lub do grupy, w której ją kontynuowano. Nie włączano chorych z marskością wątroby, a czas leczenia AN przekraczał 4 lata. Ważną cechą tego badania była duża dbałość o bezpieczeństwo i jasno sprecyzowane kryteria reterapii AN. Ponowne leczenie podejmowano, gdy po jego odstawieniu stwierdzono: dwukrotnie ALT $> 10 \times$ GGN lub ALT $> 5 \times$ GGN przez ≥ 28 dni lub ALT $> 2 \times$ GGN ≥ 28 dni oraz HBV-DNA $\geq 20\,000$ IU/ml lub dwukrotnie stężenie bilirubiny całkowitej $> 1,5 \times$ GGN. Podejście takie spowodowało, że u żadnego z pacjentów nie doszło do

dekompensacji funkcji wątroby. Wcześniejsza reterapia zmniejsza szanse na utratę HBsAg. W badaniu Stop-NUC po 2 latach obserwacji utratę HBsAg stwierdzono u 10% chorych, ale aż 41% uzyskało trwałą odpowiedź wirusologiczną, tj. HBV-DNA < 2000 IU/ml, oraz aktywność ALT w normie.

Zrozumienie i akceptacja ryzyka terapii przez chorych oraz aspekt bezpieczeństwa wydają się głównymi kryteriami, które należy uwzględnić podejmując decyzję o przerywaniu leczenia AN. W niedawno opublikowanej metaanalizie dostępnych badań, do których włączono ponad 4 tysiące chorych, stwierdzono, że sumaryczne ryzyko zaostrzenia choroby (flar enzymatycznych) prowadzące do dekompensacji u osób bez marskości wynosi 0,09%, zaś u chorych z marskością – 3,63%. Przedkłada się to na ryzyko zgonu odpowiednio u 0,3% oraz 0,98% pacjentów [13].

Podstawowym warunkiem bezpiecznego przerywania leczenia AN jest możliwość częstej kontroli stanu chorych – w początkowym okresie i w przypadku podwyższonej aktywności ALT nawet co 2–4 tygodnie. Jednak przy odpowiednim doborze grup 40–50% chorych nie wymaga ponownej terapii, a ich długookresowa kontrola jest podobna do stosownej w fazie niskiej replikacji. Największym sukcesem terapii jest szansa na doprowadzenie do utraty HBsAg nawet u 20–30% prawidłowo zakwalifikowanych chorych. Wyzwaniem pozostaje sprecyzowanie kryteriów rokowniczych utraty HBsAg. Wydaje się, że w przyszłości poza niskim stężeniem HBsAb (zwykle < 1000 IU/ml), może to być również niewykrywalne HBV-RNA lub niskie stężenie antygeny rdzeniowego (HBcrAg $< 3 \log_{10}$ IU/l), które stwarzają szansę na utratę HBsAg $> 30\%$ [14–16]. Ostatnio zasugerowano również bardzo prosty wskaźnik, czyli stosunek aktywności ALT do stężenia antygeny HBs, którego stosowanie w azjatyckiej pracy wiąże się z ponad 90% ujemną wartością predykcyjną dla utraty HBsAg [17].

Możliwość optymalizacji skuteczności leczenia AN przez jego wcześniejsze przerywanie zostało również uwzględnione w wytycznych leczenia PZW B Europejskiego Towarzystwa Badań Chorób Wątroby (European Association for the Study of the Liver – EASL) z 2017 roku [1]. Może to być podstawą formalną uzasadniającą to postępowanie. Wytyczne te wskazują, że strategię taką można rozważyć u wybranych chorych z HBeAg-ujemnym PZW B, bez marskości wątroby, którzy są skutecznie leczeni (niewykrywalne HBV-DNA) przez ponad 3 lata i istnieje możliwość ścisłego ich monitoringu po przerywaniu leczenia AN.

PODSUMOWANIE

Przerwanie leczenia analogami nukleozyd(t)owymi przed utratą HBsAg wydaje się szczególnie atrakcyjną opcją dla zakażonych HBV bez antygenu HBe, rasy kaukaskiej, bez marskości wątroby, z długotrwałe pełną supresją replikacji HBV oraz niskim stężeniem HBsAg. W tej populacji może to prowadzić do uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej w ponad 40% przypadków, zaś u 10–20% chorych – do utraty antygenu HBs nawet w 2 lata po zaprzestaniu leczenia. Najważniejszymi warunkami powodzenia pozostają ścisła kwalifikacja, zrozumienie tej strategii przez chorego oraz wnikliwy monitoring, który pozwoli rozpocząć reterapię w przypadku wykrycia istotnego zaostrzenia aktywności choroby.

KONFLIKT INTERESÓW

J. Jaroszewicz prowadził wykłady na zlecenia firmy Gilead oraz Roche.

PIŚMIENICTWO

1. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017; 67: 370-398.
2. Huang Q, Zhou B, Cai D et al. Rapid Turnover of Hepatitis B Virus Covalently Closed Circular DNA Indicated by Monitoring Emergence and Reversion of Signature-Mutation in Treated Chronic Hepatitis B Patients. *Hepatology* 2021; 73: 41-52.
3. Chow N, Wong D, Lai CL et al. Effect of Antiviral Treatment on Hepatitis B Virus Integration and Hepatocyte Clonal Expansion. *Clin Infect Dis* 2023; 76: e801-e809.
4. Jaroszewicz J, Ho H, Markova A et al. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) decrease and serum interferon-inducible protein-10 levels as predictive markers for HBsAg loss during treatment with nucleoside/nucleotide analogues. *Antivir Ther* 2011; 16: 915-924.
5. Jaroszewicz J, Reiberger T, Meyer-Olson D et al. Hepatitis B surface antigen concentrations in patients with HIV/HBV co-infection. *PLoS One* 2012; 7: e43143.
6. Boni C, Laccabue D, Lampertico P et al. Restored function of HBV-specific T cells after long-term effective therapy with nucleos(t)ide analogues. *Gastroenterology* 2012; 143: 963-973.e9.
7. Hadziyannis SJ, Sevastianos V, Rapti I et al. Sustained responses and loss of HBsAg in HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B who stop long-term treatment with adefovir. *Gastroenterology* 2012; 143: 629-636.e1.
8. Berg T, Simon KG, Mauss S, FINITE CHB study investigators [First investigation in stopping TDF treatment after long-term virological suppression in HBeAg-negative chronic hepatitis B]. Long-term response after stopping tenofovir disoproxil fumarate in non-cirrhotic HBeAg-negative patients - FINITE study. *J Hepatol* 2017; 67: 918-924.
9. Höner Zu Siederdisen C, Rinker F, Maasoumy B et al. Viral and Host Responses After Stopping Long-term Nucleos(t)ide Analogue Therapy in HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B. *J Infect Dis* 2016; 214: 1492-1497.
10. Rinker F, Zimmer CL, Höner Zu Siederdisen C et al. Hepatitis B virus-specific T cell responses after stopping nucleos(t)ide analogue therapy in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2018; 69: 584-593.
11. Hirode G, Choi HSJ, Chen CH, RETRACT-B Study Group. Off-Therapy Response After Nucleos(t)ide Analogue Withdrawal in Patients With Chronic Hepatitis B: An International, Multicenter, Multiethnic Cohort (RETRACT-B Study). *Gastroenterology* 2022; 162: 757-771.e4.
12. van Bömmel F, Stein K, Heyne R et al. A multicenter randomized-controlled trial of nucleos(t)ide analogue cessation in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2023; 78: 926-936.
13. Tseng CH, Chen TH, Wu JL, Lee TY, Borghi JA, Lin JT, Nguyen MH, Hsu YC. Serious adverse events after cessation of nucleos(t)ide analogues in individuals with chronic hepatitis B: A systematic review and meta-analysis. *JHEP Rep.* 2022 Oct 28; 5(1): 100617.
14. Maasoumy B, Wiegand SB, Jaroszewicz J et al. Hepatitis B core-related antigen (HBcrAg) levels in the natural history of hepatitis B virus infection in a large European cohort predominantly infected with genotypes A and D. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21: 606.e1-10.
15. Jaroszewicz J, Calle Serrano B, Wursthorn K et al. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) levels in the natural history of hepatitis B virus (HBV)-infection: a European perspective. *J Hepatol* 2010; 52: 514-522.
16. Brakenhoff SM, de Kneegt RJ, van Campenhout MJH et al. End-of-treatment HBsAg, HBcrAg and HBV RNA predict the risk of off-treatment ALT flares in chronic hepatitis B patients. *J Microbiol Immunol Infect* 2023; 56: 31-39.
17. Hin-Man Leung R, Wan-Hin Hui R, Mak LY et al. ALT to qHBsAg ratio predicts long-term HBsAg seroclearance after entecavir cessation in Chinese patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2024 Mar 23; S0168-8278(24)00204-6.

WĄTROBA W CHOROBAH ZAKAŹNYCH I PASOŻYTNICZYCH

Zakażenie HBV w okresie eliminacji u ciężarnych i dzieci

HBV infection in pregnant women and children during the HBV elimination

Małgorzata Pawłowska

Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Wydział Lekarski
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 strategii eliminacji zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus* – HBV), ogłoszonej przez WHO w 2016 roku jeden z głównych aspektów stanowi profilaktyka zakażeń wertykalnych. W profilaktyce tych zakażeń zaleca się chemioprophylaksę tenofowirem od 28 tygodnia ciąży u kobiet z wysoką wiremią (HBV-DNA > 2×10^5 IU/ml) lub obecnością HBeAg w surowicy oraz immunoprofilaktykę czynno-bierną (HepB BD + HBIG) u wszystkich noworodków matek zakażonych HBV. Zwrócono uwagę na częstość występowania utajonych zakażeń HBV wśród dzieci i młodzieży oraz rolę dawki szczepionki i dodatkowego szczepienia przypominającego p/WZW B w profilaktyce HBV, szczególnie w rejonach wysoce endemicznych oraz grupach ryzyka. Wskazano na rolę wieku rozpoczęcia terapii w kontekście wyleczenia funkcjonalnego.

SŁOWA KLUCZOWE: HBV, zakażenia wertykalne, profilaktyka, utajone zakażenia HBV, dzieci

ABSTRACT

In the HBV elimination strategy announced by WHO in 2016, one of the main aspects is the prevention of vertical infections. In the prevention of vertical HBV infections, chemoprophylaxis with tenofovir is recommended from the 28th week of pregnancy in women with high viral load (HBV-DNA > 2×10^5 IU/ml) or the presence of HBeAg in the serum and active-passive immunoprophylaxis (HepB BD + HBIG) in all newborns. mothers infected with HBV. Attention was paid to the incidence of latent HBV infections among children and adolescents and the role of the vaccine dose and additional hepatitis B booster vaccination in the prevention of HBV, especially in highly endemic areas and risk groups. The role of the age of initiation of therapy in the context of functional cure was indicated.

KEY WORDS: HBV, vertical infections, prevention, occult HBV infections, children

WPROWADZENIE

Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus* – HBV) u kobiety ciężarnej może być związane z niekorzystnymi skutkami, jak cukrzyca ciążowa, wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych oraz poród przedwczesny. Zawsze stwarza ryzyko transmisji wertykalnej. W strategii eliminacji HBV ogłoszonej przez World Health Organization (WHO) w 2016 roku jeden z głównych aspektów stanowi profilaktyka tych zakażeń (*mother-to-child transmission* – MTCT).

Zakażenia wertykalne oraz zakażenia HBV w pierwszym roku życia charakteryzuje najwyższy odsetek chronicyzacji, zatem można przyjąć, że odpowiadają one za dużą część globalnego obciążenia przewlekłym zapaleniem wątroby typu B (WZW B).

PROFILAKTYKA ZAKAŹEŃ WERTYKALNYCH HBV

Zakażenie wertykalne to jedna z najczęstszych dróg zakażenia HBV. Według szacunkowych danych na

świecie żyje około 6,4 miliona dzieci poniżej piątego roku życia przewlekle zakażonych HBV. Wysokie stężenie HBV-DNA, obecność HBeAg w surowicy kobiety ciężarnej, niewydolność bariery łożyskowej i niedojrzałość układu odpornościowego płodu stanowią czynniki ryzyka przewlekłego zakażenia wirusem. Uodpornienie czynno-bierne (szczepionka p/WZW B i HBIG [*hepatitis B immunoglobulin*]) w pierwszej dobie życia noworodka oraz terapia przeciwwirusowa od 28 tygodnia ciąży u kobiet z wysoką wiremią (HBV-DNA $>2 \times 10^5$ IU/ml) to najważniejsze metody profilaktyki MTCT HBV [1].

W profilaktyce wertykalnych zakażeń HBV WHO zaleca powszechne szczepienie niemowląt co najmniej trzema dawkami szczepionki p/WZW B, ze szczególnym uwzględnieniem terminowego podania dawki urodzeniowej (HepB-BD) – jak najszybciej po urodzeniu, najlepiej w ciągu 24 godzin, a w krajach o wysokiej endemiczności – do 2 godzin po urodzeniu. Od 1992 roku WHO zaleca włączenie szczepień p/WZW B do rozszerzonego programu szczepień (Expanded. Programm of Immunisation – EPI). Wysoka wyszczepialność dawką urodzeniową w odpowiednim czasie oraz ukończenie serii szczepień p/WZW B stanowią najważniejsze interwencje mające na celu zmniejszenie częstości MTCT HBV, a także transmisji HBV we wczesnym dzieciństwie oraz osiągnięcie celów eliminacji wirusa. Ukończenie serii szczepień prowadzi do ochrony immunologicznej u więcej niż 95% dzieci.

Od 2020 roku WHO zaleca u kobiet ciężarnych zakażonych HBV z wysoką wiremią (HBV-DNA $\geq 200\ 000$ IU/ml) profilaktykę przeciwwirusową tenofowirem stosowaną od 28 tygodnia ciąży co najmniej do porodu. W przypadku utrudnionego dostępu do oznaczania HBV-DNA, dopuszcza się oznaczanie obecności HBeAg. Zalecenie to zapewnia dostęp do chemioprophylaktyki wertykalnego zakażenia HBV kobietom w krajach o niskich i średnich dochodach (*low-income and middle-income countries* – LMIC) i stanowi uzupełnienie trzydawkowego szczepienia p/WZW B u wszystkich niemowląt. Kolejnym zaleceniem jest zastosowanie u noworodka matki zakażonej HBV immunoglobuliny (HBIG) w celu dalszego zmniejszenia ryzyka MTCT HBV (ryc. 1). Wykładnikami skuteczności profilaktyki wertykalnych zakażeń HBV jest uzyskanie:

- częstości występowania HBsAg wśród dzieci poniżej 5. roku życia na poziomie niższym niż 0,1%,
- współczynnika transmisji z matki na dziecko poniżej $\leq 2\%$. [2,3].

Nayagam i wsp. przeprowadzili badanie, którego celem była ocena opłacalności okołoporodowej profilaktyki przeciwwirusowej (PAP) u kobiet z grupy wysokiego ryzyka transmisji wertykalnej HBV (HBV-DNA $\geq 200\ 000$ IU/ml lub obecność HBeAg) oraz teoretycznej uproszczonej strategii, zgodnie z którą okołoporodową profilaktykę przeciwwirusową stosuje się u wszystkich kobiet w ciąży zakażonych HBV (obecny HBsAg) bez stratyfikacji ryzyka. Oceniono trzy strategie:

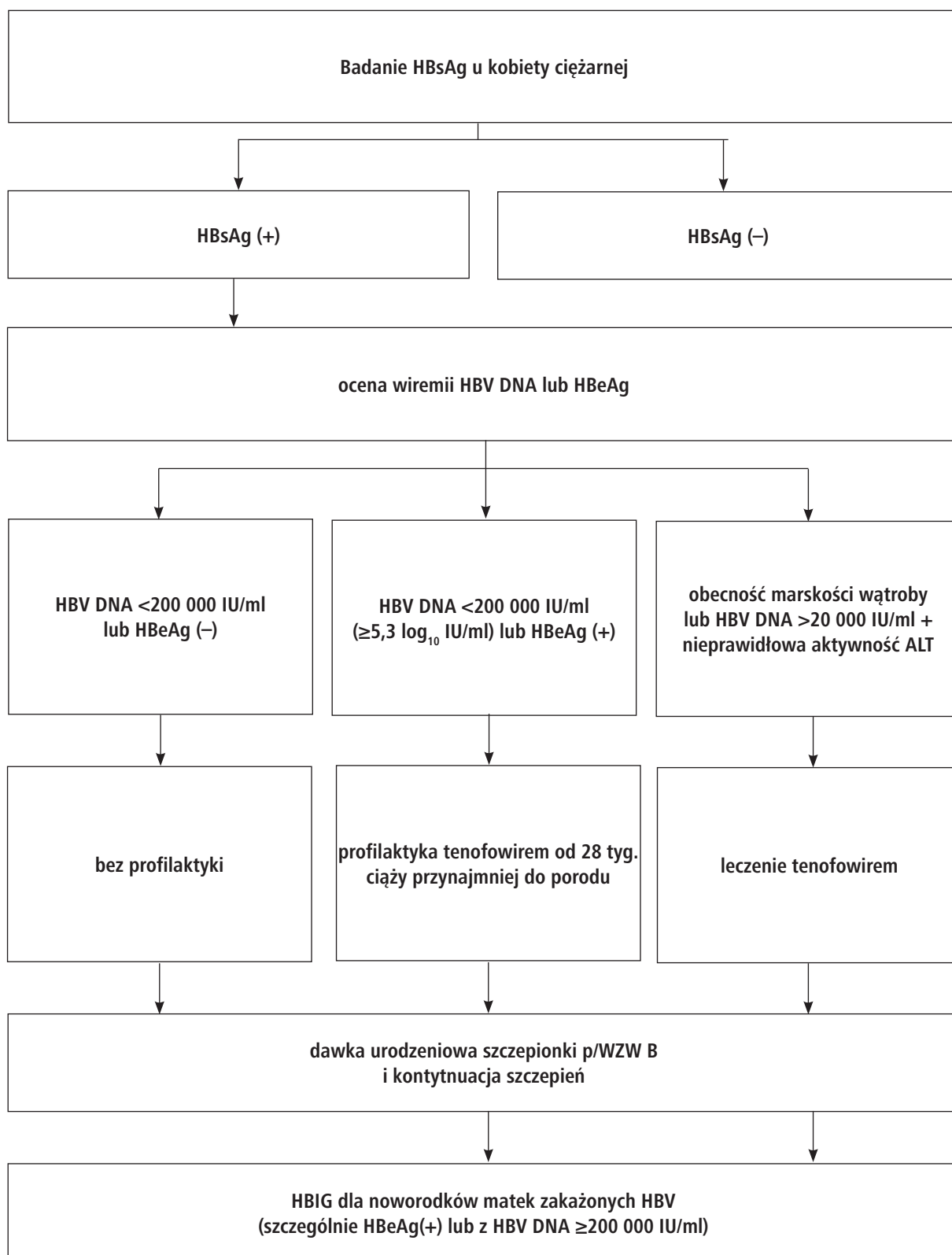
- u ciężarnych z wysokim stężeniem HBV-DNA (PAP-VL),
- u ciężarnych z obecnym HBeAg (PAP-HBeAg),
- u wszystkich kobiet w ciąży z obecnym HBsAg (PAP-universal).

Wyniki porównano z profilaktyką MTCT opartą na szczepieniu p/WZW B noworodków. Oszacowano, że dodanie PAP-VL do HepB-BD mogłoby zapobiec około 1,1 mln nowych infekcji noworodków do 2030 roku i około 3,2–3,4 mln nowych infekcji noworodków do 2100 roku. Teoretycznie strategia oferowania okołoporodowej profilaktyki przeciwwirusowej wszystkim kobietom zakażonym HBV może być opłacalną alternatywą, w zależności od dominujących kosztów diagnostyki i terapii przeciwwirusowej [4].

Liu i wsp. analizowali związek między stężeniem HBcrAg w surowicy a zaostrzeniami przewlekłego zapalenia wątroby typu B (*chronic hepatitis B* – CHB) wśród 172 kobiet ciężarnych z CHB w fazie tolerancji immunologicznej, które otrzymały krótkotrwałą terapię przeciwwirusową tenofowirem (TDF), przerwaną w 12 tygodniu po porodzie. U 52/172 (30,2%) pacjentek wystąpiły zaostrzenia CHB. Wykazano, że stężenia HBcrAg w surowicy w 12 tygodniu po porodzie były niezależnym czynnikiem ryzyka zaostrzeń choroby. Z tego powodu u kobiet ze stężeniem HBcrAg w surowicy $\geq 0,275$ zaleca się kontynuację terapii przeciwwirusowej TDF [5].

Od wielu lat trwa dyskusja dotycząca wpływu sposobu rozwiązania ciąży na ryzyko MTCT HBV. Przeprowadzono metaanalizę 19 artykułów opisujących 11 144 kobiety ciężarne zakażone HBV, spośród których 5251 urodziło siłami natury, a u 5893 wykonano cesarskie cięcie. Wykazano, że cięcie cesarskie zmniejsza ryzyko MTCT i powinno być stosowane w profilaktyce MTCT [6].

Pan i wsp. analizowali, czy cięcie cesarskie i brak karmienia piersią mogą zapobiec MTCT u kobiet zakażonych HBV z obecnym HBeAg, u których nie stosowano leczenia przeciwwirusowego w czasie ciąży.



RYCINA 1. Algorytm profilaktyki wertykalnego zakażenia HBV. Zmodyfikowano na podstawie: WHO Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: guidelines on antiviral prophylaxis in pregnancy. July 2020

Do badania zakwalifikowano 852 matki i 857 noworodków. Wszystkie noworodki tych matek otrzymywały immunoprofilaktykę czynno-bierną zakażenia HBV. Ryzyko zakażenia HBV w grupie noworodków urodzonych cięciem cesarskim było niższe niż w grupie, która urodziła się drogą pochwową. W analizie sposobu karmienia ryzyko w grupie niekarmiącej piersią było istotnie niższe. Cięcia cesarskie i brak karmienia piersią zmniejszają ryzyko MTCT u noworodków matek zakażonych HBV z obecnym HBeAg, które nie otrzymywały leczenia przeciwwirusowego w czasie ciąży [7].

UTAJONE ZAKAŻENIE HBV U DZIECI

Utajone zakażenie HBV (*occult hepatitis B infection* – OBI) jest specyficzną formą zakażenia HBV, które u dorosłych może doprowadzić do raka wątrobowokomórkowego. Utajone zakażenia HBV są powszechne i istotne klinicznie, ale niedostatecznie zbadane i poznane. Stanowią szczególny problem na obszarach endemicznego występowania HBV oraz w grupach wysokiego ryzyka na całym świecie. Badanie HBV-DNA pozostaje metodą kosztowną i niedostępną w wielu krajach wysoce endemicznych HBV o ograniczonych zasobach ekonomicznych. Wskazuje się na zasadność populacyjnych badań serologicznych w kierunku utajonego zakażenia HBV oraz badań prospektywnych mechanizmów i skutków utajonego zakażenia HBV (utajone zakażenie tym wirusem jako zmienna, która może potencjalnie zagrozić eliminacji HBV) [8].

Wu i wsp. na podstawie 50 badań oszacowali ogólną częstość występowania OBI u dzieci i młodzieży na 7,5%. Była ona zróżnicowana w zależności od badanej populacji:

- w populacji zakażonej wirusem HIV wynosiła 24,2%,
- w populacji zdrowej 0,8%,
- w populacji ogólnej 3,8%,
- u dzieci urodzonych przez matki HBsAg-dodatnie 6,4%.

W zależności od profilu serologicznego zakażenia HBV częstość występowania OBI u pacjentów HBsAg-ujemnych, anti-HBc-dodatnich wynosiła 6,6%, u pacjentów HBsAg-ujemnych, anti-HBc-ujemnych 3,0%, u pacjentów HBsAg-ujemnych, anti-HBs negatywnych 4,6%. Pomimo szczepienia p/wzwB i stosowania HBIG, OBI występuje często u dzieci i młodzieży z grup wysokiego ryzyka [9].

Ostatnio donoszono o występowaniu OBI u noworodków matek zakażonych HBV, pomimo stosowania immunoprofilaktyki po urodzeniu, co budzi obawy, że obecna dawka szczepionki p/WZW B może nie być całkowicie skuteczna. Kilka badań wykazało, że szczepionkę p/WZW B w dawce 20 µg charakteryzuje dobra immunogenność i bezpieczeństwo u noworodków. Spośród 549 niemowląt urodzonych przez matki HBsAg i HBeAg-dodatnie z HBV-DNA $\geq 6 \log_{10}$ IU/ml, 349 niemowląt zaszczepiono szczepionką HepB w dawce 10 µg/dawkę w połączeniu z HBIG, a 200 niemowląt szczepionką HepB w dawce 20 µg/dawkę w połączeniu z HBIG. Poziomy anti-HBs w grupie niemowląt szczepionych dawką 10 µg były znacząco niższe w porównaniu do grupy szczepionej dawką 20 µg zarówno w wieku 7 miesięcy (652,48 vs. 1541,72 mIU/ml, $p < 0,001$), jak i w wieku 12 miesięcy (257,44 vs. 1073,41 mIU/ml, $p < 0,001$). Częstość występowania OBI w grupie niemowląt szczepionych dawką 10 µg była znacząco wyższa niż w grupie szczepionych dawką 20 µg – zarówno w wieku 7 miesięcy (21,55% [25/116] vs. 7,56% [9/119], $p = 0,002$), jak i 12 miesięcy (17,07% [14/82] vs. 6,90% [6/87], $p = 0,041$). Analiza OBI w zależności od stężenia anti-HBs wykazała, że u niemowląt ze stężeniem anti-HBs < 100 mIU/ml częstość występowania choroby była wyższa niż u niemowląt z przeciwciałami anti-HBs ≥ 100 mIU/ml (35,71% [5/14] vs. 13,12% [29/221], $p = 0,036$). Badanie wykazało, że zwiększenie dawki szczepionki z 10 µg do 20 µg znacząco zwiększało stężenie przeciwciał anti-HBs i zmniejszało częstość występowania OBI u niemowląt urodzonych przez matki zakażone HBV z wysokim stężeniem HBV-DNA. Dla tej populacji wysokiego ryzyka proponuje się dawkę 20 µg HepB [10].

Li i wsp. badali wpływ dawki przypominającej HepB na OBI u 236 HBsAg-ujemnych dzieci matek zakażonych HBV. W grupie 236 dzieci w wieku 1–3 lat 100 otrzymało dawkę przypominającą HepB. Częstość występowania OBI zmieniała się w trakcie obserwacji i wynosiła 37,14% (78/210), 19,09% (42/220), 20,85% (44/211), 31,61% (61/193), 8,65% (18/208) i 12,71% (30/236) odpowiednio w wieku 7 miesięcy, 1, 2, 3, 4 i 8 lat. Częstość występowania OBI u dzieci matek HBsAg-dodatnich była wysoka, a dawka przypominająca HepB w niemowlęctwie zmniejszała częstość występowania OBI u dzieci matek HBsAg-dodatnich. Dzieci z OBI nie tylko są obciążone ryzykiem reaktywacji zakażenia HBV, ale także mogą być potencjalnym źródłem transmisji HBV i stanowić wyzwanie

w kontrolowaniu zakażenia HBV i osiągnięciu celu, jakim jest eliminacja wirusa do roku 2030. Na szczególną uwagę zasługuje wykrycie HBV-DNA w surowicy oraz występowanie OBI u dzieci matek zakażonych HBV, które otrzymały immunoprofilaktykę. Tylko około 30% badanych dzieci nigdy nie rozwinęło OBI, co sugeruje, że dzieci urodzone przez matki zakażone HBV powinny być monitorowane w kierunku oceny HBV-DNA w surowicy. U dzieci urodzonych przez matki zakażone HBV, Komitet Doradczy ds. Praktyk Szczepień (Advisory Committee on Immunization. Practices – ACIP) oraz Amerykańskie Centrum Kontroli i Zapobiegania Chorobom (Centers for Disease Control and Prevention – CDC) zalecają szczepienie przypominające pojedynczą dawkę szczepionki przeciwko HepB, jeśli stężenie anty-HBs wynosi <10 mIU/ml [11].

LECZENIE ZAKAŻENIA HBV U DZIECI

Niewiele doniesień dotyczy zastosowania terapii przeciwwirusowych u dzieci chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B z wysoką wiremią i prawidłową lub nieznacznie podwyższoną aktywnością ALT. Ostatnio wiele uwagi poświęcono wyleczeniu funkcjonalnemu, które definiuje się jako utratę HBV-DNA, utratę lub serokonwersję HBeAg i utratę HBsAg, z serokonwersją lub bez [12].

Li i wsp. przedstawili analizę skuteczności leczenia przeciwwirusowego u 48 dzieci z CHB, z wysoką wiremią HBV i prawidłową lub lekko podwyższoną aktywnością ALT w surowicy oraz czynników związanych z wyleczeniem funkcjonalnym. 32 dzieci otrzymało interferon alfa (IFN- α) - w monoterapii, terapię IFN- α z dodatkiem analogu nukleozydu (NA) lub terapię skojarzoną IFN- α i NA, 16 dzieci w grupie kontrolnej nie stosowało leczenia przeciwwirusowego. Po 36 miesiącach skumulowany odsetek wyleczeń funkcjonalnych wyniósł 56,25% (18/32) w grupie leczonej i 0% (0/16) w grupie kontrolnej ($p < 0,001$). W grupie leczonej zaobserwowano szybkie zmniejszenie miana wirusa w porównaniu z wartością wyjściową i prawie całkowitą supresję wirusa po sześciu miesiącach od rozpoczęcia leczenia przeciwwirusowego u dzieci wyleczonych. Po 36 miesiącach wskaźnik utraty HBV-DNA w surowicy wyniósł 100% u wyleczonych dzieci i 64,29% (9/14) u nieleczonych ($p < 0,001$). Wskaźniki serokonwersji HBeAg były istotnie wyższe wśród dzieci wyleczonych niż wśród dzieci nieleczonych

($p < 0,001$). Wyleczenie funkcjonalne było związane z młodszym wiekiem (1–6 vs. 7–14 lat, $p = 0,013$), liczbą limfocytów T CD8+ i liczbą limfocytów B. Nie zaobserwowano żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych. Leczenie przeciwwirusowe umożliwiło funkcjonalne wyleczenie CHB u dużego odsetka dzieci z wysokim stężeniem wirerii i prawidłową lub lekko podwyższoną aktywnością ALT. Młodszy wiek i wysoka liczba limfocytów obwodowych były powiązane z wyleczeniem funkcjonalnym [13].

Z kolei Wu i wsp. badali wpływ wieku, w jakim rozpoczęto leczenie na jego wyniki u 306 wcześniej nieleczonych dzieci z CHB. Uczestników badania podzielono na trzy grupy w zależności od momentu rozpoczęcia leczenia przeciwwirusowego: 1–3 lat, 4–6 lat i 7–17 lat. Punktami końcowymi tego badania była utrata HBsAg, klirens HBeAg i niewykrywalność HBV-DNA. Autorzy wykazali, że u dzieci z CHB leczonych przeciwwirusowo często obserwowano utratę HBsAg i klirens HBeAg, a wiek w chwili rozpoczęcia leczenia może być wskaźnikiem odpowiedzi na leczenie, w tym utraty HBsAg i klirensu HBeAg [14].

W Polsce w 2021 roku odnotowano dwa zakażenia HBV u niemowląt urodzonych przez kobiety zakażone tym wirusem. Stan zaszczepienia dzieci w 2. roku życia trzema dawkami szczepionki p/WZW B nieznacznie obniżył się w stosunku do 2020 roku i wynosił 89,3%. Ograniczenia związane z pandemią COVID-19 w Polsce w mniejszym stopniu wpłynęły na wykonywanie badań przesiewowych w kierunku HBV u kobiet w ciąży oraz na wykonywanie szczepień p/WZW B u noworodków i niemowląt. W 2021 roku nie odnotowano ostrych zachorowań dzieci i młodych dorosłych do 28. roku życia. W 2021 roku najwyższy wskaźnik nowych rozpoznań WZW B, wynoszący 9,48/100 tys., odnotowano wśród osób w wieku 30–34 lat. W tej grupie wskaźnik był wyższy u kobiet niż wśród mężczyzn i wynosił 9,85/100 tys. Wśród kobiet w wieku 25–34 lat wysokie wartości wskaźnika wykrywania, przewyższające wartości wskaźnika wśród mężczyzn, pozostają w związku z wykonywaniem badań przesiewowych kobiet w ciąży. Wśród dzieci do 4. roku życia zarejestrowano 2 zakażenia u noworodków urodzonych przez kobiety zakażone HBV oraz jedno zakażenie wykryte u 2-latka – nabyte prawdopodobnie w związku z procedurami medycznymi podczas kilkunastu pobytów w szpitalu (dziecko przeszło pełny cykl szczepienia). Wśród dzieci w wieku 5–14 lat nie wykryto żadnego zakażenia przewlekłego, w grupie w wieku 15–19 lat stwierdzono 1 zachorowanie oso-

by nieszczepionej. Zakażenie nabyte od matki zakażonej HBV rozpoznano w dwóch przypadkach (u dzieci urodzonych w 2020 i 2021 roku). W 2021 roku stan zaszczepienia dzieci z rocznika 2020 trzema dawkami szczepionki p/WZW B wynosił ogółem dla Polski 89,3% (w 2020 roku dla rocznika 2019 – 89,7%) Wskaźnik zaszczepienia co najmniej dwiema dawkami dzieci z rocznika 2020 w 2021 roku wynosił ogółem 97,2%. Zaznaczył się niekorzystny trend spadkowy w zakresie stanu zaszczepienia dzieci w drugim roku życia trzema dawkami szczepionki p/WZW B. Dalsze zmniejszanie się stanu zaszczepienia najmłodszych dzieci prowadzi do wzrostu ryzyka zakażenia HBV w populacji osób objętych szczepieniami obowiązkowymi i do utraty osiągniętego wcześniej jednego z celów strategii eliminacji WZW, tj. zaszczepienia 3 dawkami 90% dzieci w 2. roku życia [15].

KONFLIKT INTERESÓW

Autorka nie zgłasza konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO

1. Lu H, Cao W, Zhang L et al. Effects of hepatitis B virus infection and strategies for preventing mother-to-child transmission on maternal and fetal T-cell immunity. *Front. Immunol* 2023, 14: 1122048.
2. WHO Guidance for country validation of viral hepatitis elimination and path to elimination, 5 October 2023, <https://www.who.int/publications/i/item/9789240078635> ISBN: 978-92-4-007863-5.
3. WHO Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: guidelines on antiviral prophylaxis in pregnancy. July 2020.
4. Nayagam S, de Villiers MJ, Shimakawa Y et al. Impact and cost-effectiveness of hepatitis B virus prophylaxis in pregnancy: a dynamic simulation modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023; 8: 635-645.
5. Liu R, Yang L, Jiang T et al. Hepatitis B core-related antigen serum levels may be a predictor of acute flare of chronic hepatitis B among pregnant women in the immune-tolerant phase of chronic HBV infection after short-course antiviral therapy. *Virulence* 2023; 14: 2186335.
6. He R, Wen P, Xiong M et al. Cesarean section in reducing mother-to-child HBV transmission: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2022; 35: 3424-3432.
7. Pan YC, Jia ZF, Wang YQ et al. The role of caesarean section and nonbreastfeeding in preventing mother-to-child transmission of hepatitis B virus in HBsAg-and HBeAg-positive mothers: results from a prospective cohort study and a meta-analysis. *J Viral Hepat* 2020; 27: 1032-1043.
8. Im YR, Jagdish R, Leith D et al. Prevalence of occult hepatitis B virus infection in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022; 7: 932-942.
9. Wu J, He J, Xu H. Global prevalence of occult HBV infection in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Hepatology* 2024; 29: 101158.
10. Li AY, Liu Z, Song Y et al. Reduction of the occurrence of occult HBV infection in infants by increasing the dose of hepatitis B vaccine: a large prospective cohort study. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9: 1881-1891.
11. Li Y, Li L, Song Y et al. Booster Vaccination in Infancy Reduces the Incidence of Occult HBV Infection in Maternal HBsAg-positive Children. *J Clin Transl Hepatol* 2023; 11: 661-669.
12. Choi HSJ, Tonthat A, Janssen HLA et al. Aiming for Functional Cure With Established and Novel Therapies for Chronic Hepatitis B. *Hepatol Commun* 2022; 6: 935-949.
13. Li J, Fan P, Xu Z, Dong Y et al. Functional Cure of Chronic Hepatitis B with Antiviral Treatment in Children having High-level Viremia and Normal or Mildly Elevated Serum Aminotransferase. *J Clin Transl Hepatol* 2023; 11: 1011-1022.
14. Wu X, Yao Z, Lai X et al. Age at treatment initiation predicts response in children with chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2023; 58: 866-873.
15. Stępień M, Kowalczyk M. Hepatitis B in Poland in 2021 wirusowe zapalenie wątroby typu B w Polsce w 2021 roku. *Przegl Epidemiol* 2023; 77: 359-371.

WĄTROBA W CHOROBACH ZAKAŹNYCH I PASOŻYTNICZYCH

Profilaktyka reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B – czy istnieje konsensus rekomendacji postępowania?

Prophylaxis of hepatitis B virus infection reactivation – is there a consensus on recommendations?

Jakub Wielgat, Anna Piekarska

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

ADRES DO KORESPONDENCJI: lek. med. Jakub Wielgat, e-mail: jakubwielgat@gmail.com

STRESZCZENIE

Obecnie, w czasach coraz częściej stosowanych terapii immunosupresyjnych i onkologicznych, lekarze hepatolodzy stanęli wobec istotnego problemu dotyczącego reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B (WZW B). Obniżenie odporności u pacjentów, którzy przebyli zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus* – HBV) lub z aktywnym, kontrolowanym zakażeniem HBV może doprowadzić do zaostrzenia choroby wątroby, którego skutkiem bywa pogorszenie stanu zdrowia i rokowań pacjenta. Dlatego, aby nie dopuścić do nadmiernej ekspresji wirusa i uniknąć niewydolności wątroby, ważne jest wczesne wdrożenie terapii antywirusowej. Wiele grup eksperckich oraz towarzystw hepatologicznych, polskich jak i światowych, wydało swoje zalecenia dotyczących profilaktyki. W tym artykule omówiono opublikowane rekomendacje i porównano je pod kątem m.in.: definicji reaktywacji, proponowanych leków, kwalifikacji do terapii, czasu stosowania profilaktyki czy kontroli po zakończeniu leczenia.

SŁOWA KLUCZOWE: wirusowe zapalenie wątroby typu B, reaktywacja WZW B, terapia przeciwwirusowa, wytyczne profilaktyki, immunosupresja

ABSTRACT

Nowadays, in an era of increasing use of immunosuppressive or oncologic therapies, a significant issue has arisen before hepatologists regarding hepatitis B reactivation. Reduced immunity in patients with a history of hepatitis B virus (HBV) infection or with active, controlled HBV infection can lead to an exacerbation of liver disease, resulting in deterioration of the health condition and the patient's prognosis, which is why early initiation of antiviral therapy is so important in preventing the overexpression of the virus and avoiding liver failure. Many expert groups and hepatology societies, in Poland and worldwide, have issued their recommendations for the prevention of reactivation. The following paper aims to discuss the published recommendations and compare them in terms that include: definition of reactivation, proposed pharmacotherapy, qualification for therapy, duration of prophylaxis, and follow-up after the treatment.

KEY WORDS: hepatitis B, reactivation of HBV, antiviral therapy, guidelines for prophylaxis, immunosuppression

WPROWADZENIE

Wirusowe zapalenie wątroby typu B (WZW B) jest chorobą wywołaną przez wirusa zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus* – HBV). W obrazie klinicznym może się manifestować jako ostre bądź przewlekłe zapalenie

wątroby. Dotyka ono (według raportu World Health Organization [WHO] z 2019 roku) około 296 mln ludzi na całym świecie. Ocenia się, że każdego roku zakażeniu ulega w przybliżeniu 1,5 mln osób, zaś śmiertelność roczną szacuje się na ponad 800 tys. wskutek powikłań marskości wątroby bądź raka wątrobowokomórkowe-

go. W Polsce na przestrzeni ostatnich dekad zmienił się profil pacjenta chorującego na WZW B. Od wprowadzonych w latach 80. XX w. szczepień p/WZW B obserwuje się zmniejszenie liczby ostrych zapaleń wątroby. Doskonale obrazują to coroczne meldunki epidemiologiczne prowadzone przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego. Niestety, duża grupa Polaków w dalszym ciągu boryka się z przewlekłym zapaleniem wątroby i jego powikłaniami [1-3].

Część osób dotkniętych WZW B, wydawać by się mogło, skutecznie wyeliminowała patogen, w następstwie naturalnego przebiegu choroby lub farmakoterapii. W krwi takich osób można wykryć obecność przeciwciał anti-HBc i anti-HBs. Należy jednak pamiętać o kopiach materiału genetycznego zwanego kowalencyjnie zamkniętym kolistym DNA (*covalently closed circular DNA* – cccDNA). Ten stabilny minichromosom pozostaje w hepatocytach po ustaniu zakażenia i może być potencjalną matrycą do syntezy białek i tym samym reaktywacji samego wirusa [4].

W czasach zaawansowanego leczenia onkologicznego i immunosupresyjnego hepatologzy stanęli wobec nowego problemu. U chorych, u których istnieją wskazania do leczenia modyfikującego aktywność układu immunologicznego, istnieje ryzyko reaktywacji wirusa lub eskalacji toczącego się przewlekłego zapalenia. Dla terapii immunosupresyjnych oszacowano ryzyko reaktywacji HBV i sklasyfikowano leki, które mogą determinować zastosowaną profilaktykę. Wyodróżniono trzy grupy leków:

- dużego ryzyka reaktywacji (>10%),
- średniego ryzyka reaktywacji (1–10%),
- małego ryzyka reaktywacji (<1%) (tab. I) [5,6].

W zależności od siły działania leczenia immunosupresyjnego należy rozważyć włączenie farmakoterapii profilaktycznej w postaci silnych analogów nukleozydowych lub nukleotydydowych (AN). W kontekście reaktywacji HBV, pacjentów dzieli się na dwie grupy:

- z trwającym aktywnym zakażeniem (z wykrywalnym HBV-DNA i/lub HBsAg),
- z przebyłym WZW B (anti-HBc *total* i anti-HBs-dodatnich).

W Polsce wszyscy chorzy z grupy wysokiego i średniego ryzyka reaktywacji powinni być kwalifikowani do programu lekowego utworzonego przez Ministerstwo Zdrowia (MZ). Obecnie załącznik nr B.106 opisujący zakres świadczenia gwarantowanego, w sposób precyzyjny przedstawia:

- kryteria włączenia,
- stosowane leki,

- etapy monitorowania,
- czas stosowania farmakoterapii.

Dodatkowo, wiele organizacji i stowarzyszeń eksperckich wydało swoje zalecenia dotyczące profilaktyki. Uaktualnione wytyczne z 2019 roku, wydane przez Polską Grupę Roboczą ds. Profilaktyki Reaktywacji Zakażeń HBV, pokrywają się z programem lekowym. Wydawać by się mogło, że wszystkie światowe i polskie rekomendacje są takie same, opierają się na tych samych badaniach i wynikach. Jednak istnieją różnice, które przedstawiono w tym artykule [6-8].

DEFINICJA REAKTYWACJI

Niezmienną definicją reaktywacji HBV we wszystkich omawianych zaleceniach jest pojawienie się HBV-DNA u pacjentów HBsAg-ujemnych anti-HBc-dodatnich lub odwrotna serokonwersja w układzie HBs (ponowne wykrycie antygenu HBs). Wspomniane wcześniej stanowisko Polskiej Grupy Roboczej ds. Reaktywacji HBV mówi o reaktywacji w następujący sposób: nagły, przynajmniej 100-krotny wzrost stężenia HBV-DNA u pacjentów z wykrywalnym materiałem genetycznym wirusa, bądź wykrycie ponownie HBsAg lub HBV-DNA u osób z przeciwciałami anti-HBc, u których wcześniejsze badanie ich nie wykazało. Polska Grupa Ekspertów HBV definiuje proces reaktywacji podobnie, lecz jeszcze krócej: >100-krotny wzrost HBV-DNA względem stężenia wyjściowego lub pojawienie się *de novo* we krwi HBV-DNA u osób z wyjściowo niewykrywalną wiremią [8,9].

W wytycznych opracowanych w 2017 roku przez Europejskie Towarzystwo Badań nad Wątrobą (European Association for the Study of the Liver – EASL) dotyczących leczenia infekcji HBV, znalazły się również zalecenia dotyczące reaktywacji wirusologicznej, choć brak w nich w sposób jasny przedstawionej jej definicji. Jest to o tyle nietypowe, że pozostałe wytyczne takie definicje zawierają – co bardziej zaskakujące – również nieco się różniące. W obowiązujących w Azji wytycznych z 2015 roku wydanych przez Stowarzyszenie Badań nad Wątrobą Azji i Pacyfiku (Asian Pacific Association for the Study of the Liver – APASL) zaproponowano definicję reaktywacji HBV. Reaktywacja zależy od wyjściowego poziomu HBV-DNA i statusu serologicznego. Jej cechy to:

- u osób z niebadanym wcześniej DNA – pojawienie się HBV-DNA we krwi obwodowej w ilości $\geq 20\,000$ IU/ml,

TABELA 1. Podział leków immunosupresyjnych w zależności od ryzyka reaktywacji HBV

Wysokie (>10%)	Średnie (1–10%)	Niskie (<1%)
Leki wywołujące deplecję limfocytów B (rytuksymab, ofatumumab, ustekinumab, obinituzumab, natalizumab, alemtuzumab, ibrytumomab, tiuksetan); antracykliny (doksorubicyna, epirubicyna); inhibitory TNF- α o silnym działaniu (inflixymab, adalimumab, certolizumab, golimumab); glikokortykosteroidy stosowane ogólnoustrojowo w wysokich dawkach (prednizon >10 mg dziennie przez >4 tygodnie); chemoembolizacja przezcienna wątroby w leczeniu raka wątrobowokomórkowego	Inhibitory TNF- α o słabszym działaniu (etanercept); inhibitory cytokin (abatacept, ustekinumab, mogamulizumab, natalizumab, wedolizumab); inhibitory kalcyneuryny (cyklosporyna, takrolimus); inhibitory kinazy tyrozynowej (imatinib, nilotinib); inhibitory deacetyazy histonów (romidepsyna); inhibitory proteasomów (bortezomib); glikokortykosteroidy stosowane ogólnoustrojowo w średnich dawkach (prednizon <10 mg dziennie przez <4 tygodnie)	Antymetabolity (azatiopryna, metotreksat, 6-merkaptopuryna); glikokortykosteroidy w małych dawkach stosowane ogólnoustrojowo lub miejscowo

- u osób z niewykrywalną wiremią – pojawienie się HBV-DNA we krwi obwodowej w ilości >100 IU/ml,
- u osób z wykrywalną wiremią – wzrost ponad 100-krotny stężenia HBV-DNA (lub jak w oryginalnym dokumencie >2 log).

Nieco inaczej w swych dokumentach piszą amerykańskie organizacje. Na przykład według Amerykańskiego Stowarzyszenia Badań nad Chorobą Wątroby (American Association for the Study of Liver Disease – AASLD) reaktywacja wirusologiczna występuje:

- u osób z niebadanym wcześniej DNA – gdy HBV-DNA we krwi obwodowej pojawia się w ilości $\geq 10\,000$ IU/ml,
- u osób z niewykrywalną wiremią – gdy HBV-DNA we krwi obwodowej pojawia się w ilości >1000 IU/ml,
- u osób z wykrywalną wiremią – gdy stężenie HBV DNA we krwi obwodowej wzrasta ponad 100-krotnie [10–12].

KWALIFIKACJA DO LECZENIA IMMUNOSUPRESYJNEGO

Wszyscy są zgodni, że każda osoba przed rozpoczęciem leczenia immunosupresyjnego powinna być przebadana pod kątem statusu serologicznego HBV. Istnieją jednak różnice zdań wśród ekspertów w zakresie panelu badań, jakie należy wykonać. AASLD, APASL i Polska Grupa Ekspertów HBV zalecają tylko ocenę HBsAg i anty-HBc. EASL i Kanadyjskie Stowarzyszenie Badań nad Wątrobą (Canadian Association for the Study of the Liver – CASL) wymagają dodat-

kowo oceny poziomu przeciwciał w układzie HBs, jednak nie różnicują ryzyka reaktywacji w zależności od poziomu tych przeciwciał w surowicy. Jest oczywiste, że brak anty-HBc i anty-HBs powinien skutkować szczepieniem jeszcze przed rozpoczęciem terapii immunosupresyjnej, choć nie może jej opóźniać [8–13].

KRYTERIA WŁĄCZANIA PROFILAKTYKI FARMAKOLOGICZNEJ

Nie wszyscy jednym głosem wypowiadają się na temat stosowania terapii u osób z przewlekłym aktywnym zapaleniem wątroby typu B, którzy wcześniej nie byli leczeni. Według Polskiej Grupy Roboczej ds. Reaktywacji HBV i Polskiej Grupy Ekspertów HBV, każdy chory HBsAg-dodatni z wykrywalnym DNA-HBV powinien otrzymać AN bez względu na siłę immunosupresyjną leczenia (zaznaczono różny czas kontynuacji leczenia po zakończeniu immunosupresji). Obowiązujący w Polsce program lekowy kwalifikuje natomiast chorych HBsAg-dodatnich i HBV-DNA-dodatnich do profilaktyki tylko w przypadku grupy wysokiego i średniego ryzyka reaktywacji HBV. Program ten uwzględnia także zastosowanie farmakoprofilaktyki u chorych poddanych leczeniu raka wątrobowokomórkowego lub przeszczepieniu narządu czy komórek krwiotwórczych. Podobne rekomendacje zawierają kanadyjskie wytyczne. APASL, AASLD i EASL wskazują na konieczność profilaktyki u chorych HBsAg-dodatnich, bez względu na poziom HBV-DNA.

U osób HBsAg-ujemnych i anty-HBc-dodatnich profilaktyka farmakologiczna powinna być uzależniona od siły leku immunosupresyjnego. Polska Grupa

Ekspertów HBV oraz Polska Grupa Robocza ds. Profilaktyki Reaktywacji HBV podkreślają konieczność zastosowania farmakoprofilaktyki u osób z wysokiej i średniej grupy reaktywacji, które otrzymują leki immunosupresyjne.

Większość pozostałych grup eksperckich i organizacji prezentuje odmienne wytyczne w stosunku do pacjentów należących do grupy średniego ryzyka reaktywacji stosujących leki. Kanadyjskie i europejskie wytyczne zalecają stosowanie profilaktyki tylko u osób z grupy wysokiego ryzyka. Bardziej szczegółowe i węższe grupy wymagające profilaktyki proponuje AASLD – ogranicza jej konieczność tylko do chorych stosujących przeciwciała anti-CD20 (ze wspomnianym w każdym dokumencie rytuksymabem) oraz kwalifikowanych do przeszczepienia komórek macierzystych.

Z kolei azjatyckie wytyczne (APASL) zalecają monitorowanie oraz dalszy podział pacjentów HBsAg-ujemnych i anti-HBc-dodatnich. Rekomendują, aby wyjściowo ocenić poziom HBV-DNA – w przypadku wykrywalnego materiału genetycznego należy stosować leki tak samo jak w grupie chorych HBsAg-dodatnich. Gdy HBV-DNA jest niewykrywalne u chorych, należy obrać strategię jego monitorowania i gdy pojawi się w surowicy, natychmiast włączyć terapię AN – jeszcze przed zwiększeniem aktywności aminotransferaz.

W większości zaleceń wskazuje się na stosowanie entekawiru lub tenofowiru w farmakoprofilaktyce reaktywacji HBV. Tylko rekomendacje kanadyjskie uwzględniają lamiwudynę (aczkolwiek podkreślają jej słabsze działanie i sugerują, aby stosować ją w drugiej kolejności).

Wszystkie zalecenia podkreślają konieczność częstej kontroli w trakcie stosowania profilaktyki i leczenia immunosupresyjnego. W tym celu należy co 1–3 miesiące monitorować stężenia ALT i HBV-DNA [8–13].

CZAS TRWANIA LECZENIA

W polskim programie lekowym określono precyzyjnie czas stosowania profilaktyki – przez cały okres trwania leczenia immunosupresyjnego i 18 miesięcy po jego zakończeniu. Polska Grupa Ekspertów HBV zdecydowanie skraca czas stosowania tenofowiru i entekawiru – do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia, a w przypadku leków o wysokim ryzyku reaktywacji czas stosowania jest wydłużony do 12 miesięcy. Po-

dobną długość trwania farmakoterapii przedstawiają AASLD i APASL – jednak nie są one dopasowane do siły immunosupresyjnej leków. EASL mówi o zaprzestaniu leczenia po 12 miesiącach, chyba że leczenie jest oparte na rytuksymabie – wtedy czas jest wydłużony do 18 miesięcy [8–13].

PODSUMOWANIE

W związku z rozwojem nowych technologii farmakoterapii, konieczne są dalsze prace dotyczące jakości i skuteczności profilaktyki reaktywacji WZW B. Celem powinno być ujednolicenie i udoskonalenie rekomendacji.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO

1. WHO. (2023, Czerwiec 18). *Hepatitis B*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
2. Polska Grupa Ekspertów HBV - Zespół ds Szczepień: Szczepienia przeciwko wirusowym zapaleniom wątroby typu A i B. *Przegl Epidemiol* 2012; 66: 89–91.
3. NIZP-PZH Biuletyn, meldunki, informacje epidemiologiczne (pzh.gov.pl)
4. Levrero M, Pollicino T, Peterson J et al. Control of cccDNA function in hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2009; 51: 581–592.
5. Loomba R, Liang TJ. Hepatitis B reactivation associated with immune suppressive and biological modifier therapies: current concepts, management strategies and future directions. *Gastroenterology* 2017; 152: 1297–1309.
6. Jaroszewicz J. Wirusowe zapalenie wątroby typu B. W: Chorozy Zakaźne i Pasożytnicze. Red. Flisiak R. Wydawnictwo Czelej 2020; 3: 653–669.
7. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r. - Ministerstwo Zdrowia - <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych>
8. Pawłowska M, Flisia R, Gil L i wsp. Profilaktyka reaktywacji zakażeń HBV – rekomendacje grupy roboczej profilaktyki reaktywacji HBV. *Acta Haematol Pol* 2019; 50: 192–198.

► cd. na s. 26

WĄTROBA W CHOROBAH ZAKAŻNYCH I PASOŻYTNICZYCH

Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym w terapii osób starszych zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C

Direct-acting antivirals in the therapy of hepatitis C virus infected elderly patients

Michał Brzdęk, Krystyna Dobrowolska,
Dorota Zarębska-Michaluk

Klinika Chorób Zakaźnych, Uniwersytet Jana
Kochanowskiego w Kielcach

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

STRESZCZENIE

Wprowadzenie do terapii przewlekłych zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV) bezpiecznych i wysoce skutecznych leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (*direct-acting antivirals* – DAA) zrewolucjonizowało efekty leczenia w różnych populacjach pacjentów uznawanych w dobie terapii opartych na interferonie za trudne do wyleczenia. Wśród beneficjentów tej rewolucji wymienia się osoby w wieku powyżej 65 lat, które w erze interferonu miały ograniczony dostęp do leczenia ze względów bezpieczeństwa związanych nie tylko z wiekiem, ale również chorobami współistniejącymi, stanowiącymi przeciwwskazania do leczenia, a w wielu przypadkach również powód jego wcześniejszego przerwania w razie zaostrzenia dolegliwości. Należy jednak podkreślić, że w badaniach klinicznych oceniających schematy bezinterferonowe, populacja chorych starszych zakażonych HCV była często niedostatecznie reprezentowana. Co więcej, wiele dowodów dokumentujących skuteczność i bezpieczeństwo terapii DAA pochodzi z badań z codziennej praktyki klinicznej. W tym artykule podsumowano aktualną wiedzę o leczeniu przeciwwirusowym DAA u pacjentów geriatrycznych zakażonych HCV. Opisano wysoką skuteczność i dobrą tolerancję schematów bezinterferonowych w tej populacji, co dowodzi, że wiek nie powinien stanowić przeszkody w dostępie do tego rodzaju leczenia. Jednak należy zachować szczególną ostrożność w procesie terapeutycznym, uwzględniając potencjalne interakcje leków stosowanych z powodu występujących chorób.

SŁOWA KLUCZOWE: HCV, przewlekłe zapalenie wątroby typu C, leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym, terapia bezinterferonowa, osoby starsze

ABSTRACT

The introduction of safe and highly effective direct-acting antivirals (DAA) into the treatment of chronic hepatitis C virus (HCV) infections has revolutionized the effects of treatment in different patient populations recognized in the era of interferon-based therapies as difficult to treat. The beneficiaries of this revolution include older people over 65 years of age, who in the interferon era had limited access to treatment for safety reasons related not only to age, but also to comorbidities that constitute contraindications to treatment, and in many cases also the reason for early discontinuation in case of exacerbation. However, it should be emphasized that in clinical trials evaluating interferon-free regimens, the population of elderly patients infected with HCV was often underrepresented, and much of the evidence documenting the effectiveness and safety of DAA therapy comes from real-world studies. The aim of this manuscript is to summarize the current knowledge on DAA treatment in geriatric patients infected with HCV, demonstrating the high effectiveness and good tolerability of interferon-free regimens, which suggests that age should not be an obstacle to access to this type of treatment anymore. However, special attention should be applied in the therapeutic process, taking into account potential interactions of the drugs used due to comorbidities.

KEY WORDS: chronic hepatitis C, hepatitis C virus, direct-acting antivirals, interferon-free, elderly

WPROWADZENIE

Przewlekłe zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV) pozostaje poważnym globalnym obciążeniem dla zdrowia publicznego. Według najnowszych szacunków dotyka ono około 58 mln ludzi na całym świecie, z których rocznie umiera około 290 tys. osób – z powodu najpoważniejszych powikłań choroby, marskości wątroby oraz raka wątrobowokomórkowego (*hepatocellular carcinoma* – HCC) [1,2]. Ryzyko wystąpienia tych konsekwencji przewlekłego zakażenia HCV jest znacznie wyższe w populacji osób starszych, nie tylko ze względu na dłuższy czas trwania zakażenia, ale także w wyniku postępujących procesów starzenia organizmu [3,4]. Badania epidemiologiczne wykazały większą częstość występowania zakażenia HCV u seniorów [5,6]. Jest to wynik zwiększonego ryzyka infekcji poprzez zabiegi medyczne i transfuzje krwi przeprowadzane przed wprowadzeniem standaryzowanych procedur diagnostycznych minimalizujących prawdopodobieństwo zakażenia, a czasem stosowania w młodości dożylnych iniekcji narkotyków z użyciem niesterylnego sprzętu [7].

Ponieważ ryzyko rozwoju marskości wątroby i HCC rośnie wraz z wiekiem, oznacza to, że populacja osób starszych wymaga skutecznego leczenia przeciwwirusowego, aby ograniczyć powikłania związane z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (PWZW C). Nie bez znaczenia jest fakt, że zakończona sukcesem terapia znacząco ogranicza konieczność długoterminowego kontaktu pacjentów z opieką zdrowotną, co przekłada się na zmniejszenie kosztów związanych z leczeniem [8,9].

W dobie terapii opartych na interferonie (IFN) populacja pacjentów w podeszłym wieku miała znacznie ograniczony dostęp do leczenia przeciwwirusowego ze względu na niekorzystny profil bezpieczeństwa. Choroby współistniejące, w tym choroby układu krążenia, stanowiące najbardziej powszechne schorzenia wieku podeszłego, były jednym z przeciwwskazań do terapii, jak również częstym powodem jej przerwania z powodu wystąpienia zaostrzeń [10]. Pacjenci w starszym wieku, którzy zostali zakwalifikowani do terapii z IFN i ją ukończyli, uzyskiwali istotnie gorsze wyniki leczenia w porównaniu do osób młodszych – niezależnie od obecności czynników ryzyka niepowodzenia terapii [11-13]. Sytuacja nie uległa znaczącej zmianie w 2011 roku wraz z wprowadzeniem do użytku pierwszych leków DAA, które podawano w skoja-

zeniu z IFN. Mimo wzrostu skuteczności leczenia, stosowanie IFN nadal wiązało się z ograniczoną dostępnością dla osób starszych [14].

Bezpieczne i wysoce skuteczne schematy terapeutyczne stały się dostępne dla populacji geriatrycznej wraz z wprowadzeniem terapii wolnych od IFN, które w całości oparte były na lekach DAA. Obecnie nie ma zaleceń co do górnej granicy wieku dla pacjentów poddawanych leczeniu z powodu PWZW C [15]. Jednak, mimo że choroby współistniejące nie są przeciwwskazaniem do leczenia DAA, politerapia z powodu współwystępowania wielu jednostek chorobowych i związane z nią potencjalne interakcje lekowe mogą stanowić wyzwanie terapeutyczne w tej populacji. Wymagają szczególnej uwagi już na etapie kwalifikacji do leczenia przeciwwirusowego.

Osoby starsze, bardziej narażone na progresję choroby wątroby i śmierć z powodu PWZW C, uznane zostały przez Światową Organizację Zdrowia (World Health Organization – WHO) za jedną z kluczowych populacji, w której celem jest całkowita eliminacja HCV [2]. Wyniki badań klinicznych dla tej grupy wiekowej pozostają ograniczone w porównaniu do pacjentów w wieku poniżej 65. roku życia. Stąd wartościowe źródło informacji stanowią badania prowadzone w warunkach codziennej praktyki klinicznej, których rezultaty wskazują na wysoką skuteczność leczenia, sięgającą, niezależnie od wieku, powyżej 90% [16]. Co ciekawe, pomimo niewielkiej liczby analiz przeprowadzonych pośród starszych pacjentów, dostępne są dane wskazujące, że marskość wątroby, która w populacji ogólnej uznawana jest za niekorzystny czynnik rokowniczy, wydaje się nie wpływać na osiągnięcie trwałej odpowiedzi wirusologicznej [17,18].

Według szacunków WHO w Europie w 2024 roku grupa osób w wieku podeszłym przewyższy liczebnie osoby poniżej 15. roku życia, podczas gdy w raporcie Organizacji Narodów Zjednoczonych przewiduje się, że liczba osób powyżej 65. roku życia w 2050 wzrośnie ponad dwukrotnie i wyniesie 1,6 mld [19,20]. Ze względu zatem na starzenie się populacji świata konieczne są celowane analizy skuteczności leczenia i predyktorów niepowodzenia terapii w grupie osób starszych.

W tym przeglądzie w sposób zwięzły podsumowano aktualne informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii przeciwwirusowej DAA u starszych pacjentów z przewlekłym zakażeniem HCV.

EWOLUCJA TERAPII PRZECIWWIRUSOWYCH U PACJENTÓW PO 65. ROKU ŻYCIA

W dobie schematów opartych na IFN osoby starsze uznawano za trudne do wyleczenia. Mimo dowodów, że skuteczna terapia przeciwwirusowa może ograniczyć nie tylko postęp choroby wątroby, ale także ryzyko rozwoju chorób układu krążenia i zaburzeń funkcji nerek, schematy leczenia zawierające IFN nie były rutynowo zalecane u osób w podeszłym wieku [21-23]. Te zalecenia wynikały głównie z obaw o bezpieczeństwo terapii, które w populacji osób starszych wiązały się z częstszym występowaniem działań niepożądanych oraz większym ryzykiem przerwania terapii, co przekładało się na jej mniejszą skuteczność [13]. Sytuacja nie uległa znaczącej poprawie wraz z wprowadzeniem pierwszych leków DAA, które początkowo stosowano w połączeniu z IFN. Wzrosła skuteczność leczenia, jednak zwiększyła się również liczba działań niepożądanych zgłaszanych przez pacjentów, a ze względu na stosowanie IFN te schematy nadal pozostawały poza zasięgiem osób starszych [14,24]. Wyniki badań obejmujących osoby w podeszłym wieku z tego okresu są ograniczone. Wskazują na niższy odsetek pacjentów, którym udało się osiągnąć trwałą odpowiedź wirusologiczną (*sustained virological response* – SVR) w porównaniu z populacją młodszą [25,26].

Wprowadzenie wysoce skutecznych i bezpiecznych schematów opartych na DAA, umożliwiło leczenie „trudnych do wyleczenia” populacji chorych z PWZW C, w tym osób starszych [27,28]. Najnowsze wytyczne Europejskiego Towarzystwa Badań nad Wątrobą (European Association for the Study of Liver – EASL) zalecają objęcie terapią wszystkich pacjentów zakażonych HCV – bez względu na wiek, jedynie z wyłączeniem osób o skróconej oczekiwanej średniej długości życia w wyniku chorób współistniejących niezwiązanych z chorobą wątroby [15].

Dane dotyczące skuteczności leczenia DAA u pacjentów w starszym wieku pochodzą głównie z badań przeprowadzonych w warunkach codziennej praktyki klinicznej, ponieważ w badaniach klinicznych osoby z tej grupy wiekowej często były wykluczane z udziału lub ich reprezentacja była niedostateczna. Wyniki analizy retrospektywnej, którą przeprowadzono z użyciem danych zgromadzonych w przebiegu czterech badań klinicznych trzeciej fazy przeprowadzonych metodą otwartej próby, obejmujących 2293 pacjentów zakażonych genotypem 1 i leczonych schematem ledipaswir/sofosbuiwir wykazały, że jedynie 264 (12%)

pacjentów miało 65 lat lub więcej, z czego zaledwie 1% (n = 24) było w wieku 75–80 lat, a żaden z uczestników badania nie przekroczył 80. roku życia [29].

SPECYFIKA POPULACJI GERIATRYCZNEJ

W badaniach z codziennej praktyki klinicznej oceniających terapię przeciwwirusową DAA przeważnie występuje niewielka przewaga kobiet, chociaż różnica nie jest znacząca i może wynikać z niewielkiej liczebności osób w podeszłym wieku w grupach badanych [17,30,31]. Odwrotny rozkład udziału płci odnotowano w analizie przeprowadzonej z użyciem danych z amerykańskiego Veterans Affairs Healthcare System, gdzie niezależnie od wieku dominowali mężczyźni. Warto jednak zauważyć, że jest to instytucja oferująca swoje usługi przede wszystkim weteranom służby wojskowej. Mimo rosnącego udziału kobiet w wojsku, nadal pozostają one mniejszością, tym samym baza ta nie odzwierciedla rzeczywistego rozkładu płci w populacji [32]. W badaniach przeprowadzonych w warunkach codziennej praktyki klinicznej w grupie pacjentów powyżej 80. roku życia kobiety stanowiły ponad 60% populacji badanej [33].

Ma to znaczenie, jeśli weźmie się pod uwagę fakt częstszego występowania wielochorobowości u kobiet niż u mężczyzn – niezależnie od wieku [34]. Chociaż współwystępowanie wielu jednostek chorobowych nie stanowi obecnie powodu wykluczenia pacjentów z kwalifikacji do terapii z wykorzystaniem DAA, to jednak stwarza wyzwanie innej natury. Wielochorobowość wiąże się z polifarmacją, czyli przyjmowaniem co najmniej 5 leków jednocześnie. Według raportu Centrów Kontroli i Prewencji Chorób (Centers for Disease Control and Prevention – CDC) w Stanach Zjednoczonych niemal 70% pacjentów między 40. a 79. rokiem życia w ciągu ostatnich 30 dni przyjęło co najmniej 1 lek na receptę, a polifarmację, która wiąże się ze znacząco większym ryzykiem interakcji międzylekowych i działań niepożądanych leków, zadeklarowało 22,4% osób [35,36]. Najczęściej stosowane były leki przeciwdepresyjne, przeciwbólowe, hipolipemizujące oraz inhibitory konwertazy angiotensyny I [36].

INTERAKCJE MIĘDZY LEKAMI

Większa częstość chorób współistniejących u pacjentów w starszym wieku w porównaniu do młodszej populacji wiąże się z koniecznością stosowania jed-

nocześnie kilku leków. Ma to istotne znaczenie przy planowaniu terapii DAA ze względu na potencjalne interakcje między schematem DAA, a lekami stosowanymi z powodu chorób współistniejących.

W badaniu porównującym potencjalne interakcje między lekami w populacji pacjentów poniżej 65. roku życia oraz tych w wieku 65 lat i starszych, którzy stosowali różne schematy leczenia DAA, zaobserwowano istotnie większy odsetek pacjentów w starszej grupie wiekowej, którzy równocześnie przyjmowali inne leki w porównaniu z grupą młodszych pacjentów (odpowiednio 79% w porównaniu z 51%, $p < 0,0001$) [37]. Co więcej, ponad 1/3 pacjentów w wieku 65 lat i starszych wymagała leczenia co najmniej czterema preparatami. W grupie starszych pacjentów częściej występowały klinicznie istotne interakcje między lekami (54% w porównaniu z 28% u osób poniżej 65. roku życia, $p < 0,0001$).

Interakcje międzylekowe mogą być nie tylko odpowiedzialne za działania niepożądane, ale także mogą zmniejszać skuteczność DAA. Na przykład inhibitory pompy protonowej zmniejszają rozpuszczalność i biodostępność glekaprewiru, ledipaswiru i welpataswiru [38]. Dlatego przed rozpoczęciem terapii DAA, zaleca się dokładną ocenę potencjalnych interakcji między lekami. W tym celu można się posłużyć specjalistycznymi narzędziami, np. takimi jak platforma internetowa stworzona przez Uniwersytet w Liverpoolu [39]. Należy jednak pamiętać, że w niektórych sytuacjach klinicznych charakterystyka pacjenta zmusza do wyboru konkretnego schematu DAA. Dotyczy to chorych ze zdekompenowaną marskością wątroby lub niewydolnością nerek. W takich przypadkach konieczna może być zmiana leku stosowanego z powodu choroby towarzyszącej we współpracy z specjalistą, który go zalecił. To pokazuje znaczenie interdyscyplinarnej współpracy zespołowej, której celem jest zapewnienie bezpiecznego i skutecznego leczenia HCV u pacjentów w starszym wieku [40]. Co ważne, obecnie stosowane opcje DAA wykazują mniejszą liczbę interakcji w porównaniu z pierwszą generacją inhibitorów proteazy, takich jak telaprewir i boceprewir, które są silnymi inhibitorami i substratami P-glikoproteiny oraz cytochromu P450 3A4 [41].

SKUTECZNOŚĆ TERAPII PRZECIWWIRUSOWYCH U OSÓB STARSZYCH

Metaanaliza skuteczności różnych schematów DAA u osób starszych z przewlekłym zakażeniem HCV

nie wykazała różnic w porównaniu do skuteczności u młodszych pacjentów [42]. Duże badanie retrospektywne przeprowadzone w ramach United States Veterans Affairs udokumentowało wysokie wskaźniki SVR we wszystkich grupach wiekowych, w tym u pacjentów w wieku 75 lat i starszych (174 osoby spośród 17 487) leczonych różnymi schematami DAA [43].

W retrospektywnej analizie polskiej populacji obejmującej 3505 chorych w wieku 65 lat lub starszych leczonych różnymi schematami DAA, z których połowa miała zaawansowaną chorobę wątroby (F3–4), porównano skuteczność w trzech grupach wiekowych: 65–74 lat, 75–84 lat oraz 85 lat i powyżej. Wykazano wysoki odsetek SVR, przy czym chorzy w obu „młodszych” grupach wiekowych odpowiedzieli w 97,9%, a w grupie wiekowej powyżej 85 lat – odpowiedzieli wszyscy pacjenci. Ponadto, analiza podgrup uwzględniająca płeć, nasilenie włóknienia wątroby, genotyp HCV oraz historię leczenia, również wykazała we wszystkich subpopulacjach wysokie, przekraczające 94%, odsetki SVR [44]. Podobne wyniki uzyskano w badaniu Trio Health, które oceniało skuteczność 12-tygodniowego leczenia kombinacją ledipaswiru i sofosbuwiru osób z przewlekłym zakażeniem genotypem 1 HCV. Odsetek SVR u starszych pacjentów ($n = 475$) wyniósł 95%, w porównaniu z 94% u pacjentów w wieku poniżej 65 lat [45].

Retrospektywne analizy przeprowadzone na populacji włoskich chorych w wieku co najmniej 70 lat wykazały, że leczenie z użyciem schematów bezinterferonowych skutkuje trwałą odpowiedzią wirusologiczną u ponad 94% osób, mimo że u ponad połowy z nich zdiagnozowano marskość wątroby [33]. Ponadto, nie zaobserwowano statystycznie istotnej różnicy w odpowiedzi na leczenie po przeprowadzeniu dodatkowej analizy obejmującej chorych w wieku powyżej 80 lat [46]. Badania z codziennej praktyki klinicznej dokumentują wysoki (95–97%) odsetek SVR w populacjach pacjentów w podeszłym wieku z marskością – niezależnie od zastosowanej opcji terapeutycznej czy genotypu wirusa. Jednak w podgrupie pacjentów ze zdekompenowaną marskością wątroby odnotowuje się gorszą odpowiedź terapeutyczną. Dlatego u tych osób należy indywidualnie podejść do leczenia [47]. Potwierdzają to także wyniki polskiego badania z wieloośrodkowego projektu EpiTer-2, w którym to nie wiek, lecz klasa B w skali Childa i Pugh'a oraz obecność żylaków przełyku obniżyły prawdopodobieństwo osiągnięcia SVR w analizie wieloczynnikowej [44].

BEZPIECZEŃSTWO TERAPII

Dane dostępne z badań klinicznych i z codziennej praktyki klinicznej wskazują na to, że bezpieczeństwo terapii DAA w populacji geriatrycznej jest zadowalające. Niemniej, należy pamiętać o różnicach w metabolizmie leków oraz obecności chorób współistniejących, które mogą wymagać przyjmowania dodatkowych preparatów i prowadzić do interakcji lekowych. A to może wpływać na bezpieczeństwo i wymaga szczególnej uwagi.

Metaanaliza porównująca skuteczność i bezpieczeństwo terapii DAA u pacjentów w wieku 65 lat i starszych z osobami poniżej 65. roku życia wykazała, że w starszej grupie częściej występowały działania niepożądane [48]. Inna metaanaliza wykazała, że niemal 23% chorych w podeszłym wieku doświadczyło niedokrwistości podczas terapii, a różnica w porównaniu do młodszych chorych była istotna statystycznie. Ponieważ występowanie niedokrwistości podczas terapii DAA ma związek ze stosowaniem rybawiryny (RBV), to zaleca się, aby w populacji geriatrycznej ograniczać jej podawanie [49]. Jednak wyniki badań przeprowadzanych w warunkach codziennej praktyki klinicznej sugerują, że przerwanie leczenia zakażenia HCV za pomocą DAA z powodu działań niepożądanych jest stosunkowo rzadkie – zarówno u starszych jak i młodszych pacjentów [47].

Analiza 3505 polskich pacjentów z PWZW C w wieku 65 lat i starszych leczonych terapiami bezinterferonowymi wykazała, że w populacji w ponad 90% obciążonej chorobami współistniejącymi, w której około połowę stanowili chorzy z zaawansowaną chorobą wątroby, objawy niepożądane zgłoszono u 22%. Objawy niepożądane w większości były łagodne, najczęstsze było osłabienie. Żaden zgon, spośród 39 odnotowanych w trakcie terapii i do 12 tygodni po jej zakończeniu, nie miał związku z leczeniem przeciwwirusowym [44].

PODSUMOWANIE

Skuteczność i bezpieczeństwo DAA w leczeniu PWZW C znacząco poprawiło efekty terapeutyczne. Ponieważ osoby starsze często były wykluczane z badań klinicznych oceniających schematy DAA, to dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii w tej populacji pochodzą w dużej mierze z analiz prowadzonych w warunkach codziennej praktyki lekarskiej.

Rezultaty tych analiz dowodzą, że terapia przeciwwirusowa jest wysoce skuteczna i dobrze tolerowana w populacji pacjentów 65-letnich i starszych, a wiek nie powinien być przeszkodą w dostępie do niej. Niemniej jednak ze względu na specyfikę populacji geriatrycznej, istotnie obciążonej współchorobowością, należy zachować należyłą ostrożność w procesie kwalifikacji do leczenia i podczas jego trwania.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* [Internet]. 2014 Nov;61(1 Suppl):S58-68. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.07.012>
- Hepatitis C [Internet]. [cited 2024 Mar 3]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
- Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* [Internet]. 1997 Mar;349(9055):825-32. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)07642-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(96)07642-8)
- Ohishi W, Kitamoto M, Aikata H, Kamada K, Kawakami Y, Ishihara H, et al. Impact of aging on the development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection in Japan. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2003 Aug;38(8):894-900. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/00365520310004434>
- Toyoda H, Atsukawa M, Uojima H, Nozaki A, Tamai H, Takaguchi K, et al. Trends and efficacy of interferon-free anti-hepatitis C virus therapy in the region of high prevalence of elderly patients, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma: A real-world, nationwide, multicenter study of 10 688 patients in Japan. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2019 May 1;6(5). Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofz185>
- Habib A-AF, Mohamed M, Gamil M, Madkour F. Hepatitis C virus(HCV) infection in a community in the Nile delta: Population description and HCV prevalence. *Hepatology*. 2000;32(1):111-5.
- Vespasiani-Gentilucci U, Galati G, Gallo P, De Vincenzis A, Riva E, Picardi A. Hepatitis C treatment in the elderly: New possibilities and controversies towards interferon-free regimens. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2015 Jun 28;21(24):7412-26. Available from: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v21.i24.7412>
- Davis GL, Alter MJ, El-Serag H, Poynard T, Jennings LW. Aging of hepatitis C virus (HCV)-infected persons in the United States: a multiple cohort model of HCV prevalence and disease progression. *Gastroenterology* [Internet]. 2010 Feb;138(2):513-21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2009.09.067>
- Thabut D, Le Calvez S, Thibault V, Massard J, Munteanu M, Di Martino V, et al. Hepatitis C in 6,865 patients 65 yr or older: a severe and neglected curable disease? *Am J Gastroenterol*

- rol [Internet]. 2006 Jun;101(6):1260–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00556.x>
10. Karbasi-Afshar R. Treatment of hepatitis C virus infection and associated vascular complications: a literature review. *Iran J Med Sci* [Internet]. 2014 May;39(3):238–46. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24850980>
11. Masarone M, Persico M. Antiviral therapy: why does it fail in HCV-related chronic hepatitis? *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2011 May;9(5):535–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1586/eri.11.10>
12. Floreani A, Minola E, Carderi I, Ferrara F, Rizzotto ER, Baldo V. Are elderly patients poor candidates for pegylated interferon plus ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C? *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2006 Mar;54(3):549–50. Available from: http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2006.00643_4.x
13. Yang Z, Zhuang L, Yang L, Liu C, Lu Y, Xu Q, et al. Efficacy and safety of peginterferon plus ribavirin for patients aged ≥ 65 years with chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* [Internet]. 2014 Sep;38(4):440–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinre.2013.08.013>
14. Huang C-F, Yu M-L. Treating hepatitis C in the elderly: pharmacotherapeutic considerations and developments. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2017 Nov 22;18(17):1867–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14656566.2017.1400010>
15. Pawlotsky J-M, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, et al. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series☆. *J Hepatol* [Internet]. 2020 Nov;73(5):1170–218. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2020.08.018>
16. Villani R, Monami M, Di Cosimo F, Fioravanti G, Mannucci E, Vendemiale G, et al. Direct-acting antivirals for HCV treatment in older patients: A systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat* [Internet]. 2019 Nov;26(11):1249–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/jvh.13169>
17. Conti F, Brillanti S, Buonfiglioli F, Vukotic R, Morelli MC, Lalanne C, et al. Safety and efficacy of direct-acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C in a real-world population aged 65 years and older. *J Viral Hepat* [Internet]. 2017 Jun;24(6):454–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/jvh.12663>
18. Ogawa E, Furusyo N, Nomura H, Takahashi K, Higashi N, Kawano A, et al. Effectiveness and safety of sofosbuvir plus ribavirin for HCV genotype 2 patients 65 and over with or without cirrhosis. *Antiviral Res* [Internet]. 2016 Dec;136:37–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2016.10.012>
19. By 2024, the 65-and-over age group will outnumber the youth group: new WHO report on healthy ageing [Internet]. [cited 2024 Mar 3]. Available from: <https://www.who.int/europe/news/item/11-10-2023-by-2024--the-65-and-over-age-group-will-outnumber-the-youth-group--new-who-report-on-healthy-ageing>
20. World social report 2023: Leaving no one behind in an ageing world [Internet]. DESA Publications. [cited 2024 Mar 3]. Available from: <https://desapublications.un.org/publications/world-social-report-2023-leaving-no-one-behind-ageing-world>
21. Lee KK, Stelzle D, Bing R, Anwar M, Strachan F, Bashir S, et al. Global burden of atherosclerotic cardiovascular disease in people with hepatitis C virus infection: a systematic review, meta-analysis, and modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019 Oct;4(10):794–804. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30227-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30227-4)
22. Soriano V, Labarga P, Fernandez-Montero JV, De Mendoza C, Esposito I, Benítez-Gutiérrez L. Hepatitis C cure with antiviral therapy - benefits beyond the liver. *Antivir Ther*. 2016;21(1):1–8.
23. Cainelli F. Hepatitis C virus infection in the elderly: epidemiology, natural history and management. *Drugs Aging* [Internet]. 2008;25(1):9–18. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18184025>
24. Wilby KJ, Partovi N, Ford J-AE, Greanya ED, Yoshida EM. Review of boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C. *Can J Gastroenterol* [Internet]. 2012;26(4):205–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/751057>
25. Urusyo N, Ogawa E, Nakamuta M. Kyushu University Liver Disease Study (KULDS) Group. Telaprevir can be successfully and safely used to treat older patients with genotype 1b chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2013;59(2):205–12.
26. Takita M, Hagiwara S, Kudo M, Kouno M, Chishina H, Arizumi T, et al. Efficacy and safety of telaprevir-based antiviral treatment for elderly patients with hepatitis C virus. *Oncology* [Internet]. 2014 Nov 22;87 Suppl 1(Suppl. 1):110–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1159/000368154>
27. Brzdęk M, Zarębska-Michaluk D, Invernizzi F, Cilla M, Dobrowolska K, Flisiak R. Decade of optimizing therapy with direct-acting antiviral drugs and the changing profile of patients with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2023 Feb 14;29(6):949–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v29.i6.949>
28. Pugliese N, Polverini D, Arcari I, De Nicola S, Colapietro F, Masetti C, et al. Hepatitis C virus infection in the elderly in the era of direct-acting antivirals: Evidence from clinical trials and real life. *Trop Med Infect Dis* [Internet]. 2023 Nov 18;8(11):502. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/tropicalmed8110502>
29. Saab S, Park SH, Mizokami M, Omata M, Mangia A, Eggleston E, et al. Safety and efficacy of ledipasvir/sofosbuvir for the treatment of genotype 1 hepatitis C in subjects aged 65 years or older. *Hepatology* [Internet]. 2016 Apr;63(4):1112–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.28425>
30. Foster GR, Asselah T, Kopecky-Bromberg S, Lei Y, Asatryan A, Trinh R, et al. Safety and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir for the treatment of chronic hepatitis C in patients aged 65 years or older. *PLoS One* [Internet]. 2019 Jan 2;14(1):e0208506. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0208506>
31. Yen H-H, Su P-Y, Liu I-L, Zeng Y-Y, Huang S-P, Hsu Y-C, et al. Direct-acting antiviral treatment for Hepatitis C Virus in geriatric patients: a real-world retrospective comparison between early and late elderly patients. *PeerJ* [Internet]. 2021 Mar 16;9(e10944):e10944. Available from: <http://dx.doi.org/10.7717/peerj.10944>
32. Department of defense releases annual demographics report — upward trend in number of women serving continues [Internet]. U.S. Department of Defense. [cited 2024 Mar 3]. Available from: <https://www.defense.gov/News/Releases/Release/Article/3246268/departments-of-defense-releases-annual-demographics-report-upward-trend-in-numbe/>
33. Pugliese N, Giorgini A, Maggi D, Capogreco A, Dibenedetto C, Lubrano Lobianco F, et al. Directly acting antivirals

- are safe and effective in HCV positive patients aged 80 years and older: a multicenter real-life study. *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. 2021 Jul 3;20(7):839–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14740338.2021.1921144>
34. Agur K, McLean G, Hunt K, Guthrie B, Mercer SW. How does sex influence multimorbidity? Secondary analysis of a large nationally representative dataset. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2016 Mar 31;13(4):391. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph13040391>
 35. Wastesson JW, Morin L, Tan ECK, Johnell K. An update on the clinical consequences of polypharmacy in older adults: a narrative review. *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. 2018 Dec 2;17(12):1185–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14740338.2018.1546841>
 36. Hales CM, Servais J, Martin CB, Kohen D. Prescription drug use among adults aged 40–79 in the United States and Canada. *NCHS Data Brief* [Internet]. 2019 Aug;(347):1–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31442200>
 37. Vermehren J, Peiffer K-H, Welsch C, Grammatikos G, Welker M-W, Weiler N, et al. The efficacy and safety of direct acting antiviral treatment and clinical significance of drug–drug interactions in elderly patients with chronic hepatitis C virus infection. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2016 Oct;44(8):856–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/apt.13769>
 38. Sandmann L, Schulte B, Manns MP, Maasoumy B. Treatment of chronic hepatitis C: Efficacy, side effects and complications. *Visc Med* [Internet]. 2019;35(3):161–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1159/000500963>
 39. Liverpool HEP interactions [Internet]. [cited 2024 Mar 3]. Available from: <https://www.hep-druginteractions.org/>.
 40. Mohammed Abdul MK, Snyder HS, Chunduru M, Lee SMK, Satapathy SK. Hepatitis C virus in the elderly in the direct-acting antiviral era: From diagnosis to cure. *Curr Treat Options Infect Dis* [Internet]. 2020 Sep;12(3):296–309. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s40506-020-00231-8>
 41. Kiser JJ, Burton JR Jr, Everson GT. Drug–drug interactions during antiviral therapy for chronic hepatitis C. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2013 Oct;10(10):596–606. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2013.106>
 42. Villani R, Monami M, Di Cosimo F, Fioravanti G, Mannucci E, Vendemiale G, et al. Direct-acting antivirals for HCV treatment in older patients: A systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat* [Internet]. 2019 Nov;26(11):1249–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/jvh.13169>
 43. Su F, Beste LA, Green PK, Berry K, Ioannou GN. Direct-acting antivirals are effective for chronic hepatitis C treatment in elderly patients: a real-world study of 17 487 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017 Jun;29(6):686–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/meg.0000000000000858>
 44. Brzdęk M, Zarębska-Michaluk D, Tomasiewicz K et. al. Effectiveness and safety of direct-acting antivirals in the therapy of HCV-infected elderly people. *Minerva Medica* – 9 Apr. 2024, doi:10.23736/S0026-4806.24.09238-3Tapper EB, Bacon BR, Curry MP, Dieterich DT, Flamm SL, Guest LE, et al. Real-world effectiveness for 12 weeks of ledipasvir-sofosbuvir for genotype 1 hepatitis C: the Trio Health study. *J Viral Hepat* [Internet]. 2017 Jan;24(1):22–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/jvh.12611>
 45. De Santis A, Maggi D, Lubrano Lobianco F. Safety and efficacy of directly-acting antiviral therapy for chronic hepatitis C virus in elderly people. *Aging Med* [Internet]. 2021 Dec;4(4):304–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/agm2.12190>
 46. Conti F, Brillanti S, Buonfiglioli F, Vukotic R, Morelli MC, Lalanne C, et al. Safety and efficacy of direct-acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C in a real-world population aged 65 years and older. *J Viral Hepat* [Internet]. 2017 Jun;24(6):454–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/jvh.12663>
 47. Mücke MM, Herrmann E, Mücke VT, Graf C, Zeuzem S, Vermehren J. Efficacy and safety of direct-acting antivirals for hepatitis C in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Liver Int* [Internet]. 2019 Sep;39(9):1652–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/liv.14126>
 48. Tomasiewicz K, Flisiak R, Jaroszewicz J, Małkowski P, Pawłowska M, Piekarska A, et al. Recommendations of the Polish Group of Experts for HCV for the treatment of hepatitis C in 2023. *Clin Exp Hepatol* [Internet]. 2023;9(1):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.5114/ceh.2023.125957>

►► cd. ze s. 19

Profilaktyka reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B...

9. Flisiak R, Halota W, Jaroszewicz J i wsp. Zalecenia leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B w roku 2018 Polskiej Grupy Ekspertów HBV. *Hepatologia* 2018; 18: 20–21.
10. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017; 67: 370–398.
11. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: A 2015 update. *Hepatol Int* 2016; 10: 1–98.
12. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018; 67: 1560–1599.
13. Management of Hepatitis B Virus Infection: 2018 Guidelines from the Canadian Association for the Study of Liver Disease and Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada. *Can Liver J* 2018; 1: 156–217.

WĄTROBA W CHOROBAH ZAKAŹNYCH I PASOŻYTNICZYCH

Zakażenia wirusami zapalenia wątroby typu B i C a mikrobiom jelitowy

Hepatitis B and hepatitis C viruses infections and gut microbiome

Brygida Adamek¹, Małgorzata Romanik²¹ Katedra i Zakład Podstawowych Nauk Medycznych,
Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu, Śląski
Uniwersytet Medyczny w Katowicach² Katedra i Zakład Mikrobiologii Lekarskiej, Wydział Nauk
Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny
w KatowicachADRES DO KORESPONDENCJI: dr hab. n. med. Brygida Adamek, e-mail: badamek@sum.edu.pl

STRESZCZENIE

Wirus zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus* – HBV) oraz wirus zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV) są wymieniane wśród czynników modyfikujących funkcjonowanie osi jelito–wątroba. Obydwa mają zdolność unikania odpowiedzi immunologicznej gospodarza oraz wywoływania przewlekłego zapalenia, włóknienia wątroby i rozwoju raka wątrobowokomórkowego. Mikrobiota jelitowa modyfikuje lokalne i ogólnoustrojowe procesy metaboliczne oraz aktywność układu odpornościowego. Gromadzone są obserwacje dotyczące zaburzeń mikrobioty jelitowej towarzyszących przewlekłym zakażeniom HBV i HCV oraz marskości wątroby, jak również pozytywnych zmian po zastosowaniu leczenia przeciwwirusowego. Postuluje się rozszerzenie zakresu badań, aby lepiej zrozumieć związki pomiędzy jelitami a wątrobą w przebiegu przewlekłego zakażenia oraz ewentualne implikacje kliniczne.

SŁOWA KLUCZOWE: wirus zapalenia wątroby typu B, wirus zapalenia wątroby typu C, mikrobiom jelitowy, oś jelita–wątroba

ABSTRACT

Hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) are indicated among gut–liver axis modulating factors. Both are able to avoid host immunological response and to induce chronic liver inflammation, fibrosis and hepatocellular carcinoma. Gut microbiome modulates local and systemic metabolic processes, as well as immune system activity. There is a growing amount of evidence of gut microbiota disturbances concomitant chronic HBV and HCV infections and liver cirrhosis, and its positive changes after antiviral therapy implementation. It is postulated to conduct large-scale studies for better understanding the link between the gut and liver during chronic infection and eventual clinical implications.

KEY WORDS: hepatitis B virus, hepatitis C virus, gut microbiome, gut–liver axis

WPROWADZENIE

W ostatnich latach intensywnie poszerza się nasza wiedza na temat roli mikrobiomu w funkcjonowaniu organizmu człowieka w warunkach zdrowia i choroby. Początkowe odkrycia dotyczyły znaczenia kompozycji mikrobioty jelitowej, rozumianej jako zbiór wszystkich mikroorganizmów zasiedlających obszar

blony śluzowej przewodu pokarmowego. Zastosowanie metod biologii molekularnej pozwoliło na zdefiniowanie pojęcia mikrobiomu jelitowego jako zestawu genomów wszystkich organizmów bytujących w tym obszarze. O potencjalnej sile wspólnego oddziaływania na organizm człowieka może świadczyć szacowana liczba komórek tych drobnoustrojów – dziesięciokrotnie przekraczająca liczbę komórek budujących



ciało człowieka – oraz liczba genów około 150 razy większa niż tworzących ludzki genom [1-3]. Powyższe ustalenia były rezultatem prowadzonych od 2007 roku szeroko zakrojonych poszukiwań, które – przez analogię do zrealizowanego wcześniej programu poznania genomu ludzkiego (Human Genom Project) – nazywane są programem poznania ludzkiego mikrobiomu (Human Microbiome Project) [4].

O ile jednak genom człowieka pozostaje względnie stabilny, mikrobiom jelitowy podlega dynamicznym zmianom. Wynika to z nieustannych interakcji pomiędzy organizmem człowieka a szeroko pojętym środowiskiem zewnętrznym. Istotne składowe tych oddziaływań to styl życia i sposób odżywiania, czynniki abiotyczne, ale również wpływ drobnoustrojów chorobotwórczych i stosowanych leków [5,6]. Mikrobiom występujący w określonym obszarze ciała u 95% populacji definiowany jest jako „rdzeniowy” i składa się na niego stosunkowo stabilny co do liczby gatunków zestaw drobnoustrojów, natomiast tzw. mikrobiom „wtórny” tworzony jest przez wiele gatunków mających niewielki udział procentowy w całkowitej liczbie komórek budujących mikrobiotę, ale to ich obecność wpływa na zmienność gatunkową mikrobiomu ogólnego [7,8]. Zaobserwowano, że – przy olbrzymiej różnorodności taksonomicznej – mikrobiom zdrowego człowieka pełni ściśle określone i wysoce konserwatywne funkcje, które stanowią podstawę symbiotycznego związku z gospodarzem. Tworzą go procesy, w których stymulowane są mechanizmy odporności wrodzonej (nieswoistej), uwalnianie z pożywienia bądź syntetyzowanie *de novo* substancji niezbędnych w procesach metabolicznych człowieka oraz zapewniana jest ochrona przed kolonizacją i rozwojem flory patogennej. Z ewolucyjnego punktu widzenia różnice w składzie mikrobiomu są uzasadnione, dopóki ich efekt jest korzystny dla gospodarza [5,7,8].

Wzajemne oddziaływanie mikrobiota–gospodarz zachodzi nie tylko w obszarze błony śluzowej przewodu pokarmowego, ale poprzez sieć anatomicznych połączeń i fizjologicznej komunikacji czynnościowej obejmuje swoim zasięgiem wszystkie obszary organizmu. Próbę uporządkowania wyników gromadzonych obserwacji stanowią koncepcje osi:

- jelito–wątroba (*gut–liver axis*) – wprowadzona przez Marshalla w 1998 roku [9],
- jelito–wątroba–mózg (*gut–liver–brain axis*) – zaproponowana przez Wang w 2008 roku [10].

Koncepcje tych i kolejnych definiowanych osi przede wszystkim podkreślają wzajemne powiązania

pomiędzy procesami zachodzącymi w przewodzie pokarmowym z udziałem mikrobioty a funkcjonowaniem poszczególnych narządów i układów w warunkach zdrowia oraz choroby [11-13]. Rozwój badań w tak zakreślonym obszarze wzmacniała teza Marchesiego i wsp. określająca mikrobiotę jelitową jako „zapomniany/pomijany narząd” [3].

CHOROBY WĄTROBY A MIKROBIOM

Oś jelito–wątroba to szlak szerokiej wymiany sygnałów przekazywanych za pomocą układu wrotnego, dróg żółciowych oraz mediatorów systemowych. Krążenie wrotne odpowiedzialne jest za transport do wątroby substancji wchłanianych w jelicie, zarówno o właściwościach odżywczych jak i toksycznych, w tym produktów metabolizmu mikrobioty jelitowej. Do światła jelita natomiast docierają wydzielane z żółcią kwasy żółciowe oraz produkty metabolizmu podlegające wydalaniu drogą przewodu pokarmowego. Ten zbiór substancji wpływa zwrotnie na funkcję przewodu pokarmowego i stan mikrobiomu. Wypadkową staje się modyfikacja metabolizmu hepatocytów, modulacja reaktywności układu immunologicznego oraz aktywności metabolicznej samej mikrobioty [14,15].

Udokumentowano udział niekorzystnych zmian w składzie mikrobioty jelitowej (określanych jako dysbioza) w patogenezie chorób przewlekłych, przede wszystkim w:

- zaburzeniach metabolicznych,
- alkoholowej chorobie wątroby,
- nieswoistych chorobach zapalnych jelit,
- chorobach z autoagresji,
- procesach nowotworowych [3,16-18].

Zmieniona kompozycja mikrobioty jelitowej to zmiana jej profilu metabolicznego, rodzaju i nasilenia dopływu do wątroby substancji biologicznie aktywnych i toksycznych, a nawet samych bakterii pokonujących mniej szczelną w tych warunkach barierę jelitową. Indukowane tymi zmianami procesy zachodzące w miąższu wątroby skutkują zmianą metabolizmu w hepatocytach i stymulacją procesu zapalnego, a efekty przekładają się na kondycję samej wątroby, innych tkanek i narządów [16,19,20]. Co więcej, na modyfikację osi jelito–wątroba wpływa również niemal każda ingerencja terapeutyczna, szczególnie leki stosowane doustnie. Wszystkie niekorzystne oddziaływania przedłużone w czasie składają się na przewlekły proces uszkadzający (z różną dynamiką) miąższ wątroby, a pogłębiającej



TABELA 1. Przyczyny modyfikacji funkcjonowania osi jelito–wątroba [w oparciu o: 15,17,20,22,23]

Czynnik	Proces	Sytuacja kliniczna / rozpoznanie
HBV	Przewlekłe zapalenie → włóknienie	p/WZW B → marskość wątroby
HCV	Przewlekłe zapalenie → włóknienie	p/WZW C → marskość wątroby
Niewłaściwa dieta / styl życia	Stłuszczenie → przewlekłe zapalenie → włóknienie	MAFLD → marskość wątroby
Alkohol / styl życia	Stłuszczenie → przewlekłe zapalenie → włóknienie	ALD → marskość wątroby
Karcynogeny, w tym HBV, HCV	Nowotworzenie na podłożu wcześniejszych uszkodzeń	HCC
Inne czynniki	Stłuszczenie/spichrzanie → przewlekłe zapalenie → włóknienie	Choroby wątroby o innej etiologii

HBV (*hepatitis B virus*) – wirus zapalenia wątroby typu B; HCV (*hepatitis C virus*) – wirus zapalenia wątroby typu C; p/WZW – przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby; MAFLD (*metabolic dysfunction-associated fatty liver disease*) – stłuszczeniowa choroba wątroby związana z zaburzeniami metabolicznymi; ALD (*alcoholic liver disease*) – alkoholowa choroba wątroby; HCC (*hepatocellular carcinoma*) – rak wątrobowokomórkowy

się dysfunkcji narządu towarzyszą utrwalone lub pogłębiające się nieprawidłowości w obszarze mikrobioty jelitowej [21]. Aktualne koncepcje najważniejszych czynników oddziałujących na funkcjonowanie osi jelito–wątroba zestawiono w tabeli 1.

W ślad za tymi obserwacjami pojawiały się rozważania na temat możliwości praktycznego zastosowania gromadzonych danych, czyli opracowania zasad interwencji żywieniowej uwzględniającej probiotyki i prebiotyki [3,11,22,23]. Standaryzację postępowania diagnostycznego i terapeutycznego dalece utrudnia niemal niemożliwy do ustalenia w pojedynczym przypadku wpływ indywidualnych uwarunkowań genetycznych po stronie organizmu ludzkiego – zarówno determinujący wystąpienie/przebieg danej jednostki chorobowej, jak i potencjalną skuteczność modyfikacji sposobu odżywiania [24–26]. Jako alternatywę, a raczej procedurę „ostatniej szansy” w przypadkach zaawansowanej choroby wątroby, rozważa się przeszczepienie flory jelitowej [15,27,28].

WIRUSOWE ZAPALENIA WĄTROBY A MIKROBIOM

W toku badań nad wieloma aspektami interakcji mikrobioty jelitowej z organizmem człowieka pojawiły się próby oceny, jak wpływają na nie przewlekłe zakażenia wirusami zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B*

virus – HBV) oraz typu C (*hepatitis C virus* – HCV) i stosowane leczenie przeciwwirusowe. W przypadku obydwu patogenów do obrazu klinicznego należy m.in. proces zapalny w wątrobie (o różnym nasileniu i dynamice), który może prowadzić do niekorzystnych następstw. Istotnym komponentem tego procesu jest reakcja immunologiczna na zakażenie. Metabolity bakterii jelitowych i cząsteczki pochodzące z ich komórek (peptydoglikany, lipopolisacharydy, kwas lipotejchowy, pochodne indolu, trimetylamina) pełnią rolę modulatorów procesu patologicznego wywołanego zakażeniem wirusowym na drodze interakcji z komórkami układu odpornościowego. Obydwa wirusy cechuje także zdolność do unikania efektywnej eliminacji przez mechanizmy zarówno nieswoistej, jak i swoistej odpowiedzi immunologicznej [28,29]. Indukowany zakażeniem wirusowym przewlekły proces zapalny w wątrobie prowadzi do jej przebudowy marskiej, co zwiększa ryzyko rozwoju raka wątrobowokomórkowego (*hepatocellular carcinoma* – HCC). Udokumentowano, że dysbioza jest istotnym czynnikiem promującym progresję choroby i karcynogenezę [30].

WIRUSOWE ZAPALENIE WĄTROBY TYPU B

Koncepcję modulującego wpływu mikrobioty jelitowej na przebieg zakażenia HBV sprawdzili Guo i wsp. Wy-

korzystali model zwierzęcy – zaburzenie kompozycji mikrobioty jelitowej i zmniejszenie szczelności bariery jelitowej prowadziło do translokacji komensalnych bakterii do wątroby, a w następstwie do obniżenia aktywności przeciwwirusowej limfocytów T i zmniejszenia klirensu HBV [31]. Wcześniej na potencjalny udział mikrobioty jelitowej w modyfikacji przebiegu przewlekłego zakażenia HBV zwrócił uwagę zespół Liu i wsp. Kompozycja mikrobioty jelitowej pacjentów z HCC i zakażeniem wirusem typu B zapalenia wątroby różniła się od kompozycji mikrobioty stwierdzanej w przypadkach HCC niezwiązanych z zakażeniami HBV i HCV. Uznano, że obecność zakażenia stanowi czynnik modyfikujący [32]. Na ile przebieg zakażenia HBV mógłby mieć związek z kompozycją i oddziaływaniem mikrobioty, próbowali odpowiedzieć Shen i wsp. Zintegrowana analiza mikrobiomu i metabolomu (zestawu metabolitów obecnych w badanej próbce) pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B (p/WZW B) oraz zakażonych HBV i z marskością wątroby wykazała znaczące różnice pomiędzy badanymi grupami w porównaniu z grupą kontrolną (osoby zdrowe). Autorzy wykazali również zróżnicowaną reakcję komórek jednojądrzastych krwi obwodowej na ekstrakty bakterii jelitowych: u chorych z p/WZW B uzyskano zwiększenie aktywności limfocytów Th17, podczas gdy u chorych z marskością wątroby zaobserwowano zmniejszenie liczby limfocytów Th1. Te wyniki mogą stanowić element szerokich powiązań czynnościowych pomiędzy mikrobiotą a organizmem gospodarza [33].

W modelu mysim zakażenia zaobserwowano znacząco obniżoną różnorodność mikrobioty u osobników zakażonych w porównaniu z osobnikami zdrowymi. Różnorodność mikrobioty wracała do optymalnego stanu już po czterech tygodniach stosowania entekawiru. Przesunięcia w kompozycji mikrobioty dla jednych rodzajów korelowały pozytywnie z poziomami antygenów HBs i HBe, obecność innych rodzajów wykazywała korelację ujemną. Po leczeniu natomiast dla rodzajów odpowiedzialnych za szczelność bariery jelitowej uzyskano poziom odpowiadający ich obecności u osobników zdrowych [34]. W cytowanej pracy wprowadzenie leczenia przeciwwirusowego (entekawir) było czynnikiem, który pozytywnie wpływał na oceniane parametry po 5 latach terapii [33]. Podsumowując wyniki dostępnych badań, Li i wsp. uznają za niepodważalny wpływ mikrobioty jelitowej i jej metabolitów na przebieg zakażenia HBV, procesu zapalnego w wątrobie i jego progresji.

Obserwacje pacjentów objętych leczeniem analogami nukleozydów wskazują, że osiągniany efekt leczenia może wynikać nie tylko z mechanizmu działania leków, ale ma również związek z optymalizacją składu mikrobioty jelitowej i funkcjonowaniem mikrobiomu [35]. Stąd postulat, by rozważyć interwencję terapeutyczną nakierowaną na pożądaną modyfikację mikrobioty. Chauhan i wsp. przeprowadzili pilotażowe badanie bez randomizacji, kwalifikując do transferu mikrobioty jelitowej 12 pacjentów z p/WZW B i obecnym antygenem HBe, którzy przez ponad rok stosowali leczenie przeciwwirusowe. Grupę odniesienia stanowiło 15 chorych z takim samym statusem zakażenia, u których jedynie kontynuowano leczenie. Po sześciu transferach, realizowanych z 4-tygodniowymi przerwami, u 2/12 chorych zaobserwowano eliminację antygeny HBe. Podobnych zmian nie odnotowano w grupie leczonej jak dotychczas [36]. Badacze, którzy podejmują tematykę interwencji nakierowanych na obszar mikrobioty jelitowej, zgodnie podkreślają, że brakuje jeszcze danych z szeroko zakrojonych badań. Niemniej, dotychczas zgromadzone dane sugerują, że takie działania należałoby potraktować z uwagą.

WIRUSOWE ZAPALENIE WĄTROBY TYPU C

Przewlekłe w ogromnej większości przypadków zakażenie HCV indukuje proces zapalny w wątrobie, prowadzący do rozwoju marskości tego narządu i znacznie zwiększający ryzyko rozwoju HCC [37]. Optymalna kompozycja mikrobioty jelitowej ma istotny wpływ na stymulację odpowiedzi immunologicznej, tymczasem u chorych przewlekłe zakażonych HCV zaobserwowano, że niezróżnicowane limfocyty T związane z błonami śluzowymi wykazują zmniejszoną aktywność. To stwarza warunki sprzyjające przetrwaniu infekcji wirusowej [38]. Niezależnie od nasilenia procesu chorobowego, zaobserwowano zmiany w składzie mikrobioty jelitowej. Były one widoczne już u osób z niewielkim nasileniem procesu chorobowego, powiązane z określonym genotypem HCV i stopniowo pogłębiające się w miarę rozwoju marskości wątroby [39,40]. Sultan i wsp. podjęli próbę oceny zakresu odchył w kompozycji mikrobioty jelitowej pacjentów zakażonych HCV – ze świeżo rozpoznany zakażeniem. Analiza metagenomowa zidentyfikowanych taksonów wskazywała na znaczne zmniejszenie tempa przemian węglowodanów i lipidów oraz zaburzenia przemian aminokwasów. Na podstawie oceny

statystycznej autorzy badania wyróżnili pięć jednostek taksonomicznych związanych z chorobą, które mogłyby się stać biomarkerami zakażenia i towarzyszącym mu zaburzeń metabolicznych [41].

Powstaje pytanie, czy obserwowana dysbioza wynika z faktu obecności zakażenia wirusowego, czy też rozwija się wraz z zaburzeniami funkcji wątroby? Hsu i wsp. potwierdzili odmienną niż u osób zdrowych kompozycję mikrobioty jelitowej zarówno u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (p/WZW C), jak i z marskością wątroby w przebiegu zakażenia HCV. Porównując wyniki oceny sprzed terapii z wynikami otrzymanymi po 12 tygodniach od zakończenia leczenia przeciwwirusowego – i pomimo że u wszystkich leczonych uzyskano trwałą odpowiedź wirusologiczną (*sustained virological response* – SVR) – zaobserwowano pewien wzrost różnorodności składu bakterii jelitowych. Jednak kompozycja mikrobioty nie wykazywała różnic istotnych statystycznie – ani u chorych z p/WZW C, ani u chorych z marskością wątroby [42].

Ocenę w podobnym schemacie przeprowadzili Pinchera i wsp. Zaobserwowali zmniejszenie liczby potencjalnie patogennych drobnoustrojów i trend w kierunku zwiększenia różnorodności składu mikrobioty. Zmiany były wyraźniejsze u chorych bez marskości wątroby [43]. Z kolei badanie w schemacie: przed leczeniem przeciwwirusowym, na zakończenie leczenia i po 24 tygodniach przeprowadzili Honda i wsp. Stwierdzili zmiany w zakresie nasilenia obecności niektórych rodzajów bakterii, ale bez istotnych statystycznie zmian całości kompozycji mikrobioty jelitowej [44]. Brak pożądanego wpływu eliminacji HCV na dysbiozę u chorych z marskością wątroby i utrzymywanie się prozapalnej aktywności mikrobiomu jelitowego został odnotowany również przez Baja i wsp. [45]. Natomiast Ponziani i wsp. ocenili chorych z marskością wątroby po roku od zakończonego uzyskaniem SVR leczenia przeciwwirusowego. Analizowano kompozycję mikrobioty jelitowej, szczelność bariery jelitowej oraz wykładniki stanu zapalnego. Zaobserwowano pozytywną modyfikację kompozycji flory jelitowej i korelację tego zjawiska ze zmniejszeniem nasilenia stanu zapalnego – nie miało to jednak wpływu na stan bariery jelitowej. Markery włóknienia w wątrobie monitorowano przez dwa lata, odnotowując korzystne zmiany [46]. W grupie obserwowanej przez Wellhöner i wsp. ocenę zmian kompozycji flory jelitowej u chorych, u których osiągnięto SVR, przeprowadzono przed leczeniem przeciwwirusowym, po

24 tygodniach i po 48 tygodniach od zakończenia terapii. Zmiany były widoczne tylko u pacjentów bez marskości wątroby. Autorzy konkludują, że wpływ na dynamikę zmian mikrofory jelitowej ma przede wszystkim zakres włóknienia w wątrobie [47]. Obserwacja zaplanowana na 72 tygodnie po zakończeniu leczenia wykazała natomiast odbudowę prawidłowej kompozycji flory jelitowej, przy czym efekt był bardziej widoczny u chorych z SVR i niewielkim nasileniem włóknienia w wątrobie. Badanie wykonano również u osób, które nie odpowiedziały na leczenie przeciwwirusowe – i w tych przypadkach nie odnotowano istotnych zmian [48].

Przytoczone wyniki przeprowadzonych badań stanowią ilustrację poszukiwań odpowiedzi na pytania: czy obecność zakażenia HCV modyfikuje mikrobiom jelitowy, czy zasięg włóknienia ma związek z kompozycją mikrobioty jelitowej, czy i jak wpływa na te zależności leczenie z zastosowaniem doustnych leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym? Aktualnie publikowane podsumowania dokonanych obserwacji wskazują na wagę problemu, konieczność prowadzenia szeroko zakrojonych badań prospektywnych oraz rozważenie opracowania metody zastosowania kompleksowego podejścia do leczenia zakażenia HCV i choroby wątroby wywołanej zakażeniem. Metoda mogłaby polegać na wykorzystaniu oceny parametrów mikrobioty jelitowej jako elementu diagnostyki wstępnej, a następnie na zastosowaniu leczenia przeciwwirusowego w połączeniu z interwencją nastawioną na przywrócenie prawidłowej mikrobioty jelitowej [49-51].

PODSUMOWANIE

Zagadnienie wpływu mikrobiomu na funkcjonowanie człowieka w zdrowiu i chorobie od chwili narodzin, a nawet jeszcze w okresie prenatalnym, jest w ostatnim dwudziestolecu intensywnie eksplorowane. Niejako w ślad za wynikami badań nakierowanych na ocenę funkcjonowania osi jelito-wątroba zaczęto rozpatrywać związki zakażeń HBV i HCV z modyfikacją wzajemnych relacji pomiędzy wątrobą a przewodem pokarmowym, a w szerszym kontekście – z zaburzeniami systemowymi. Badania w tym obszarze są stosunkowo nieliczne, a ich wyniki nie pozwalają na sformułowanie satysfakcjonujących uogólnień czy wytycznych. Fakt, że problematyka wymaga zastosowania zaawansowanych technik z obszaru biologii molekularnej, nie

rokuje szybkiego uzyskania optymalnej liczby danych, jak również możliwości ich implementacji do codziennej praktyki klinicznej. Niemniej, jak przedstawiono, w tym zakresie podejmowane są rozliczne inicjatywy.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorki nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Cénit MC, Matzaraki V, Tigchelaar EF et al. Rapidly expanding knowledge on the role of the gut microbiome in health and disease. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1842: 1981-1992.
- D'Argenio V, Salvatore F. The role of the gut microbiome in the healthy adult status. *Clin Chim Acta* 2015; 451: 97-102.
- Marchesi JR, Adams DH, Fava F et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut* 2016; 65: 330-339.
- Shafquat A, Joice R, Simmons SL, Huttenhower C. Functional and phylogenetic assembly of microbial communities in the human microbiome. *Trends Microbiol* 2014; 22: 261-266.
- Gerber GK. The dynamic microbiome. *FEBS Lett* 2014; 588: 4131-4139.
- Sun J, Chang EB. Exploring gut microbes in human health and disease: Pushing the envelope. *Genes Dis* 2014; 1: 132-139.
- Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C et al. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 8787-8803.
- Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Mikrobiologia*. (red. wyd. polskiego: Przondo-Mordarska A, Martirosian G, Szkaradkiewicz A) Wyd. 8, Edra Urban & Partner, Wrocław, 2018
- Marshall JC. The gut as a potential trigger of exercise-induced inflammatory responses. *Can J Physiol Pharmacol* 1998; 76: 479-84.
- Wang PY, Caspi L, Lam CK. et al. Upper intestinal lipids trigger a gut-brain-liver axis to regulate glucose production. *Nature* 2008; 452: 1012-6.
- Mayer EA, Nance K, Chen S. The Gut-Brain Axis. *Annu Rev Med* 2022; 73: 439-453.
- Wang SZ, Yu YJ, Adeli K. Role of gut microbiota in neuroendocrine regulation of carbohydrate and lipid metabolism via the microbiota-gut-brain-liver axis. *Microorganisms* 2020; 8: 527.
- Linares DM, Ross P, Stanton C. Beneficial microbes: The pharmacy in the gut. *Bioengineered* 2016; 7: 11-20.
- Saad MJ, Santos A, Prada PO. Linking gut microbiota and inflammation to obesity and insulin resistance. *Physiology (Bethesda)* 2016; 31: 283-293.
- Wang R, Tang R, Li B. et al. Gut microbiome, liver immunology, and liver diseases. *Cell Mol Immunol* 2021; 18: 4-17.
- Schnabl B, Brenner DA. Interactions between the intestinal microbiome and liver diseases. *Gastroenterology* 2014; 146: 1513-1524.
- Hartmann P, Seebauer CT, Schnabl B. Alcoholic liver disease: the gut microbiome and liver cross talk. *Alcohol Clin Exp Res* 2015; 39: 763-775.
- Chang C, Lin H. Dysbiosis in gastrointestinal disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2016; 30: 3-15.
- Dai X, Wang B. Role of gut barrier function in the pathogenesis of nonalcoholic Fatty liver disease. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015: 287348.
- Tao X, Wang N, Qin W. Gut Microbiota and Hepatocellular Carcinoma. *Gastrointest Tumors* 2015; 2: 33-40.
- Kanmani P, Suganya K, Kim H. The gut microbiota: how does it influence the development and progression of liver diseases. *Biomedicines* 2020; 8: 501.
- Yan M, Man S, Sun B et al. Gut liver brain axis in diseases: the implications for therapeutic interventions. *Signal Transduct Target Ther* 2023; 8: 443.
- Liu S, Li F, Cai Y. et al. Unraveling the mystery: a Mendelian randomized exploration of gut microbiota and different types of obesity. *Front Cell Infect Microbiol* 2024; 14: 1352109.
- Deschasaux M, Bouter KE, Prodan A. et al. Depicting the composition of gut microbiota in a population with varied ethnic origins but shared geography. *Nat Med* 2018; 24: 1526-1531.
- Jayaraman S. Of ethnicity, environment, and microbiota. *Cell Mol Immunol* 2019; 16: 106-108.
- Donati Zeppa S, Agostini D, Ferrini F. et al. Interventions on gut microbiota for healthy aging. *Cells* 2022; 12: 34.
- Boicean A, Birlutiu V, Ichim C. et al. Fecal Microbiota Transplantation in Liver Cirrhosis. *Biomedicines* 2023; 11: 2930.
- Milosevic I, Russo E, Vujovic A. et al. Microbiota and viral hepatitis: State of the art of a complex matter. *World J Gastroenterol* 2021; 27: 5488-5501.
- Sehgal R, Bedi O, Trehanpati N. Role of microbiota in pathogenesis and management of viral hepatitis. *Front Cell Infect Microbiol* 2020; 10: 341.
- Schneider KM, Mohs A, Gui W. et al. Imbalanced gut microbiota fuels hepatocellular carcinoma development by shaping the hepatic inflammatory microenvironment. *Nat Commun* 2022; 13: 3964.
- Guo W, Zhou X, Li X. et al. Depletion of gut microbiota impairs gut barrier function and antiviral immune defense in the liver. *Front Immunol* 2021; 12: 636803.
- Liu Q, Li F, Zhuang Y. et al. Alteration in gut microbiota associated with hepatitis B and non-hepatitis virus related hepatocellular carcinoma. *Gut Pathog* 2019; 11: 1.
- Shen Y, Wu SD, Chen Y. et al. Alterations in gut microbiome and metabolomics in chronic hepatitis B infection-associated liver disease and their impact on peripheral immune response. *Gut Microbes* 2023; 15: 2155018.
- Li X, Wu S, Du Y. et al. Entecavir therapy reverses gut microbiota dysbiosis induced by hepatitis B virus infection in a mouse model. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 56: 106000.
- Li YG, Yu ZJ, Li A. et al. Gut microbiota alteration and modulation in hepatitis B virus-related fibrosis and complications: Molecular mechanisms and therapeutic inventions. *World J Gastroenterol* 2022; 28: 3555-3572.
- Chauhan A, Kumar R, Sharma S. et al. Fecal microbiota transplantation in Hepatitis B e antigen-positive chronic Hepatitis B patients: A pilot study. *Dig Dis Sci* 2021; 66: 873-880.
- Baskic D, Vukovic V, Popovic S. et al. Chronic Hepatitis C: Conspectus of immunological events in the course of fibrosis evolution. *PLoS One* 2019; 14: e0219508.

► cd. na s. 57

WĄTROBA W CHOROBAH ZAKAŹNYCH I PASOŻYTNICZYCH

Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu D – postęp terapeutyczny ostatnich lat

Infection with hepatitis D virus – therapeutic progress of recent years

Włodzimierz Mazur, Marcin Kaczmarczyk,
Mateusz Mazur

Kliniczny Oddział Obserwacyjno-Zakaźny, Hepatologii
Zakaźnej i Nabytych Niedoborów Odporności, Śląski
Uniwersytet Medyczny w Katowicach

ADRES DO KORESPONDENCJI: dr hab. n. med. Włodzimierz Mazur, e-mail: wlodek.maz@gmail.com

STRESZCZENIE

Wirus zapalenia wątroby typu D (*hepatitis D virus* – HDV) jest wirusem RNA, który ulega namnażaniu jedynie w przypadku obecności wirusa zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus* – HBV). Współzakażenie HDV/HBV prowadzi do rozwoju ostrego lub przewlekłego zapalenia wątroby z możliwością progresji w kierunku marskości, jak również zwiększonego ryzyka rozwoju raka wątrobowokomórkowego (*hepatocellular carcinoma* – HCC). Niestety zakażenie HDV często pozostaje nierozpoznane aż do późnych stadiów choroby wątroby. Kluczowe znaczenie ma wczesne wykrycie zakażenia, co pozwala wdrożyć odpowiednie leczenie przeciwwirusowe, które do niedawna opierało się na stosowaniu interferonu pegylowanego (PEG-IFN). W ostatnim okresie został zarejestrowany nowy lek – inhibitor wejścia – bulewirtyd. Prowadzone są badania nad dalszymi nowymi opcjami terapeutycznymi, takimi jak blokery transferazy farnesylowej (np. lonafarnib), polimery kwasów nukleinowych (*nucleic acid polymers* – NAPs) w monoterapii lub w skojarzeniu z interferonami czy też analogami nukleotydowymi (np. tenofowirem).

SŁOWA KLUCZOWE: wirus zapalenia wątroby typu D (HDV), HBV/HDV koinfekcja/superinfekcja, marskość, bulewirtyd, lonafarnib

ABSTRACT

Hepatitis D virus (HDV) is RNA virus, which can multiply only in presence of hepatitis B virus – HDV. HDV/HBV coinfection results of acute or chronic hepatitis which can progress into cirrhosis, as well as present increased risk of incidence of hepatocellular carcinoma (HCC). Unfortunately the infection with HDV remains silent till advanced stages and many patients appears as “late presenters”. Therefore early recognition of disease is very important, which allows of introduction of adequate antiviral treatment, which until recently based of pegylated interferon (PEG-IFN). Few years ago a novel therapeutic strategy was introduced with inhibition of virus entry. The new drug registered for chronic HDV hepatitis acting in this way is bulevirtide. Other different therapeutical options are currently being investigated such as blockers of farnesyl transferase (lonafarnib) or nucleic acid polymers (NAP), used in monotherapy as well as in their combination with interferons or nucleotide analogs (tenofovir).

KEY WORDS: hepatitis D virus (HDV), HBV/HDV coinfection/superinfection, cirrhosis, bulevirtide, lonafarnib

WPROWADZENIE

Wirus zapalenia wątroby typu D (*hepatitis D virus* – HDV) został zidentyfikowany jako jednociowy wirus RNA – w końcu lat 70. ubiegłego stulecia, w ośrodku w Turynie (Włochy) kierowanym przez prof. M. Rizzetto. Tam też dokładnie scharakteryzowano strukturę

wirusa HDV i najważniejsze aspekty patofizjologiczne [1]. W przeciwieństwie do innych wirusów hepatotropowych wirus HDV nie jest zdolny do samodzielnej egzystencji i replikacji w oparciu o mechanizmy wyłącznie ultrastruktur komórkowych hepatocytów, ale wymaga obecności wirusa zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus* – HBV). Zakażenie wirusem

HDV występuje tylko u osób zakażonych wirusem HBV, u których wykrywa się antygen powierzchniowy HBsAg, i przybiera formę koinfekcji (równoczesne zakażenie) lub nadkażenia (zakażenie wirusem HDV u osoby wcześniej HBsAg-dodatniej).

WYBRANE ASPEKTY PATOFIZJOLOGICZNE I KLINICZNE

Otoczka wirusa HDV jest zbudowana z antygeny powierzchniowego HBV (HBsAg) i tylko w jego obecności HDV może się namnażać i formować nowe wiriony. Dodatkowo antygen powierzchniowy HBV jest istotny w niedawno poznanym mechanizmie wnika- nia wirusów do hepatocytów – jest on swoistym dla wątroby transporterem kwasów żółciowych z wykorzystaniem peptydu kotransportującego taurocholanu sodu (*sodium taurocholate co-transporting polypeptide* – NTCP) [2]. Ze względu na brak możliwości samodzielnej infekcji, HDV jest uznawany za wirus nie w pełni kompetentny.

Molekularne interakcje wirusów HBV i HDV są wysoce złożone i nie do końca poznane. Wiele danych przemawia za bezpośrednim działaniem cytopatycznym HDV, ale istotny wydaje się także udział mechanizmów immunologicznych. Nasilenie zmian martwiczo-zapalnych, a tym samym zakres uszkodzenia wątroby i przebieg kliniczny wirusowego zapalenia wątroby typu D, może być bardzo zróżnicowane (ostre, przewlekłe) – od asymptomatycznych i/lub skąpoobjawowych poprzez typowy obraz ostrego wirusowego zapalenia wątroby, aż do ciężkiego zapalenia, nawet o piorunującym przebiegu. Ta ostatnia postać jest częstsza u chorych z koinfekcją, natomiast nadkażenie HDV u chorego zakażonego HBV z reguły wiąże się z zaostrzeniem dotychczasowego procesu chorobowego, cięższym jego przebiegiem i szybszą progresją w kierunku marskości wątroby. Dzieje się tak zwłaszcza u chorych wykazujących cechy replikacji wirusa HBV, i u których wykrywa się w surowicy krwi materiał genetyczny HBV.

Nie przeprowadzono dotąd badań oceniających naturalny przebieg zakażenia wirusem HDV o długim okresie obserwacji, a ich zaplanowanie jest szczególnie trudne, ze względu na heterogenność subpopulacji chorych i różne czynniki determinujące nasilenie aktywności martwiczo-zapalnej, uwarunkowane m.in. zróżnicowanym statusem serologicznym, molekularnym w zakresie replikacji wirusów oraz morfolo-

gicznym tych chorych. Ostatnio zaprezentowane dane wskazują, że progresja w kierunku marskości wątroby u chorych zakażonych HBV z nadkażeniem HDV ma szybki przebieg – średnio dochodzi do niej w okresie 5–10 lat u około 70% z nich. W subpopulacji chorych z koinfekcją HBV/HDV istotnymi czynnikami wpływającymi na szybką progresję choroby są:

- obecność antygeny HBe w surowicy krwi, oraz
- wysoki poziom wirerii HBV-DNA (> 200 000 IU/ml) – co sprzyja szybkiemu i rozmnażaniu wirusa HDV w wątrobie i masywnemu zakażaniu kolejnych hepatocytów. Podobnie jest w utrzymującej się, przetrwałej wirerii HDV-RNA. Gorsze rokowanie mają także chorzy z genotypem 1 (urodzeni w Europie) i 5 (urodzeni w Afryce) wirusa HDV, jak również chorzy z koinfekcją HCV – szczególnie, jeśli stwierdza się cechy czynnej replikacji i wykrywalny jest HCV-RNA w surowicy krwi. W przypadku potrójnego zakażenia HBV/HDV/HCV dochodzi do interferencji wirusowej i najczęściej dominującym staje się wirus HDV. U około 10–40% tej populacji wykrywa się w surowicy HDV-RNA [3]. Dotychczasowe dane dotyczące częstszego występowania pierwotnego raka wątrobowokomórkowego (*hepatocellular carcinoma* – HCC) u chorych zakażonych HDV/HBV w porównaniu do populacji chorych z monoinfekcją HBV nie dały jednoznacznych rezultatów, aczkolwiek wskazuje się na wyższą zapadalność w populacji chorych z HDV/HBV [4]. Dlatego sugeruje się, aby z powodu możliwej szybszej progresji choroby badania przesiewowe w kierunku HCC przeprowadzać w odstępach 6-miesięcznych, szczególnie u chorych z włóknieniem przesłowym lub marskością wątroby. W przypadku współwystępowania dodatkowych czynników ryzyka rozwoju HCC (infekcja HCV i/lub ludzkim wirusem niedoboru odporności [*human immune-deficiency virus* – HIV], nadużywanie alkoholu, otyłość, wywiad rodzinny dotyczący obecności HCC, indeks PAGE-B >10, potencjalne narażenie na aflatoksyny) należy indywidualnie ocenić ryzyko [5].

DOTYCHCZASOWE MOŻLIWOŚCI TERAPEUTYCZNE

Wczesne rozpoznanie zakażenia HDV/HBV jest istotne dla zapobiegania progresji choroby. Szczególnie, że ostatnio pojawiły się nowe możliwości leczenia przeciwwirusowego, a przeprowadzone badania wskazują, że utrzymująca się wirerii HDV-RNA wiąże się ze złym rokowaniem. Badania Palom i wsp. wykaza-

ły, że u prawie 28% chorych zakażonych HDV można stwierdzić spontaniczny, czyli bez ingerencji terapeutycznej, zanik wirerii HDV-RNA w surowicy krwi. Jednak u większości zakażonych utrzymuje się czynna replikacja wirusa, która wiąże się z szybszą progresją choroby. Zablokowanie poprzez ingerencję terapeutyczną namnażania się wirusa HDV zapewnia korzyści kliniczne [6]. Dlatego – według rekomendacji European Association for the Study of the Liver (EASL) – wszyscy przewlekłe zakażeni HDV są kandydatami do leczenia przeciwwirusowego. Decyzja o rozpoczęciu leczenia, jak i wybór formy, powinny być oparte na indywidualnej ocenie statusu klinicznego chorego. Należy także starannie rozważyć potencjalne korzyści i ewentualne ryzyko związane z terapią.

Celem pierwszoplanowym leczenia przeciwwirusowego tej grupy chorych jest zatrzymanie wirerii HDV-RNA lub co najmniej jej spadek do ≥ 2 log na końcu terapii i normalizacja aktywności aminotransferaz. To w perspektywie długoterminowej zapobiegnie progresji choroby w kierunku marskości wątroby i jej dalszym ewentualnym powikłaniom.

Obecnie trudno mówić o optymalnym leczeniu chorych zakażonych HDV. Do niedawna jedyną opcją terapeutyczną pozostawało leczenie immunomodulacyjne oparte na interferonach – nadal stosowanych u chorych przewlekłe zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B. Chociaż bezpośrednie działanie przeciwwirusowe tej grupy leków jest stosunkowo słabe, a zasadniczy efekt terapeutyczny opiera się na immunomodulacji, to najnowsze dane wskazują, że interferon powstrzymuje rozprzestrzenianie się zakażenia na niezainfekowane hepatocyty – poprzez hamowanie podziałów komórkowych oraz blokowanie wejścia wirusa. Niezaprzeczną korzyścią stosowania interferonu jest jego jednoczesne oddziaływanie na współwystępujące obydwie wirusy, czyli HBV i HDV. Wyjściowe terapie oparte na interferonie α -10 MU stosowanym w standardowym schemacie dawkowania trzy razy w tygodniu przez 48 tygodni charakteryzują się niską skutecznością (około 17%) – ocenianą wirusologicznie 24 tygodnie po zakończeniu terapii – oraz wysokim odsetkiem nawrotów po zaprzestaniu leczenia – sięgającym nawet 50%, odnotowywanym w okresie do 10 lat.

W codziennej praktyce klinicznej stosuje się interferon pegylowany (PEG-IFN). Kwalifikację do takiego leczenia należy przeprowadzić niezależnie od tego, czy u chorego stwierdza się występowanie marskości wątroby czy też nie. Należy jednak pamiętać, że marskość

w stadium zdekompensowanym jest przeciwwskazaniem do takiej terapii. Obecnie zaleca się, aby takie leczenie trwało 48 tygodni, aczkolwiek dopuszcza się indywidualizację terapii z uwzględnieniem tolerancji tego leczenia oraz algorytmów opartych na dynamice zmian stężenia wirerii HDV-RNA. Niewielki spadek poziomu wirerii HDV-RNA < 1 log oceniany w 24 tygodniu terapii PEG-IFN rokuje niekorzystnie. Obecność HDV-RNA ocenia się standardowo 6 miesięcy po zakończeniu terapii. Zaprezentowane ostatnio algorytmy oparte są na ocenie dynamiki spadku HDV-RNA oraz kinetyki poziomu surowiczego HBsAg i/lub antygeny rdzeniowego HBcrAg. Niestety możliwości oznaczenia ilościowego tego ostatniego parametru są bardzo ograniczone.

Wyniki pomiaru – w 24. tygodniu terapii PEG-IFN – poziomu HBsAg < 1000 IU/ml w połączeniu ze spadkiem HDV-RNA $- 0$ – $1,6$ log pozwalają najlepiej różnicować chorych, którzy rokują:

- pełną odpowiedź (*responders*) – HBsAg oraz HDV-RNA niewykrywalne na końcu 6-miesięcznego okresu obserwacji, lub
- częściową odpowiedź (*partial responders*) – HBsAg wykrywalny oraz HDV-RNA niewykrywalne na końcu 6-miesięcznego okresu obserwacji, lub
- brak odpowiedzi (*non-responders*) – HBsAg oraz HDV-RNA wykrywalne na końcu 6-miesięcznego okresu obserwacji (AUROC 0,791, czułość 86%, swoistość – 68%).

Leczenie interferonami powoduje także – niezależnie od uzyskania odpowiedzi wirusologicznej – regresję zmian martwiczo-zapalnych w wątrobie oraz poprawia profil patologicznego włóknienia w obrazie histopatologicznym wątroby w tej populacji pacjentów. Jest to dodatkowym argumentem za kwalifikacją (o ile jest to możliwe) zakażonych HDV do tego rodzaju leczenia [7].

Niestety terapie oparte na interferonie cechują się licznymi działaniami niepożądanymi, w niektórych sytuacjach wymuszającymi przedwczesne zakończenie leczenia. Mają też wiele przeciwwskazań, co koniecznie musi być uwzględnione podczas kwalifikacji chorych do leczenia. Leczenie interferonem wiąże się z możliwością wzbudzenia lub nasilenia procesów o charakterze autoimmunologicznym. Wynika to z immunomodulacyjnego działania leku. Ponieważ leczenie PEG-IFN chorych zakażonych HDV jest długotrwałe (rekomenduje się 48 tygodni), w jego trakcie trzeba brać pod uwagę:

- konieczność monitorowania obecności autoprzeciwciał i ewentualnego ich miana,

- ryzyko wzbudzenia procesu o charakterze autoimmunologicznym, jak autoimmunologiczne zapalenie wątroby,
- wzbudzenie zespołu nakładania (zakażenie HDV/ AIH) – badania przeprowadzone we Włoszech wykazały obecność przeciwciał anty-LKM3 u 13% badanej populacji chorych z przewlekłym zakażeniem HDV [8].

Dotychczasowe badania dotyczące prób leczenia skojarzonego PEG-IFN z analogami nukleozydowymi lub nukleotydydowymi nie wykazały wyższej skuteczności niż monoterapia PEG-IFN.

W ostatnich latach wprowadzono nowsze metody detekcji wirerii HDV-RNA charakteryzujące się znacznie większą czułością niż PEG-IFN (zmiana z poziomu *cut-off* z >1000 IU/ml do 6 IU/ml). W badaniu HIDI II ponownie przebadano 372 surowic, uprzednio testowanych i zakwalifikowanych jako negatywne w zakresie wirerii HDV-RNA. Pobrano je od 120 chorych zakażonych HDV, poddanych terapii PEG-IFN. Surowice oceniano ponownie standardowymi, ale bardziej czułymi testami RT-PCR. Otrzymano 31% wyników pozytywnych. Jednoznacznie wskazuje to na duży zakres błędnej interpretacji uzyskanych wyników leczenia [9].

NOWE TERAPIE

Poszerzenie wiedzy o cyklu replikacyjnym HDV oraz wzajemnym oddziaływaniu wirionów z hepatocytami gospodarza umożliwiło identyfikację nowych, potencjalnych celów terapeutycznych, takich jak: receptor NTCP (*sodium taurocholate co-transporting polypeptide*) niezbędny do przedostania się wirusa do wnętrza komórki gospodarza, oraz enzym transferazy farnazyłowej, który pośredniczy w prenylacji białka antygeny delta (D), niezbędnego do morfogenezy wirionów HDV [10,11].

Aktualnie ocenie klinicznej podlega kilka nowych rodzajów terapii. Najbardziej zaawansowane prace dotyczą preparatów blokujących wejście wirusa HBV poprzez receptor NTCP. W ich rezultacie w lipcu 2020 roku opracowano bulewirtyd (*bulevirtide* – BLV). Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency – EMA) zarejestrowała go do leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu D – w dawce 2 mg. U wszystkich pacjentów zakażonych HDV należy rozważyć tego rodzaju terapię przeciwwirusową. Bulewirtyd (dawniej Myrcludex B) to syntetyczny mirystoilowany

lipopeptyd składający się z 47 aminokwasów domeny preS1 białka HBV, który blokuje przyłączenie HBsAg do receptora NTCP. Badania *in vitro* i na modelach zwierzęcych wykazały, że BLV zakłóca wnikanie do komórek zarówno HDV, jak i HBV. Jednakże podczas leczenia BLV dochodzi do wewnątrzwątrobowego rozprzestrzeniania się wirusa HDV poprzez niezależny od HBV/NTCP proces, w którym pośredniczą podziały komórkowe, a mechanizm ten uniemożliwia eradykację HDV. W pierwszym badaniu dotyczącym stosowania BLV u ludzi codzienne wstrzyknięcia podskórne 2 mg prowadziły do znacznego zmniejszenia miana HDV-RNA (1,67 log cp/ml) po 24 tygodniach. Skojarzenie leku z PEG-IFN- α prowadziło do wyższego średniego spadku miana HDV-RNA w trakcie terapii (2,59 log cp/ml) i współczynnika niewykrywalności [12]. Na razie nie ma pełnych danych na temat długoterminowej skuteczności, bezpieczeństwa oraz optymalnego czasu trwania leczenia BLV. Opublikowano wstępne wyniki badań II fazy (z BLV podawanym w monoterapii lub w połączeniu z PEG-IFN- α) oraz dane dotyczące leczenia z badania III fazy (monoterapia BLV) i doniesienia typu *real live*. Publikacje sugerują rozważenie BLV jako opcji leczenia zakażenia HDV – pod warunkiem jego dostępności.

Dodatkowym problemem jest fakt, że w żadnym z dotychczasowych badań nie uzyskano istotnego odsetka serokonwersji w układzie s (negatywizacja HBsAg). Wykazano, że największą skuteczność uzyskuje się w terapii skojarzonej BLV + PEG-IFN- α . Czas trwania leczenia wynosił 24–48 tygodni. Przerwanie go skutkowało częstym nawrotem wirerii HDV-RNA w surowicy – w ciągu 6 miesięcy. Dalszych badań wymagają kryteria zakończenia terapii, optymalny czas jej trwania i optymalna dawka BLV. Dotychczasowe dane wskazują, że wyższe dawki BLV, np. 10 mg/d nie mają większej skuteczności niż zaakceptowana przez EMA dawka 2 mg/d. Inną ocenianą klinicznie opcją jest terapia skojarzona BLV + tenofowir. Jednak wstępne dane wymagają weryfikacji na większych grupach chorych [13].

Inną opcją terapeutyczną jest próba wykorzystania blokerów transferazy farnazyli, jak lonafernib (LFN). Lek ten został 2020 roku zarejestrowany w leczeniu zespołu progerii Hutchinsona i Gilforda. Wiele danych wskazuje także na możliwość zastosowania go w terapiach onkologicznych. Preparat ten poprzez blokadę farnelizacji hamuje syntezę dużego białka antygenowego wirusa HDV (L-HDAg) niezbędnego do składania wirionów potomnych HDV. Obecnie trwają

badania kliniczne dotyczące skuteczności LNF w leczeniu zakażenia HDV. Dotychczasowe badania objęły populację ponad 500 pacjentów, u których stosowano LNF w monoterapii (preparat stosowany doustnie) lub w skojarzeniu z IFN α lub IFN λ przez 24–48 tygodni. Badanie I fazy LOWR HDV-1 wykazało, że zwiększanie dawek LNF z 100 do 200 mg wiązało się z większym spadkiem poziomu wirerii HDV-RNA, ale obserwowano przy tym nasilenie działań niepożądanych, takich jak: biegunka, nudności, wymioty, anoreksja i utrata masy ciała [14]. Dołączenie rytonawiru (RTV) w dawce 100 mg/d, który hamuje główny enzym metabolizujący LNF (cytochrom P450 3A4), umożliwiło stosowanie mniejszych dawek LNF, znacząco ograniczyło występowanie działań niepożądanych i nie zmniejszyło skuteczności przeciwwirusowej [15]. Optymalne dawkowanie LNF-RTV testowano w badaniu LOWR HDV-2, w którym różne dawki LNF (25, 50, 75 i 100 mg 2 $\times$ na dobę lub 100 lub 150 mg 1 $\times$ na dobę) podawano jedynie z RTV, bądź dołączano PEG-IFN- α , co zwiększało skuteczność leczenia. Wykazano również, że stosowanie wyższych dawek LNF wiązało się z częstszym występowaniem działań niepożądanych związanych z przewodem pokarmowym [16]. W dużym, trwającym badaniu III fazy 400 pacjentów przydzielono losowo do 1 z 4 grup otrzymujących przez 48 tygodni:

- LNF-RTV w dawce 50 mg, lub
- LNF-RTV 50 mg + PEG-IFN, lub
- PEG-IFN, lub
- placebo.

Punktem końcowym badania była negatywizacja lub spadek DHV-RNA o >2 log oraz normalizacja aktywności ALT. Dodatkowo, drugorzędnym celem była poprawa histologiczna oceniana na podstawie badania biopsji wątroby. W 48 tygodniu badania 19,2% badanych w grupie LNF + RTV + PEG-IFN osiągnęło punkt końcowy, w porównaniu z $<2\%$ w grupie kontrolnej. Dodatkowo poprawa histologiczna obecna była wyłącznie w tej grupie pacjentów. Na podstawie tych wstępnych danych wykazano najwyższą skuteczność wirusologiczną i poprawę histologiczną u chorych otrzymujących terapię skojarzoną LNF-RTV z interferonem [16]. Dalszych badań wymagają kryteria zakończenia terapii, optymalny czas jej trwania oraz dawka leku.

Obecnie prowadzone są także badania nad wykorzystaniem polimerów kwasu nukleinowego w terapii chorych zakażonych HDV. Polimery kwasu nukleinowego (*nucleic acid polymers* – NAP) to jednonicio-

we polimery kwasu nukleinowego tiofosforanowego, które hamują działanie wielu wirusów. Aktywność przeciwwirusową NAP przypisuje się różnym mechanizmom ich działania, w tym hamowaniu wnikania, ich amfipatycznej naturze, a ostatnio interakcji ich hydrofobowej powierzchni z amfipatycznymi odcinkami w białkach różnych patogenów. Polimery kwasu nukleinowego blokują uwalnianie HBsAg z zakażonych hepatocytów. Badania na modelach zwierzęcych (model kaczkę pekińskiej) wykazały, że NAP hamują na etapach wejścia oraz po wniknięciu wirusa (*post-entry*) zakażenie i wystąpienie zapalenia wątroby – zaobserwowano to na komórkach w testach *in vitro*, jak i *in vivo* [17]. Stwierdzono również, że związki te blokowały infekcję HDV w hodowlach zróżnicowanych ludzkich komórek *hepatoma* oraz w modelu kaczkę pekińskiej. Zaobserwowano synergię z analogami nukleotydów [18]. We wstępnej próbie oceniającej aktywność tych polimerów, prowadzonej w grupie 12 chorych zakażonych HDV, zaobserwowano wyraźne zmniejszenie stężenia HBsAg oraz wirerii HDV-RNA. Wynik ten osiągnięto po 30 tygodniach terapii w formie wlewow dożylnych z polimerami w skojarzeniu z PEG-IFN- α [19].

PROFILAKTYKA

Nie ma odrębnej profilaktyki – ani biernej, ani czynnej – zakażenia wirusem HDV. Szczepienia przeciwko HBV są jedynym skutecznym sposobem uniknięcia choroby. Ponadto warto zwrócić uwagę znaczący spadek koinfekcji HBV-HDV w krajach o wysokim PKB. Jest to związane z wprowadzeniem powszechnych szczepień przeciwko WZW B. Obecnie większość chorych z infekcją HDV to osoby starsze, wcześniej zakażone wirusem HBV. Należy się jednak liczyć z tym, że proporcje te mogą ulec zmianom ze względu na trendy migracyjne.

PODSUMOWANIE

Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu D (do którego dochodzi tylko, gdy chory jest już zakażony HBV lub jednocześnie z tym zakażeniem) może prowadzić do rozwoju ostrego lub przewlekłego zapalenia wątroby i ryzyka progresji w kierunku marskości. Z racji często obserwowanego asymptomatycznego lub skąpoobjawowego obrazu klinicznego zakażenie

HDV często pozostaje nierozpoznane aż do późnych stadiów choroby wątroby. Najważniejsze jest wczesne wykrycie zakażenia, co pozwala wdrożyć odpowiednie leczenie przeciwwirusowe, które do niedawna opierało się na stosowaniu interferonu pegylowanego (PEG-IFN), ale w ostatnim czasie pojawiły się nowe możliwości terapeutyczne. W lipcu 2020 roku został zarejestrowany przez EMA w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu D nowy lek, który jest inhibitorem wejścia – bulewirtyd. Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań rejestracyjnych, jak również oceny w warunkach rzeczywistych, są bardzo obiecujące, ale wymagają weryfikacji na większych populacjach pacjentów. Prowadzone są też badania nad nowymi opcjami terapeutycznym, takimi jak blokery transferazy farnezylowej (lonafarnib) czy polimery kwasów nukleinowych – w monoterapii lub w skojarzeniu z interferonami czy analogami nukleotydowymi (np. tenofowirem).

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO

1. Wedemeyer H, Manns MP. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: Update and challenges ahead. *Nat Rev. Gastroenterol. Hepatol* 2010; 7, 31–40.
2. Ni Y, Lempp FA, Mehrle S et al. Hepatitis B and D viruses exploit sodium taurocholate co-transporting polypeptide for species-specific entry into hepatocytes. *Gastroenterology* 2014; 146, 1070–1083.
3. Chen HY, Shen DT, Ji DZ et al. Prevalence and burden of hepatitis D virus infection in the global population: A systematic review and meta-analysis. *Gut* 2018; 68, 512–521.
4. Romeo R, Del Ninno E, Rumi M et al. A 28-year study of the course of hepatitis Delta infection: A risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2009; 136, 1629–1638.
5. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus. *J Hepatol* 2023; 79: 433–460.
6. Palom A, Sopena S, Riveiro-Barciela M et al. One-quarter of chronic hepatitis D patients reach HDV-RNA decline or undetectability during the natural course of the disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2021; 54: 462–469.
7. Keskin O, Wedemeyer H, Tüzün A et al. Association between level of hepatitis D virus RNA at week 24 of pegylated interferon therapy and outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 2342–2349.
8. Crivelli O, Lavarini C, Chiaberge E et al. Microsomal autoantibodies in chronic infection with the HBsAg associated delta agent. *Clin Exp Immunol* 1983; 54: 232–238.
9. Bremer B, Anastasiou OE, Hardtke S et al. Residual low HDV viraemia is associated HDV RNA relapse after PEGIFNa-based antiviral treatment of hepatitis delta: results from the HI-DIT-II study. *Liver Int* 2021; 41: 295–299.
10. Giersch K, Bhadra OD, Volz T et al. Hepatitis delta virus persists during liver regeneration and is amplified through cell division both in vitro and in vivo. *Gut* 2019; 68: 150–157.
11. Glenn JS, Watson JA, Havel CM et al. Identification of a prenylation site in delta virus large antigen. *Science* 1992; 256: 1331–1333.
12. Bogomolov P, Alexandrov A, Voronkova N et al. Treatment of chronic hepatitis D with the entry inhibitor myrcludex B: first results of a phase Ib/IIa study. *J Hepatol* 2016; 65: 490–498.
13. Wedemeyer H, Schöneweis K, Bogomolov P et al. Safety and efficacy of bulevirtide in combination with tenofovir disoproxil fumarate in patients with hepatitis B virus and hepatitis D virus coinfection (MYR202): a multicentre, randomised, parallel-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2023; 23: 117–129.
14. Yurdaydin C, Keskin O, Kalkan Ç et al. Optimizing lonafarnib treatment for the management of chronic delta hepatitis: the LOWR HDV-1 study. *Hepatology* 2018; 67: 1224–1236.
15. Yurdaydin C, Keskin O, Yurdcu E et al. A phase 2 dose-finding study of lonafarnib and ritonavir with or without interferon alpha for chronic delta hepatitis. *Hepatology* 2022; 75: 1551–1565.
16. Etzion O, Hamid SS, Asselah T et al. Week 48 results of the phase 3 D-LIVR study, a randomized double-blind, placebo-controlled trial evaluating the safety and efficacy of Lonafarnibboosted with Ritonavir with or without Peginterferon Alfa in patients with chronic hepatitis delta. *ILC*; 2023. Abstract number 1650.
17. Noordeen F, Vaillant A, Jilbert AR. Nucleic acid polymers inhibit duck hepatitis B virus infection in vitro. *Antimicrob. Agents Chemother* 2013; 57: 5291–5298.
18. Vaillant A. Nucleic acid polymers: broad spectrum antiviral activity, antiviral mechanisms and optimization for the treatment of hepatitis B and hepatitis D infection. *Antiviral Res* 2016; 133: 32–40.
19. Bazinet M, Pantea V, Cebotarescu V et al. Persistent control of hepatitis B virus and hepatitis delta virus infection following REP 2139-Ca and pegylated interferon therapy in chronic hepatitis B virus/hepatitis delta virus coinfection. *Hepatol. Commun* 2021; 5: 189–202.

WĄTROBA W CHOROBAH ZAKAŻNYCH I PASOŻYTNICZYCH

Przewlekłe zapalenie wątroby typu E

Chronic hepatitis E

Marta Wawrzynowicz-Syczewska, Ewa Karpińska

Klinika Chorób Zakaźnych, Hepatologii i Transplantacji
Wątroby, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie**ADRES DO KORESPONDENCJI:** prof. dr hab. n.med. Marta Wawrzynowicz-Syczewska, e-mail: hepatologia@spwyszczecin.pl

STRESZCZENIE

W latach 80. ubiegłego wieku został odkryty nowy wirus odpowiedzialny za epidemiczne zachorowania na zapalenie wątroby, sklasyfikowany w rodzaju *Orthohepeviridae* rodziny *Hepeviridae* i nazwany wirusem typu E (*hepatitis E virus* – HEV). Istnieje wiele genotypów HEV, w tym kilka patogennych dla człowieka. Źródłem genotypów HEV-1 i HEV-2 jest człowiek, a genotypy HEV-3 i HEV-4 to patogeny odzwierzęce. Długo panował pogląd, że HEV wywołuje ostre, samoograniczające się wirusowe zapalenie wątroby (WZW), które nie przechodzi w proces przewlekły, ale opisane w 2008 roku przypadki przewlekłego zapalenia wątroby na tle przetrwałego zakażenia HEV u biorców narządów zmieniły pogląd na patogenezę i klinikę WZW E. Przewlekłe zapalenie wątroby typu E okazało się poważnym problemem w transplantologii, ponieważ wiele przypadków kończy się marskością i niewydolnością wątroby. Jedynym skutecznym lekiem jest słabo dostępna rybawiryna, a badania nad skutecznym leczeniem zakażenia nie są bardzo zaawansowane.

SŁOWA KLUCZOWE: wirus zapalenia wątroby typu E, przewlekłe zapalenie wątroby, biorca narządu miąższowego, upośledzenie odporności, rybawiryna

ABSTRACT

The hepatitis E virus (HEV) was discovered as the causative agent of the epidemic form of a water-borne hepatitis in the 1980s. It was sequenced into the genus *Orthohepevirus* of the *Hepeviridae* family. There are many genotypes and subtypes of the virus including several that are reported to infect humans. Genotypes HEV-1 and HEV-2 are human viruses that cause epidemic hepatitis, whereas genotypes HEV-3 and HEV-4 are zoonotic, responsible for sporadic hepatitis. HEV was initially thought to exclusively cause acute self-limiting infection, until chronic hepatitis E due to the persistent HEV viremia was described in organ transplant recipients in 2008. Chronic hepatitis E can rapidly progress into cirrhosis and liver insufficiency posing a real problem in the transplant setting. This has driven new efforts to study the pathogenesis and epidemiology of HEV infection, and to identify new therapeutics which are still scarce. To date, the only available treatment is ribavirin.

KEY WORDS: hepatitis E virus (HEV), chronic hepatitis, solid organ recipient, immune deficiency, ribavirin

WPROWADZENIE

Wirus zapalenia wątroby typu E (*hepatitis E virus* – HEV), odkryty w latach 80. ubiegłego wieku, należy do rodzaju *Orthohepevirus* z rodziny *Hepeviridae*. Jest to niewielki bez- lub *quasi*-otoczkowy wirus RNA, przenoszący się przede wszystkim drogą pokarmową. Wywołuje ostre samoograniczające się zapalenie wątroby u osób immunokompetentnych. Zidentyfikowano

cztery genotypy HEV patogenne dla człowieka, przy czym genotypy 1 i 2 są wirusami ludzkimi o transmisji fekalno-oralnej, a głównym źródłem patogenu jest skażona woda, natomiast genotypy 3 i 4 są znajdowane przede wszystkim u zwierząt (szczepy zoonotyczne), a człowiek zakaża się spożywając niedogotowane mięso świńskie lub dziczyznę. HEV-1 i HEV-2 dominują w krajach afrykańskich, w Azji, Ameryce Środkowej i na Bliskim Wschodzie. Zakażenia HEV-3

i HEV-4 występują przede wszystkim w krajach rozwiniętych Europy Zachodniej, Stanach Zjednoczonych, Japonii i Chinach. Opisano pojedyncze przypadki zakażenia szczurzym szczepem HEV, określanym jako HEV-C1 i jeden przypadek zakażenia odzwierzęcym genotypem HEV-7 u osoby spożywającej mleko wielbłądzie [1-3].

HEV w pierwszym rzędzie zakaża komórki wątrobowe, jest wydalany ze stolcem w postaci wysoce zakaźnego bezotoczkowego wirusa. Natomiast częste czynniki wydzielane do krwi lub namnażane w hodowli komórkowej mają otoczkę lipidową i cechują się ograniczoną zakaźnością. Wirus ginie w temperaturze ok. 70°C, a formy nagie, jak i *quasi*-otoczkowe są wysoce odporne na środki odkażające na bazie alkoholu [4].

OSTRE WIRUSOWE ZAPALENIE WĄTROBY TYPU E

Ostre WZW E, wywołane genotypami 1 i 2, jest chorobą ludzi młodych, w wieku 15–40 lat. Ustępuje samoistnie, nie przechodzi w postać przewlekłą. Głównie notuje się zachorowania epidemiczne. Przebieg ostrego WZW E jest na ogół łagodny, skąpo- lub bezobjawowy, żółtaczkę notuje się u 5–10% zakażonych. Szczególną postacią zakażenia HEV-1–2 jest piorunujące zapalenie wątroby (*acute liver failure* – ALF) u kobiet w ciąży i małych dzieci – którego śmiertelność sięga 20–25%. Przyczyny tak ciężkiego przebiegu zakażenia HEV u ciężarnych, szczególnie w III trymestrze ciąży, są nieznanne. Spekuluje się, że HEV-1, skutecznie i dużo silniej niż HEV-3, proliferuje w komórkach podścieliska i komórkach łożyska, wywołuje martwicę i śmierć tych komórek, co doprowadza do uszkodzenia bariery łożyskowej, prowadzi do powikłań krwotocznych, objawów rzucawki i niewydolności wątroby. Dochodzi też do wertykalnej transmisji wirusa, czego konsekwencją może być uszkodzenie, a nawet śmierć płodu [1,2,5].

Genotypy HEV-3–4 wywołują zachorowania sporadyczne, zwykle u ludzi po 40. roku życia. Zakażenia tymi genotypami mają łagodniejszy przebieg w porównaniu do ostrego WZW E, wywołanego przez HEV-1–2, i są zazwyczaj bezobjawowe, ustępują bez trwałych następstw. Żółtaczka i inne objawy kliniczne zapalenia wątroby zdarzają się bardzo rzadko. Opisano jednak przypadki ostrego WZW o etiologii HEV-3 lub HEV-4 i ciężkim przebiegu u chorych powyżej 60. roku życia oraz ostrą niewydolność, nałożoną na przewlekłą chorobę wątroby (*acute-on-chronic liver fa-*

ilure – ACLF). Do niedawna panowało przekonanie, że ostre WZW E nie przechodzi w proces przewlekły.

Pogląd ten uległ zmianie, kiedy w 2008 roku opisano przypadki przewlekłego zapalenia wątroby na tle zakażenia genotypem HEV-3 (przetrwiała wiremia powyżej 3–6 miesięcy) u biorców narządów mięszo-owych. To spowodowało lawinę badań nad epidemiologią i patogenezą przewlekłego WZW E oraz możliwościami terapeutycznymi i sposobami prewencji. Szybko okazało się, że przewlekłe WZW E dotyka osób z upośledzoną funkcją układu odpornościowego i może prowadzić do schyłkowych form przewlekłej choroby wątroby, a nawet zgonu [2,5].

PRZEWLEKŁE WIRUSOWE ZAPALENIE WĄTROBY TYPU E

Epidemiologia przewlekłego WZW E (PZW E)

Pierwsze przypadki PZW E, wywołanego przez HEV-3, opisano w 2008 roku u biorców narządów mięszo-owych. W ślad za tym pojawiło się doniesienie o przewlekłym charakterze zakażenia HEV-3 u pacjenta HIV-dodatniego. Interesujące, że osoby z upośledzoną odpornością na tle zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (*human immune-deficiency virus* – HIV), choroby nowotworowej czy autoimmunologicznej, poddawane chemioterapii lub immunoterapii, są narażone na przewlekłe zakażenie HEV w dużo mniejszym stopniu niż pacjenci po transplantacjach.

Przyczyna tego zjawiska jest niejasna. Doniesienia o PZW E pochodzą przede wszystkim z Europy Zachodniej. Choroba dotyczy 1–2% biorców narządów mięszo-owych. Szacuje się, że w tej populacji pacjentów ostre zakażenie HEV przechodzi w postać przewlekłą u ⅓ zakażonych. Kolejny zastanawiający fakt to niewiele doniesień o PZW E ze Stanów Zjednoczonych, gdzie dokonuje się tak wielu przeszczepień narządów. Jedną z przyczyn może być słaba dostępność testów komercyjnych do detekcji HEV-RNA lub anty-HEV, co nie pozwala na określenie rzeczywistego zagrożenia. W Wielkiej Brytanii zanotowano PZW E u kilku osób zakażonych SARS-CoV-2, z limfopenią i otrzymujących tocilizumab oraz glikokortykosteroidy [1,3].

Przewlekłe WZW E na tle zakażenia genotypem HEV-4 opisano przede wszystkim w Chinach i w Hong-Kongu, głównie u biorców narządów. Wspomniane już zakażenie szczepem HEV pochodzącym

od gryzoni (HEV-C1) może również prowadzić do postaci przewlekłej, co zostało opisane u kilku pacjentów azjatyckich, ale pojedyncze doniesienie z Hiszpanii skłania do prowadzenia badań epidemiologicznych w tym zakresie również w krajach europejskich [1,6,7].

W świetle powyższego wywołanie przewlekłego WZW E przypisuje się szczepom zoonotycznym HEV, krążącym wśród różnych ssaków, głównie świń, dzików, zwierzyny płowej, królików, kóz, wielbłądów i bydła. Spożywanie niedogotowanego mięsa tych zwierząt lub mleka może prowadzić do zakażenia pokarmowego. Tego rodzaju transmisja dominuje w Europie Zachodniej, przede wszystkim w krajach, gdzie chętnie spożywa się surowe mięso (południe Francji, Niemcy). Seroprewalencja HEV-3 w tych krajach jest nadszodkownie wysoka i przekracza 50% populacji. Biorcom narządów mięsnych należy odradzać spożywanie surowego bądź niedogotowanego mięsa, zwłaszcza dzicyzny i mięsa wieprzowego. Testowanie produktów spożywczych pod kątem zakażenia HEV, z uwagi na złożony łańcuch produkcyjny i łańcuch dostaw, wydaje się niepraktyczne i nierealistyczne. Nie wyjaśniono, dlaczego zakażenia ludzkimi wariantami HEV (HEV-1 i HEV-2) nie prowadzą do chroniczacji zakażenia [1,2].

Inną możliwą drogą przenoszenia HEV jest zakażenie potransfuzyjne. Odsetek wiremicznych dawców krwi (HEV-RNA-dodatnich) jest nieoczekiwanie dość wysoki w różnych krajach europejskich, i waha się od 0,006 do 0,19%. We krwi zakażonych dawców obecne są zarówno formy nagie wirusa, jak i formy z otoczką. Oznacza to, że krew i produkty krwiopochodne tych dawców mają potencjał zakaźny. Obecnie krew jest rutynowo badana na obecność HEV-RNA w Irlandii, Wielkiej Brytanii, Francji, Niemczech, Austrii, Hiszpanii i Luksemburgu. Od czasu wprowadzenia obowiązkowego badania dawców krwi na obecność HEV-RNA w Hiszpanii nie zanotowano żadnego przypadku PZW E u biorcy narządu mięsnego. Trwa debata, czy testowanie dawców krwi w kierunku zakażenia HEV powinno być, z uwagi na wysokie koszty, powszechne. Niektóre ośrodki przychylają się do strategii selektywnego skryningu dawców, których krew miałaby być przeznaczona dla biorców wysokiego ryzyka. Dotyczy to głównie ośrodków transplantacyjnych [2,5].

Należy nadmienić, że genotypy HEV-3 i HEV-4 znajdowano również w zbiornikach wodnych, ściekach, w wodzie do podlewania roślin oraz w owocach morza. To tłumaczy występowanie PZW E w krajach azjatyckich, gdzie nie spożywa się mięsa wieprzowego.

Wydaje się, że prewencja przewlekłego zakażenia HEV w populacji osób immunoniekompetyentnych powinna się opierać na szczepieniach ochronnych. Jedyną zarejestrowaną szczepionką jest Hecolin (rejestracja w 2011 roku w Chinach). Szczepionka jest skuteczna wobec genotypów 1 i 4 w populacji ogólnej, dobrze tolerowana i wywołuje długotrwałą immunizację. Powszechne szczepienia anty-HEV nie znajdują uzasadnienia, ale możliwość skutecznej immunizacji w grupach wysokiego ryzyka, w tym zwłaszcza u kobiet ciężarnych i biorców narządów, wydaje się bardzo atrakcyjna i pożądana. Dalszych badań wymaga skuteczność szczepionki Hecolin wobec innych genotypów HEV, mogących wywoływać postać przewlekłą choroby, zwłaszcza HEV-3, oraz innych genotypów odzwierzęcych. Z uwagi na gorszą odpowiedź poszczepienną u osób otrzymujących leki immunosupresyjne, szczepieniom należałoby poddawać osoby oczekujące na przeszczepienie. Nie wyklucza się, że w przyszłości będzie dostępna szczepionka dla zwierząt hodowlanych [8].

Patogeneza

W odpowiedzi na HEV-RNA dochodzi do silnej stymulacji mechanizmów odporności wrodzonej i wzmożonej produkcji cytokin przeciwvirusowych, np. interferonu. Najprawdopodobniej jednak w zwalczaniu zakażenia istotną rolę dodatkowo odgrywa odporność nabyta, czego potwierdzeniem jest fakt przejścia ostrej infekcji w zakażenie przewlekłe u osób z upośledzoną odpornością, u których uszkodzeniu ulegają przede wszystkim mechanizmy odporności nabytej. U większości chorych na PZW E nie wykrywa się odpowiedzi ze strony limfocytów T CD4+ i CD8+, swoistych dla HEV, ale taka odpowiedź pojawia się wkrótce po uzyskaniu klirensu wirusa pod wpływem leczenia. Stwierdzono również upośledzoną produkcję przeciwciał anty-HEV u osób z zakażeniem przewlekłym. Zatem przejście ostrego zakażenia HEV w postać przewlekłą jest wynikiem złożonych zaburzeń odporności, w tym zaburzeń odporności wrodzonej, aktywności limfocytów T i niedostatecznej produkcji przeciwciał [4,9].

Obraz kliniczny i diagnostyka PZW E

Biorcy narządów mięsnych z obecnością HEV-RNA we krwi przez okres dłuższy niż 3 miesiące są

uważani za przewlekle zakażonych. Dotyka to 20–50% biorców narządów, eksponowanych po transplantacji na HEV-3. Czasami klirens wirusa przedłuża się do 6 miesięcy. Przetrwale zakażenie HEV wywołuje przewlekle zapalenie wątroby, z tendencją, u części chorych, do szybkiej progresji do zaawansowanego włóknienia, marskości i niewydolności wątroby. Marskość wątroby może powstać nawet w ciągu 2–5 lat od fazy ostrej zakażenia. Nie wiadomo dokładnie, jak często dochodzi do tak groźnych powikłań, ale szacuje się, że około 10% wszystkich przypadków PZW E kończy się marskością. Główną manifestacją PZW E jest przewlekle zmęczenie i łagodne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Niekiedy zakażenie jest całkowicie bezobjawowe [1,2,5].

Każde niewyjaśnione zwiększenie aktywności ALT/AST u biorcy narządu mięszonego wymaga oznaczenia HEV-RNA

Ustalono, że rozwój przewlekłego zakażenia HEV nie jest związany z ładunkiem wirusa, ale ze stosowaniem takrolimusu w schemacie leczenia immunosupresyjnego oraz z niskim odsetkiem limfocytów. Dużo rzadziej PZW E spotyka się u osób zakażonych HIV i chorych na zespół nabytego upośledzenia odporności (*acquired immune deficiency syndrome* – AIDS) oraz osób z chorobami reumatoidalnymi. W tych przypadkach istotnym czynnikiem ryzyka jest limfopenia.

W tkance wątrobowej obserwuje się obraz tłętego się zapalenia wątroby z obecnością niewielkich do umiarkowanych nacieków zapalnych. W części przypadków naciekom tym towarzyszy włóknienie, zaburzające architekturę narządu. Opisano również destrukcję przewodników żółciowych, która może prowadzić do zapalenia dróg żółciowych.

Zakażenie HEV manifestuje się pozawątrobowo. Głównie dotyczy to przypadków ostrego zapalenia, ale w PZW E obserwuje się powikłania skórne, nerkowe i neurologiczne. Wśród manifestacji neurologicznych najczęściej występuje zespół Guillaina i Barrego, amiotrofia nerwowa, zapalenie rdzenia i mózgu. W tych przypadkach HEV-RNA izoluje się z płynu mózgowo-rdzeniowego. Komórki neuronalne wykazują powinowactwo do wirusa, dlatego bierze się pod uwagę bezpośredni cytopatyczny wpływ wirusa na tkankę nerwową, ale w rachubę wchodzi też niebezpośrednie mediatory zapalenia. To samo dotyczy patologii nerkowej. W moczu wykazano obecność wirionów HEV

z *quasi*-otoczką. Wirus obecny w komórkach skórno *endothelium* może indukować skórną postać T-zależnej choroby limfoproliferacyjnej. HEV-RNA znaleziono też w ejakulacie osób przewlekle zakażonych HEV, co każe przypuszczać, że choroba bywa przenoszona drogą płciową, aczkolwiek nie zostało to dotychczas potwierdzone.

Diagnostyka zakażenia HEV u osób z upośledzoną odpornością powinna się opierać na oznaczaniu metodami molekularnymi HEV-RNA w surowicy krwi, ponieważ przeciwciała anty-HEV bardzo często nie są wykrywane, co może prowadzić do fałszywych wniosków. Utrzymywanie się HEV-RNA przez 3–6 miesięcy pozwala na rozpoznanie przewlekłego zakażenia HEV. Oznaczanie ładunku wirusa ma znaczenie przy ocenie skuteczności leczenia. Problemem w rozpoznawaniu PZW E jest niedostateczny dostęp do diagnostyki molekularnej HEV i ograniczanie testowania do przypadków objawowych.

Leczenie PZW E

Aktualne zalecenia na temat postępowania z pacjentami przewlekle zakażonymi HEV są zawarte w zaleceniach Europejskiego Stowarzyszenia Badań nad Wątrobą (European Association for the Study of the Liver – EASL) z 2018 roku. W pierwszym rzędzie u osób po transplantacjach zaleca się redukcję dawek leków immunosupresyjnych, co pozwala na klirens wirusa u 1/3 chorych, jednakże ryzyko odrzucenia często czyni taką strategię niedostateczną lub nieskuteczną – zwłaszcza u biorców serca, płuc czy trzustki. W takich przypadkach opcją terapeutyczną jest zastosowanie rybawiryny (RBV) w dawce 600 mg dziennie. Lek stosuje się w monoterapii zazwyczaj przez 3 miesiące. Pozwala to uzyskać trwałą odpowiedź wirusologiczną u około 90% biorców narządów. W przypadku nawrotu zakażenia leczenie można przedłużyć do 6 miesięcy. Typowym powikłaniem stosowania RBV jest niedokrwistość. Czasami zmusza to do zmniejszenia dawki leku ze szkodą dla skuteczności. Inny problem to brak RBV w wielu krajach Europy, w tym w Polsce, ponieważ z chwilą pojawienia się na rynku bardzo skutecznych leków anty-HCV stosowanie RBV zostało zarzucone. Przy braku odpowiedzi na RBV u biorców wątroby i u osób niebędących biorcami narządu można podjąć próbę leczenia pegylowanym interferonem.

Wykazano, że wpływ leków immunosupresyjnych na replikację HEV jest zróżnicowany. Replikację nasila

takrolimus (ale nie cyklosporyna), a także inhibitory mTOR (sirolimus, ewerolimus), natomiast mykofenolan mofetylu zdaje się działać hamująco. Wymaga to dalszych badań, ale znajomość takich zależności może być pomocna w dostosowaniu schematu leczenia immunosupresyjnego w szczególnie trudnych przypadkach [1,5,10,11].

PODSUMOWANIE

Przewlekłe zakażenie HEV to stosunkowo nowy problem diagnostyczno-terapeutyczny i duże wyzwanie dla transplantologów. Bez wątpienia wymaga ono dalszych badań epidemiologicznych, opracowania strategii prewencji i nowych metod terapeutycznych, a wiele pytań ciągle pozostaje bez odpowiedzi. Wyjaśnienia wymaga między innymi:

- Dlaczego tylko niektóre genotypy HEV wywołują zakażenie przewlekłe?
- Dlaczego biorcy narządów są szczególnie narażeni na przewlekłe zakażenie HEV, pomimo że podobne mechanizmy upośledzenia odporności spotyka się w wielu chorobach i pod wpływem wielu leków?
- Czy w przebiegu PZW E może dojść do rozwoju raka wątrobowokomórkowego?
- Czy zakażenie HEV przenosi się drogą płciową?
- Czy biorcy narządów, zamieszkujący obszary endemicznego występowania HEV-3, powinni podlegać skryningowi w kierunku zakażenia HEV – niezależnie od sytuacji klinicznej?

KONFLIKT INTERESÓW

Autorki nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Ma Z, de Man RA, Kamar N et al. Chronic hepatitis E: Advancing research and patient care. *J Hepatol* 2022; 77: 1109–1123.
2. Aslan AT, Balaban HY. Hepatitis E virus: epidemiology, diagnosis, clinical manifestations, and treatment. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 5543–5560.
3. Kamar N, Selves J, Mansuy JM et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 2008; 358: 811–817.
4. Kamar N, Abravanel F, Selves J et al. Influence of immunosuppressive therapy on the natural history of genotype 3 hepatitis-E virus infection after organ transplantation. *Transplantation* 2010; 89: 353–360.
5. European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines on Hepatitis E virus infection. *J Hepatol* 2018; 68: 1256–1271.
6. Zhang J, Zhang XF, Huang SJ et al. Long-term efficacy of a hepatitis E vaccine. *N Engl J Med* 2015; 372: 914 – 922.
7. Sridhar S, Cheng V, Wong SC et al. Donor-Derived Genotype 4 Hepatitis E Virus Infection, Hong Kong, China, 2018. *Emerg Infect Dis* 2019; 25: 425–433.
8. Zhang J, Zhang XF, Huang SJ et al. Long-term efficacy of a hepatitis E vaccine. *N Engl J Med* 2015; 372: 914 – 922.
9. Kemming J, Gundlach S, Panning M et al. Mechanisms of CD8+ T-cell failure in chronic hepatitis E virus infection. *J Hepatol* 2022; 77: 978–990.
10. Kamar N, Abravanel F, Selves J et al. Influence of immunosuppressive therapy on the natural history of genotype 3 hepatitis-E virus infection after organ transplantation. *Transplantation* 2010; 89: 353–360.
11. Kamar N, Izopet J, Dalton HR. Chronic hepatitis e virus infection and treatment. *J Clin Exp Hepatol* 2013; 3: 134–140.

WĄTROBA W CHOROBAH ZAKAŻNYCH I PASOŻYTNICZYCH

Praktyczne aspekty diagnostyki i leczenia bąblowicy wielojamowej – aktualny stan wiedzy

Practical aspects of diagnosis and treatment of alveolar echinococcosis – current state of knowledge

Natalia Kulawiak^{1, 2}, Marta Gesing^{2, 3},
Michał Rokicki², Anna Roszko-Wysokińska²,
Małgorzata Sulima^{1, 2}, Katarzyna Sikorska^{1, 2, 4}

¹ Klinika Chorób Tropikalnych i Pasożytniczych, Katedra Medycyny Tropikalnej i Parazytologii, Instytut Medycyny Morskiej i Tropikalnej, Wydział Nauk o Zdrowiu, Gdański Uniwersytet Medyczny

² Uniwersyteckie Centrum Medycyny Morskiej i Tropikalnej, Gdynia

³ Klinika Chorób Zakaźnych, Wydział Lekarski, Gdański Uniwersytet Medyczny

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

ADRES DO KORESPONDENCJI: lek. med. Natalia Kulawiak, e-mail: wasielak@me.com

STRESZCZENIE

Bąblowica jest chorobą odzwierzęcą wywoływaną przez formy larwalne tasiemców z rodzaju *Echinococcus*. Bąblowicę u ludzi powodują najczęściej dwa gatunki tasiemców: *Echinococcus granulosus sensu lato species complex* – wywołujący bąblowicę jednojamową (echinokokozę [cystic echinococcosis – CE]) oraz *Echinococcus multilocularis* – wywołujący bąblowicę wielojamową (alweokokoza [alveolar echinococcosis – AE]). Szacuje się, że rocznie na świecie odnotowuje się ponad 18 tys. nowych przypadków AE, z tego 91% w Chinach. Choroba występuje także w północnej i wschodniej Europie, w tym w Polsce. Zakażenie wywołane przez *E. multilocularis* charakteryzuje się bezobjawowym okresem inkubacji, a następnie rozwojem niespecyficznym objawów klinicznych. W 99% przypadków zmiana pierwotna jest zlokalizowana w wątrobie i może przypominać raka pierwotnego wątroby. Pasożyt, rozrastając się, może naciekać otaczające tkanki lub rozprzestrzeniać się do odległych narządów, jak płuca czy mózg. Pierwotna choroba pozawątrobowa występuje bardzo rzadko. Wzrost nacieku pasożytniczego jest powolny, a przebieg choroby wieloletni. Rozpoznanie infekcji *E. multilocularis* opiera się na obrazie klinicznym, danych epidemiologicznych, badaniach obrazowych, serologicznych, histopatologicznych i molekularnych. W diagnostyce serologicznej wykorzystuje się komercyjne testy immunoenzymatyczne oraz testy immunoblot zawierające rekombinowane i oczyszczone antygeny *Echinococcus*. Diagnostyka obrazowa stanowi podstawowy element w rozpoznawaniu, wyborze metody leczenia i oceny jego skuteczności. Sposób leczenia AE zależy od stopnia zaawansowania choroby w momencie rozpoznania. Radykalne leczenie operacyjne zmian w wątrobie w połączeniu z farmakoterapią albendazolem jest postępowaniem z wyboru. Z uwagi na powszechną dostępność i niskie koszty, badanie ultrasonograficzne (ultrasonography – USG) jamy brzusznej pozostaje najlepszym narzędziem we wstępnej diagnostyce bąblowicy i badaniach przesiewowych populacji w rejonach endemicznych.

SŁOWA KLUCZOWE: bąblowica, alweokokoza, *Echinococcus multilocularis*, diagnostyka obrazowa, leczenie

ABSTRACT

Echinococcosis is a zoonotic disease caused by the larval forms of tapeworms of the *Echinococcus* genus. Echinococcosis in humans is most often caused by two species of tapeworms: *Echinococcus granulosus sensu lato species complex* – causing cystic echinococcosis (CE) and *Echinococcus multilocularis* – causing alveolar echinococcosis (AE). It is

estimated that over 18,000 new cases of AE are reported annually around the world, 91% of them in China. The disease also occurs in northern and eastern Europe, including Poland. Infection caused by *E. multilocularis* is characterized by an asymptomatic incubation period and then the development of non-specific clinical symptoms. In 99% of cases, the primary lesion is located in the liver and may resemble primary liver cancer. As the parasite grows, it can infiltrate surrounding tissues or spread to distant places such as the lungs or brain. Primary extrahepatic disease is very rare. The growth of the parasitic infiltrate is slow and the course of the disease is long-lasting. The diagnosis of AE is based on the clinical picture, epidemiological data, imaging, serological, histopathological and molecular tests. Imaging diagnostics is a basic element in selection of method and assessment of treatment effectiveness. Treatment of AE depends on the stage of the disease at the time of diagnosis. Radical surgical treatment of liver lesions combined with pharmacotherapy with albendazole is the treatment of choice. Due to its widespread availability and low costs, abdominal ultrasound remains the best tool in the initial diagnosis of echinococcosis and population screening in endemic areas.

KEY WORDS: echinococcosis, alveococcosis, *Echinococcus multilocularis*, imaging diagnosis, treatment

WPROWADZENIE

Bąblowica wielojamowa jest rzadką, pasożytniczą chorobą odzwierzęcą. Ze względu na powolny i podstępny przebieg nierzadko jest rozpoznawana na etapie zbyt zaawansowanym, co uniemożliwia radykalne leczenie. Autorzy podsumowują w artykule aktualny stan wiedzy o epidemiologii, diagnostyce i leczeniu tej choroby.

ETIOLOGIA I EPIDEMIOLOGIA

Bąblowica jest chorobą odzwierzęcą wywoływaną przez formy larwalne tasiemców z rodzaju *Echinococcus*. U ludzi najczęściej rozwija się w wyniku zarażenia *Echinococcus granulosus sensu lato species complex* – wywołującego bąblowicę jednojamową (echinokokozę [cystic echinococcosis – CE]) oraz *Echinococcus multilocularis* – wywołującego bąblowicę wielojamową (alweokokoza [alveolar echinococcosis – AE]) [1]. Zwierzęta psowate (psy, lisy, jenoty) są żywicielami ostatecznymi tasiemców. Żywiciele pośredni to wiele gatunków zwierząt (najczęściej owce, świny, kozy – w przypadku CE oraz gryzonie w AE). W grupie żywicieli pośrednich może znaleźć się także człowiek, który przypadkowo zaraża się przez spożycie żywności lub wody skażonej jajami tasiemca [1].

Przypadki AE dotyczą półkuli północnej – od zachodniej, północnej i wschodniej Europy po Azję, a także od wschodniej Turcji przez środkową Azję po zachodnie i północne Chiny. *E. multilocularis* występuje endemicznie również na japońskiej wyspie Hokkaido, na północno-zachodnich obszarach przybrzeżnych Alaski, w południowej Kanadzie i w środkowo-północnych stanach USA [2]. Szacuje się, że rocznie na całym świecie odnotowuje się ponad 18 tys. nowych przypad-

ków AE, z czego 91% występuje w Chinach [3]. Na obszarach endemicznych roczna zapadalność na AE waha się w zakresie 0,03–1,2 na 100 tys. osób [4]. W 2021 roku 26 krajów Unii Europejskiej i Europejskiego Obszaru Gospodarczego (UE/EEA) zgłosiło 540 przypadków bąblowicy. Spośród nich dla 283 (52%) zgłoszono etiologię *E. granulosus*, dla 137 (25%) – *E. multilocularis*, a w 120 (22%) przypadkach nie określono gatunku. Zapadalność wyniosła 0,16 przypadków na 100 tys. osób, tyle samo co w roku 2020 [5].

W Polsce od 2012 do 2022 roku rozpoznano 512 przypadków bąblowicy (zachorowania dotyczyły głównie województw warmińsko-mazurskiego, podlaskiego, mazowieckiego). Najwięcej przypadków zarejestrowano w 2017 roku – 75, a zapadalność na 100 tys. osób wyniosła wówczas 0,2 [6].

OBRAZ KLINICZNY

Choroba rozwijająca się w wyniku zarażenia *E. multilocularis* charakteryzuje się bezobjawowym okresem inkubacji trwającym 10–15 lat [1], a następnie rozwojem często niespecyficznych objawów klinicznych. W 99% przypadków zmiana pierwotna jest zlokalizowana w wątrobie. Do najczęstszych dolegliwości należą złe samopoczucie, utrata masy ciała, dyskomfort w prawym górnym kwadrancie jamy brzusznej spowodowany powiększeniem wątroby. Mogą także wystąpić żółtaczka cholestatyczna, zapalenie dróg żółciowych czy też cechy nadciśnienia wrotnego [7]. Obraz zmiany w wątrobie może przypominać pierwotnego raka wątroby. Niekiedy postać larwalna pasożyta, rozrastając się, nacieka otaczające tkanki, m.in. przeponę, płuca, opłucną, serce, osierdzie, otrzewną, nerki, lub rozprzestrzenia się do odległych narządów, jak płuca czy mózg [8].

Pierwotna choroba pozawątrobowa występuje bardzo rzadko, a w jej przebiegu dochodzi do zajęcia nie tylko wątroby, ale także płuc, śledziony lub mózgu. Wykazano, że niedobory odporności, związane m.in. z zakażeniem ludzkim wirusem upośledzenia odporności (*human immunodeficiency virus* – HIV) lub przeszczepieniem narządu mogą przyspieszyć rozwój objawów bąblowicy wielojamowej [9].

Nieleczona alweokokoza ma charakter postępujący i ponad 90% chorych umiera w ciągu 10–15 lat od rozpoznania [1]. Od momentu wprowadzenia leczenia pochodnymi benzimidazolu rokowania znacznie się poprawiły.

DIAGNOSTYKA

Rozpoznanie infestacji *Echinococcus multilocularis* opiera się na obrazie klinicznym, danych epidemiologicznych, badaniach obrazowych oraz badaniach serologicznych. Pominięcie któregoś z etapów diagnostycznych może prowadzić do fałszywych wniosków diagnostycznych. Na przykład u większości osób seropozytywnych zidentyfikowanych w drodze badań epidemiologicznych w Niemczech i Francji nigdy nie rozwinęła się aktywna choroba [1,10]. Wykazano również, że u osób z obniżoną odpornością i AE badania serologiczne dają często ujemne wyniki. Dlatego tych badań nie należy stosować samodzielnie [1].

W interpretacji badań serologicznych brana także powinna być pod uwagę reakcja krzyżowa. Fałszywie dodatnie wyniki można uzyskać w przypadku innych infestacji pasożytniczych, np. *Ascaris lumbricoides* lub *Anisakis simplex*, a także w grupie pacjentów ze zdiagnozowaną neurocysticerkozą i schistosomatozą [11]. Jeśli badania obrazowe sugerują AE, należy to potwierdzić w badaniach serologicznych, histopatologicznych lub molekularnych.

Zgodnie z wytycznymi ekspertów [12] przypadki można sklasyfikować jako możliwe, prawdopodobne lub potwierdzone. Zgodnie z wytycznymi Grupy Ekspertkiej Światowej Organizacji Zdrowia ds. Bąblowicy Wątroby (World Health Organization – Informal Working Group on Echinococcosis – WHO-IWGE) prawdopodobne rozpoznanie AE może zostać postawione w oparciu o dane epidemiologiczne, obraz kliniczny, dodatkowo wyniki 2 badań serologicznych i typowy obraz zmian w badaniach obrazowych. Natomiast rozpoznanie pewne AE możliwe jest po uzyskaniu potwierdzenia zakażenia w badaniu histopatologicznym lub

metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (*polymerase chain reaction* – PCR) z detekcją materiału genetycznego pasożyta.

W ostatnich dziesięcioleciach opracowano szereg testów serologicznych do wykrywania przeciwciał przeciwko różnym antygenom *Echinococcus spp.* Antygeny te zostały z powodzeniem wykorzystane zarówno w badaniach seroepidemiologicznych, jak i klinicznych [7]. Do diagnozowania AE u człowieka zastosowano zarówno natywne antygeny *E. multilocularis* i *E. granulosus*, jak i kilka antygenów rekombinowanych. Natywne antygeny *E. multilocularis* i *E. granulosus* pochodzące od zakażonych żywicieli pośrednich wykazują wysoką czułość (>96%) w testach diagnostycznych.

Diagnostyka serologiczna AE opiera się obecnie na enzymatycznym teście immunoenzymatycznym (ELISA) z wykorzystaniem rekombinowanego Em18 (rEm18-ELISA) lub rEm18 plus natywnego antygenu Em2 oczyszczonego z larw *E. multilocularis* (Em2-Em18-ELISA) (np. BordierAffinity, Crissier, Szwajcaria). Zaletą antygeny Em2 jest jego wysoka swoistość, szczególnie w odniesieniu do reakcji krzyżowej u pacjentów z CE. Komercyjne testy wykazują wysoką czułość diagnostyczną (86–96%) i swoistość (96–99%) [13–17].

W związku z ryzykiem wystąpienia reakcji krzyżowej w teście immunoenzymatycznym, zawsze należy wykonać test potwierdzenia metodą Western blot. W sprzedaży dostępne są komercyjnie dwa testy tego typu do serologicznego różnicowania między CE i AE. *Echinococcus* LD-BIO™ Western blot (LDBIO Diagnostics, Lyon, Francja) wykorzystuje ekstrakt z całych larw *E. multilocularis* do różnicowania gatunków. Dla porównania, *Echinococcus*EUROLINE™ Western blot (EUROIMMUN AG, Lubeka, Niemcy) wykorzystuje płyn pęcherzykowy *E. multilocularis* (EmVF) i trzy rekombinowane antygeny (recEgAgB, recEm18 i recEm95). Oba testy mają czułość 92–98% i swoistość do 100% w porównaniu ze standardowymi testami ELISA.

Chociaż badanie nie pozwala na określenie, czy infestacja pasożytnicza jest aktywna czy nie, może być pomocne w monitorowaniu leczenia chorych na AE. Diagnostyka obrazowa stanowi podstawowy element w rozpoznawaniu, wyborze metody i ocenie skuteczności leczenia bąblowicy wielojamowej. Powolny wzrost nacieku pasożytniczego i wieloletni bezobjawowy przebieg choroby sprawiają, że diagnostyka AE w wielu przypadkach zaczyna się od przypadkowo wy-

krytej zmiany ogniskowej w miększu wątroby. Z uwagi na powszechną dostępność i niskie koszty, badanie USG jamy brzusznej pozostaje najlepszym narzędziem we wstępnej diagnostyce błonicy i badaniach przesiewowych populacji w rejonach endemicznych [1]. W przypadku AE stwierdzonym na podstawie obrazu USG nie można ocenić aktywności nacieku pasożytniczego ani podjąć decyzji terapeutycznych [18]. Heterogeny charakter zmian ultrasonograficznych (podzielonych na 5 grup somorfolologicznych według klasyfikacji EMUC-US), najczęściej występujących pod postacią skupiska rozproszonych zwapnień lub pseudotorbieli z centralnym ogniskiem martwicy [19], często stwarza problemy diagnostyczne i jest mylnie interpretowany jako zmiana rozrostowa. Błędna interpretacja obrazu radiologicznego na wstępnym etapie diagnostyki, bez korelacji z wynikami badań serologicznych w kierunku błonicy, może prowadzić do podjęcia decyzji o wykonaniu biopsji lub chirurgicznej resekcji zmiany, co stwarza ryzyko rozsiewu błonicy.

Wykorzystanie tomografii komputerowej (*computer tomography* – CT) lub rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging* – MRI) z użyciem środka kontrastującego pozwala na uzyskanie dokładnych informacji o lokalizacji nacieku pasożytniczego, jego wielkości, rozległości, naciekanu na sąsiednie narządy lub obecności zmian odległych. Wzorując się na onkologicznej skali TNM eksperci WHO-IWGE zaproponowali skalę PNM (*P = parasitic mass in the liver, N = involvement of neighbouring organs, M = metastasis*), która w zależności od charakteru zmiany pozwala na klasyfikację pacjenta z AE do jednej z 4 grup zaawansowania choroby [20]. W oparciu o powyższą klasyfikację podejmowana jest decyzja o wyborze odpowiedniej metody leczenia. Wykorzystanie klasyfikacji PNM pozwala również na usystematyzowany przekaz informacji pomiędzy ośrodkami zajmującymi się diagnostyką i leczeniem błonicy wielojamowej oraz gromadzeniem danych zgodnie z zasadami medycyny opartej na dowodach (*evidence-based medicine* – EBM), które pozwalają na dalszy rozwój w zakresie diagnostyki i leczenia AE. W oparciu o wspomnianą wyżej klasyfikację morfologii zmian w USG (EMUC-US) zaproponowano nową klasyfikację obrazów uzyskanych metodą CT (EMUC-CT), której przydatność jest obecnie testowana w ośrodkach europejskich i chińskich [21].

Ultrasonografia z wykorzystaniem środków kontrastujących (*contrast-enhanced ultrasound* – CEUS) może być przydatna w różnicowaniu niewielkich

(<20 mm) zmian torbielowatych w wątrobie [1]. Dostępne publikacje wykazują jej skuteczność we wstępnym odróżnianiu torbieli błonicy CE od AE [22], w weryfikacji zmian AE o charakterze przerzutów (wg EMUC-US) oraz w odróżnianiu nacieku pasożytniczego od ropnia czy zmiany nowotworowej [23]. Pomimo przedstawionych zalet metody CEUS aktualnie nie ma dostatecznych dowodów na jej skuteczność w ocenie aktywności zmian AE i nie może być ona tańszą alternatywą dla pozytonowej tomografii emisyjnej (*positron emission tomography* – PET [24]).

Pozytonowa tomografia emisyjna z użyciem ¹⁸F-fluorodeoksyglukozy (¹⁸F-FDG-PET-CT) poprzez ocenę aktywności metabolicznej zmian pasożytniczych pośrednio pomaga w różnicowaniu zmian aktywnych i nieaktywnych [25]. ¹⁸F-FDG-PET-CT znajduje zastosowanie w ocenie zaawansowania choroby pasożytniczej i ustaleniu możliwości przeprowadzenia radykalnego leczenia operacyjnego w momencie rozpoznania AE. Jest też pomocna przy podejmowaniu decyzji o zakończeniu leczenia w grupie pacjentów zarówno radykalnie zoperowanych, jak i nie poddanych leczeniu operacyjnemu. Proponowanym aktualnie badaniem alternatywnym dla ¹⁸F-FDG-PET-CT jest ¹⁸F-FDG-PET-MRI. Jest to badanie droższe, jednak pozbawione promieniowania rentgenowskiego, co przemawia za jego wykorzystaniem w grupie chorych, którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia operacyjnego i wymagają częstych badań oraz u dzieci [26,27].

LECZENIE

Leczenie AE uzależnione jest od stopnia zaawansowania choroby w momencie rozpoznania – zgodnie z klasyfikacją PNM [12]. W przypadku pacjentów leczonych radykalnie operacyjnie zaleca się leczenie farmakologiczne pochodnymi benzimidazolu (BMZ) przez dwa lata od operacji. W grupie pacjentów, którzy nie zostali poddani radykalnemu leczeniu operacyjnemu, czy u chorych po przeszczepieniu wątroby (*liver transplantation* – LTx) nie ma jednoznacznych wytycznych dotyczących długości leczenia farmakologicznego – zaleca się, by trwało wiele lat.

Radykalne leczenie operacyjne zmian w wątrobie, z zachowaniem marginesu zdrowej tkanki, w połączeniu z leczeniem farmakologicznym jest leczeniem z wyboru i wiąże się z niskim ryzykiem wznowy cho-

roby pasożytniczej. Leczenie nieradykalne może również w określonych przypadkach być postępowaniem korzystnym dla pacjenta [28,29], szczególnie w przypadku wytworzenia ropnia na skutek zakażenia bakteryjnego płynnej masy martwiczej w obrębie nacieku – jeżeli endoskopowe czy przezskórne odbarczenie ropnia jest niemożliwe.

Przeszczepienie wątroby jest leczeniem stosowanym w grupie osób z zaawansowaną chorobą w przypadku niewydolności wątroby, nawracających zapaleń dróg żółciowych, wtórnej żółciowej marskości wątroby czy opornego na leczenie wodobrzusza. Pacjenci ze zmianami pozawątrobowymi są kwalifikowani do LTx szczególnie wnikliwie, po uwzględnieniu korzyści i ryzyka, jeśli nie ma przeciwwskazań ze strony chorego do długoterminowego leczenia BMZ. Jedyńm uznanym przeciwwskazaniem do LTx są zmiany w mózgu chorego [12].

Obecnie leczenie farmakologiczne ograniczone jest do dwóch pochodnych BMZ. Lekiem z wyboru jest albendazol (ABZ) – przyjmuje się go w dawce 10–15 mg/kg masy ciała, raz na dobę, z posiłkiem zawierającym tłuszcz. Zalecane jest leczenie w sposób ciągły. W przypadku nietolerancji ABZ trzeba włączyć leczenie mebendazolem (MBZ) w dawce 40–50 mg/kg, raz na dobę. BMZ przypisuje się działanie głównie parazytostatyczne wobec *E. multilocularis*. Leczenie jest w większości przypadków dobrze tolerowane. Może jednak dojść do toksycznego uszkodzenia wątroby, powikłań hematologicznych czy wystąpienia nietolerancji ze strony przewodu pokarmowego. Opisano również przypadki wystąpienia łysienia.

W trakcie leczenia wskazana jest kontrola aktywności aminotransferaz, parametrów cholestazy oraz morfologii krwi – z uwagi na możliwość wystąpienia leukopenii. W grupie pacjentów leczonych zachowawczo, u których doszło do naciekania dróg żółciowych i powikłań cholestatycznych, istotnym problemem jest zachowanie drożności dróg żółciowych. W trakcie protezowania dróg żółciowych zalecane jest intensywne płukanie i usunięcie tkanek pasożyta oraz stosowanie stentów plastikowych [30]. Zastosowanie antybiotyku zmniejsza ryzyko powikłań pod postacią zapalenia dróg żółciowych. Odrębnym problemem jest nadzór nad pacjentami z nadciśnieniem wrotnym w przebiegu marskości żółciowej wtórnej w AE.

Decyzję o zakończeniu leczenia farmakologicznego podejmuje się na podstawie łącznej analizy wyników badań obrazowych i serologicznych. W grupie pacjentów nieleczonych operacyjnie lub poddanych

nieradykalnemu zabiegowi sugeruje się możliwość zakończenia leczenia farmakologicznego po uzyskaniu dwóch ujemnych wyników badania ¹⁸F-FDG-PET-CT wykonanych w ciągu dwóch kolejnych lat, i jeśli w badaniu serologicznym krwi nie ma przeciwciał Em-18 [1,31].

Pacjenci, u których zakończono leczenie, powinni pozostać w obserwacji przez kolejnych 10 lat.

PODSUMOWANIE

Bąblowica wielojamowa, jako choroba o wieloletnim, powolnym, skąpoobjawowym, ale postępującym przebiegu, w skrajnych przypadkach z objawami niewydolności wątroby i z cechami rozsiewu pozawątrobowego, jest w Polsce nierzadko rozpoznawana zbyt późno, by podjąć radykalne leczenie. Z uwagi na powszechną dostępność i niskie koszty, badanie USG jamy brzusznej pozostaje najlepszym narzędziem we wstępnej diagnostyce i badaniach przesiewowych populacji w rejonach endemicznych. Wdrożenie tych badań mogłoby korzystnie wpłynąć na odległe rokowanie u pacjentów z rozpoznaniem bąblowicy wielojamowej.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Wen H, Vuitton L, Tuxun T et al. Echinococcosis: Advances in the 21st Century. Clin Microbiol Rev 2019; 32: e00075-18. doi: 10.1128/CMR.00075-18.
2. Deplazes P, Rinaldi L, Alvarez Rojas CA, et al. Global distribution of alveolar and cystic echinococcosis. Adv Parasitol 2017; 95: 315–493. doi: 10.1016/bs.apar.2016.11.001.
3. Torgerson PR, Keller K, Magnotta M et al. The global burden of alveolar echinococcosis. PLoS Negl Trop Dis 2010; 4: e722.
4. Schweiger A, Ammann RW, Candinas D et al. Human alveolar echinococcosis after fox population increase, Switzerland. Emerg Infect Dis 2007; 13: 878–882. doi: 10.3201/eid1306.061074.
5. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/echinococcosis-annual-epidemiological-report-2021>
6. https://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2017/INF_17_12B.pdf
7. Eckert J. Guidelines for treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. WHO Informal Working Group on Echinococcosis. Bull World Health Organ 1996; 74: 231–242.
8. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/echinococcosis>

9. Chauchet A, Grenouillet F, Knapp J et al. Increased incidence and characteristics of alveolar echinococcosis in patients with immunosuppression-associated conditions. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 1095–1104. doi: 10.1093/cid/ciu520.
10. Peters L, Burkert S, Grüner B. Parasites of the liver - epidemiology, diagnosis and clinical management in the European context. *J Hepatol* 2021; 75: 202–218. doi: 10.1016/j.jhep.2021.02.015.
11. Sulima M, Sikorska K, Nahorski W et al. Clinical aspects and treatment of alveolar echinococcosis: the current state of knowledge and difficulties in the diagnosis and management of cases in Poland. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* 2020; 74: 49–56. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0013.9008>
12. Brunetti E, Kern P, and Vuitton DA. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta Trop* 2010; 114: 1–16. doi: 10.1016/j.actatropica.2009.11.001.
13. Siles-Lucas M, Casulli A, Conraths FJ et al. Laboratory Diagnosis of Echinococcus spp. in Human Patients and Infected Animals. *Adv Parasitol* 2017; 96: 159–257. doi: 10.1016/bs.apar.2016.09.003
14. Schweiger A, Grimm F, Tanner I et al. Serological diagnosis of echinococcosis: The diagnostic potential of native antigens. *Infection* 2012; 40: 139–152. doi: 10.1007/s15010-011-0205-6.
15. Gottstein B, Lachenmayer A, Beldi G et al. Diagnostic and follow-up performance of serological tests for different forms/courses of alveolar echinococcosis. *Food Waterborne Parasitol* 2019; 16: e00055. doi: 10.1016/j.fawpar.2019.e00055.
16. Felleisen R, Gottstein B, and Gottstein DB. Echinococcus multilocularis: Molecular and immunochemical characterization of diagnostic antigen 11/3-10. *Parasitology* 1993; 107: 335–342. doi: 10.1017/S0031182000079300.
17. Sako Y, Nakao M, Nakaya K et al. Alveolar Echinococcosis: Characterization of diagnostic antigen Em18 and serological evaluation of recombinant Em18. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 2760–2765. doi: 10.1128/JCM.40.8.2760-2765.2002.
18. Sulima M, Nahorski W, Gorycki T et al. Ultrasound images in hepatic alveolar echinococcosis and clinical stage of the disease. *Adv Med Sci* 2019; 64: 324–330. doi: 10.1016/j.advms.2019.04.002.
19. Kratzer W, Gruener B, Kaltenbach TE et al. Proposal of an ultrasonographic classification for hepatic alveolar echinococcosis: Echinococcosis multilocularis Ulm classification-ultrasound. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 12392–12402. doi:10.3748/wjg.v21.i43.12392.
20. Kern P, Wen H, Sato N et al. WHO classification of alveolar echinococcosis: principles and application. *Parasitol Int* 2006; 55:283–287. doi:10.1016/j.parint.2005.11.041.
21. Graeter T, Kratzer W, Oeztuerk S et al. Proposal of a computed tomography classification for hepatic alveolar echinococcosis. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 3621–3663. doi: 10.3748/wjg.v22.i13.3621.
22. Zhang X, Suolang L, Ren Y et al. Can contrast-enhanced ultrasound differentiate the type of hepatic echinococcosis: cystic echinococcosis or alveolar echinococcosis? *Parasit Vectors* 2023; 16: 131. doi:10.1186/s13071-023-05731-2.
23. Schweizer M, Schmidberger J, Schlingeloff P et al. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in patients with metastasis-like hepatic alveolar echinococcosis: a cohort study. *J Ultrasound* 2023; 26: 129–136. doi: 10.1007/s40477-022-00688-x.
24. Liu W, Delabrousse É, Blagosklonov O et al. Innovation in hepatic alveolar echinococcosis imaging: best use of old tools, and necessary evaluation of new ones. *Parasite* 2014; 21: 74. doi: 10.1051/parasite/2014072.
25. Azizi A, Blagosklonov O, Lounis A et al. Alveolar echinococcosis: correlation between hepatic MRI findings and FDG-PET/CT metabolic activity. *Abdom Imaging* 2015; 40: 56–63. doi:10.1007/s00261-014-0183-0.
26. Lötsch F, Waneck F, Groger M et al. FDG-PET/MRI imaging for the management of alveolar echinococcosis: initial clinical experience at a reference centre in Austria. *Trop Med Int Health* 2019; 24: 663–670. doi:10.1111/tmi.13228.
27. Eberhardt N, Peters L, Kapp-Schwoerer S et al. 18F-FDG-PET/MR in Alveolar Echinococcosis: Multiparametric Imaging in a Real-World Setting. *Pathogens* 2022; 12: 11: 348. doi: 10.3390/pathogens11030348.
28. Chen KE, Tang YY, Wang R et al. The choose of different surgical therapies of hepatic alveolar echinococcosis: A single-center retrospective case-control study. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e0033. doi:10.1097/MD.00000000000010033.
29. Qu B, Guo L, Sheng G et al. Management of Advanced Hepatic Alveolar Echinococcosis: Report of 42 Cases. *Am J Trop Med Hyg* 2017; 96: 680–685. doi: 10.4269/ajtmh.16-0557.
30. Ambregna S, Koch S, Sulz MC et al. A European survey of perendoscopic treatment of biliary complications in patients with alveolar echinococcosis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2017; 15: 79–88. doi: 10.1080/14787210.2017.1252260.
31. Husmann L, Muehlemaier UJ, Grimm F et al. PET/CT helps to determine treatment duration in patients with resected as well as inoperable alveolar echinococcosis. *Parasitol Int* 2021; 83:102356. doi: 10.1016/j.parint.2021.102356.

WĄTROBA W CHOROBAH ZAKAŹNYCH I PASOŻYTNICZYCH

Bąblowica wątroby – punkt widzenia chirurga

Echinococcosis of the liver – the surgeon's point of view

Antonina Respondek¹, Maksymilian Baryła¹,
Aleksandra Popławska-Ferenc^{1, 2},
Maciej Kosieradzki¹, Monika Dybicz³,
Marek Gołębiowski⁴, Piotr Małkowski^{1, 2}

¹ Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej, Szpital
Dzieciątka Jezus, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

² Zakład Pielęgniarstwa Chirurgicznego,
Transplantacyjnego i Leczenia Pozaustrojowego,
Warszawski Uniwersytet Medyczny

³ Katedra Biologii Ogólnej i Parazytologii, Warszawski
Uniwersytet Medyczny

⁴ I Zakład Radiologii Klinicznej, Warszawski Uniwersytet
Medyczny

ADRES DO KORESPONDENCJI: prof. dr hab. n. med. Piotr Małkowski, e-mail: piotr.malkowski@wum.edu.pl

STRESZCZENIE

Bąblowica wątroby uważana jest za jedną z najgroźniejszych zoonoz na świecie, a wywołujący ją tasiemiec – za jeden z dwóch najgroźniejszych w skali globu pasożytów dla człowieka. Przypadki nieleczone mogą wiązać się z aż 90% śmiertelnością. Częstość występowania tej patologii rośnie. Autorzy przedstawiają aktualny przegląd piśmiennictwa dotyczący bąblowicy wątroby, prezentują również własny materiał – opis 73 chorych na bąblowicę wątroby leczonych od 2019 roku w Klinice Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej Szpitala Dzieciątka Jezus Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

SŁOWA KLUCZOWE: *Echinococcus granulosus*, *Echinococcus multilocularis*, torbiele wątroby, resekcja wątroby, albendazol

ABSTRACT

Echinococcosis is considered one of the world's most dangerous zoonoses, and the tapeworm that causes it is one of the two most dangerous parasites to humans globally. Untreated cases can be associated with as much as 90% mortality. The incidence of this pathology is increasing. The authors present an up-to-date review of the literature on liver echinococcosis; they also present their own material of 73 patients with liver echinococcosis treated as of 2019 in the Department of General and Transplant Surgery, University Clinical Center of the Medical University of Warsaw.

KEY WORDS: *Echinococcus granulosus*, *Echinococcus multilocularis*, liver cysts, liver resection, albendazole

WPROWADZENIE

Bąblowica wątroby, nieco zapomniana w ostatnich latach, uważana jest za jedną z najgroźniejszych zoonoz na świecie, a wywołujący ją tasiemiec bąblowcowy – za jeden z dwóch najgroźniejszych w skali globu pasożytów dla człowieka. Przypadki nieleczone mogą się wiązać z aż 90% śmiertelnością [1-4].

Publikacja stanowi skrócony, aktualny przegląd piśmiennictwa dotyczącego zagadnienia tej choro-

by w pięciu najważniejszych obszarach: epidemiologii, dróg zakażenia, objawów klinicznych, diagnostyki oraz metod terapeutycznych. Zaprezentowano również dane z ostatnich pięciu lat dotyczące leczenia chorych z bąblowicą wątroby pochodzące z Katedry i Kliniki Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej Szpitala Dzieciątka Jezus, Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (UCK WUM).

EPIDEMIOLOGIA

Bąblowica (*Echinococcus spp.*) występuje na każdym kontynencie, z wyjątkiem Antarktydy. Najwięcej przypadków bąblowicy odnotowuje się w Chinach [1,5]. *Echinococcus granulosus* i *Echinococcus multilocularis*, wywołujące odpowiednio bąblowicę torbielowatą (jednojamową), stanowiącą 73% przypadków, i pęcherzykową (wielojamową/alweolarną) lub inaczej – alweokokozę, stanowiącą 27% przypadków, to dwa główne gatunki tasiemca będące przedmiotem zainteresowania z punktu widzenia zakażeń człowieka [2-4].

W 2020 roku w Unii Europejskiej zgłoszono 529 potwierdzonych przypadków bąblowicy. Spośród nich 243 to *E. granulosus*, 114 – *E. multilocularis*, w przypadku pozostałych 172 – gatunku nie rozpoznano [3]. Bąblowica torbielowata ma zasięg globalny, podczas gdy bąblowica pęcherzykowa wątroby jest chorobą endemiczną (występującą na półkuli północnej, w tym w Ameryce Północnej, kilku krajach azjatyckich i europejskich, takich jak Francja, Niemcy i Austria). Sporadycznie pojawia się również w Tunezji i Maroku [5,6].

Na obszarach endemicznych roczna zapadalność na *E. multilocularis* natomiast waha się od 0,03 do 1,2/100 000 mieszkańców [3,5-7]. Średnia roczna zapadalność na *E. granulosus* w Europie wynosi 0,64/100 000 osób, a w państwach członkowskich UE 0,50/100 000 osób [3,7]. Zgodnie z oficjalnymi danymi WHO najbardziej dotknięte obszary to Włochy, Hiszpania i Europa Wschodnia [3,5,8]. Badania prowadzone w Afryce wykazały aktywne przenoszenie *E. granulosus* między ludźmi a zwierzętami (w tym dzikimi) w krajach wcześniej nieuważanych za endemiczne: w Libii, Tunezji, Algierii i Maroku. Za źródło infekcji na suchych terenach tych krajów uważa się studnie, będące punktami wspólnego poboru wody dla zwierząt i ludzi [9].

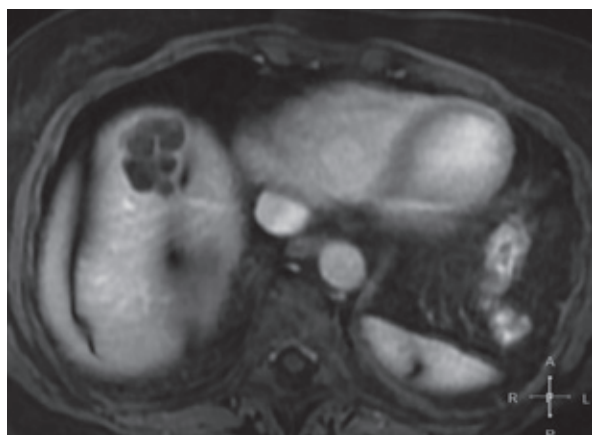
W Europie Zachodniej u większości zakażonych osób objawy występują w wieku 50–60 lat, przypadki u dzieci są zgłaszane bardzo rzadko. Nie zaobserwowano żadnej zależności zakażenia z płcią chorych. Inaczej jest w krajach azjatyckich, gdzie zakażenia diagnozuje się w wieku 40–50 lat, przy większym odsetku przypadków u młodych dorosłych i kobiet [6]. Bąblowica coraz częściej opisywana jest także u osób z upośledzoną odpowiedzią immunologiczną. Wykazano, że występuje ona u: 1% biorców przeszczepów narządów litych, 0,2% pacjentów zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (*human immune-defi-*

ciency virus – HIV), 4,7% z przewlekłymi chorobami zapalnymi lub autoimmunologicznymi oraz u 8,3% z nowotworami złośliwymi. Sugeruje się aby, pacjenci mieszkający na obszarach endemicznych korzystali z badań serologicznych przed rozpoczęciem długotrwałej terapii immunosupresyjnej [10].

W ostatnim dziesięcioleciu Polska znajduje się w czołówce krajów europejskich pod względem liczby zachorowań na bąblowicę. Średnio w ciągu 10 lat stwierdzono w naszym kraju 435 przypadków echinokokozu u ludzi, co daje około 40 przypadków rocznie [1]. Autorzy rocznego epidemiologicznego raportu dotyczącego bąblowicy w Europie podali nieco inne dane dotyczące Polski. W 2019 roku stwierdzono 70 przypadków zakażeń, a rok później – jedynie 18 [3]. Najwięcej zachorowań przypada na województwo mazowieckie, podlaskie, warmińsko-mazurskie, lubelskie, podkarpackie oraz pomorskie [1].

W Szwajcarii – kraju, w którym wiarygodna dokumentacja medyczna sięga lat pięćdziesiątych XX wieku, na początku XXI wieku roczna częstość występowania bąblowicy u ludzi niemal się podwoiła [6]. Do wzrostu liczby przypadków u ludzi, zdaniem autorów, prawdopodobnie przyczyniły się: zwiększenie populacji lisów po zakończonej sukcesem kampanii przeciwko wściekliźnie oraz rosnąca liczba lisów występująca na obszarach miejskich [1]. Na marginesie danych szwajcarskich – populacja lisów w Polsce wzrosła z 67 000 osobników w 1995 roku do 220 000 w 2006 roku [11].

Liczni autorzy zwracają uwagę na możliwe niedoszacowanie danych epidemiologicznych, które obejmują wyłącznie przypadki zdiagnozowane. Szacuje się, że prawdopodobna zapadalność na bąblowicę może być trzykrotnie wyższa niż wynika to z raportów poszczególnych krajów [6,1]. Wpływa na to wiele czynników. Tasiemiec bąblowcowy szczególnie rozpowszechniony jest na terenach wiejskich. Pomimo obowiązku zgłaszania chorób zakaźnych, w praktyce krajowe systemy opieki zdrowotnej w dużym stopniu nie odnotowują występowania bąblowicy lub referują ją sumarycznie, bez rozróżnienia jej postaci klinicznej (jedno-, wielojamowej). Duża część pacjentów nigdy nie dociera do lekarza, a populacyjne kampanie przesiewowe są bardzo rzadkie. Choroba u człowieka jest przewlekła, przez długi czas występuje w postaci bezobjawowej. Duża liczba niezdiagnozowanych przypadków może więc wynikać z ograniczonej wiedzy oraz ograniczonej dostępności do zaawansowanych technik diagnostycznych [3-5].



RYCINA 1. Operacyjna torbiel bąblowcowa wątroby



RYCINA 2. Nieoperacyjna torbiel bąblowcowa wątroby

DROGA ZAKAŻENIA

E. granulosus lokalizuje się w jelicie cienkim żywiciela ostatecznego (pies), który wydalą z kałem dojrzałe człony maciczne pasożyta. W środowisku zewnętrznym rozpadają się one, uwalniając jaja, które są odporne na warunki środowiskowe, cechują się znaczną przeżywalnością i przez ponad rok wykazują zdolność do inwazji. Człowiek jest żywicielem zupełnie przypadkowym, stanowi ślepy zaułek żywicieli pośrednich (świn, owiec, bydła), zaraża się, spożywając produkty zanieczyszczone odchodami zwierząt [1,4].

W przypadku *E. multilocularis* głównym i ostatecznym żywicielem jest lis. Człowiek również jest żywicielem przypadkowym. Do zarażenia dochodzi najczęściej poprzez spożycie zanieczyszczonych odchodami lisów owoców runa leśnego [12,13]. W przeprowadzonym (w latach 2009–2013) przeglądowym badaniu sekcyjnym 1546 lisów z terenu całej Polski wykazano 50% osobników zakażonych tym pasożytem. Z kolei badania gleby w województwie warmińsko-mazurskim wykryło obecność DNA tasiemca w 11,3% próbek. Świadczy to o znacznym zanieczyszczeniu środowiska jajami tasiemca bąblowcowego [12].

Postacie larwalne pasożyta z przewodu pokarmowego wraz z krwią wrotną dostają się do wątroby. Tworzą tam torbiele, z możliwością przerzutowania do płuc i mózgu (ryc. 1. i 2.). Zmiany tworzące się w narządach wewnętrznych mają charakter stwardniałych nacieków i związane są z rozrostem tkanki łącznej [4-6].

Choroba ma bardzo powolny przebieg, co wiąże się z specyficznym i długim rozwojem form larwalnych już w samej wątrobie. Okres wylęgania wynosi,

w zależności od gatunku, odpowiednio od kilku miesięcy do kilku, a nawet kilkunastu lat (*E. granulosus*) i 5–10 lat (*E. multilocularis*) [1,4-6].

Z uwagi na długi okres latencji nie sposób na podstawie wywiadu ustalić, w jaki sposób doszło do zakażenia, można jedynie w przybliżeniu ustalić ryzykowne zachowania. Jak wykazały badania ankietowe prowadzone wśród pacjentów w Niemczech i Austrii, największe ryzyko wiąże się z:

- posiadaniem psa mogącego mieć styczność z dzikimi zwierzętami,
- zawodem rolnika, leśnika,
- żuciem żdźbeł traw,
- uprawą warzyw,
- jedzeniem truskawek.

Nie wykazano związku pomiędzy spożywaniem owoców leśnych rosnących blisko podłoża (jagód, borówek) oraz grzybów [13].

W związku z tym przestrzeganie podstawowych zasad higieny wydaje się najlepszym sposobem zapobiegania zarażeniu. Podobnie jak obróbka termiczna – jaja tasiemca giną w temperaturze powyżej 60 stopni Celsjusza [13].

U ludzi poważnym problemem może być przenoszenie zakażenia przez psy (pasterskie, bezpieczeństwa i domowe). Ludzie zarażają się pasożytem drogą fekalno-oralną, zazwyczaj poprzez kontakt z zarażonymi zwierzętami lub ich kałem zawierającym jaja. Mogą one również przylegać do sierści zwierząt, szczególnie wokół odbytu, na pysku i łapach [6]. Zakażenia w populacji psów wynoszą do 31,86%, a różnice we wskaźnikach chorobowości odzwierciedlają wzorec dystrybucji częściowo przypominający ten dla ludzkiej zachorowalności. Posiadanie psa uznano za je-

den z najwyższych czynników ryzyka zarówno dla *E. multilocularis*, jak i *E. granulosus*. Zwiększone ryzyko wiązało się także z posiadaniem większej liczby psów w rodzinie oraz łatwością dostępu psów do surowych wnętrzności [8]. Zarażone psy opisuje się od kilkudziesięciu lat na wyspie Hokkaido w Japonii. Tam też odnotowano pierwszy przypadek latentnej inwazji u kota [13]. W Polsce w sierpniu 2022 roku w województwie małopolskim opisano przypadek bąblowicy pęcherzykowej u psa. Kolejny przypadek opisano w województwie pomorskim u 6-letniego samca owczarka niemieckiego – w czerwcu 2023 roku [14].

Przypadki zarażenia kotów stwierdzono natomiast w Szwajcarii, Francji i Czechach. W badaniach doświadczalnych wykazano jednak, że nie są one właściwymi żywicielami ostatecznymi, pasożyt rozwija się u nich opornie, w niewielkiej liczbie, najczęściej nie osiągając dojrzałości. Dlatego też zwierzęta te odgrywają najprawdopodobniej marginalną rolę w jego transmisji [12]. Konieczne jest regularne odrobaczanie zwierząt domowych za pomocą skutecznych i zalecanych preparatów [12,13].

Występowanie pasożyta u bydła i owiec także dość znacznie pokrywa się z zachorowalnością u ludzi. Zmniejszenie wskaźników zakażeń zwierząt gospodarskich odpowiadało podobnemu spadkowi zachorowalności u ludzi. Jednakże wśród bydła wykazano bardziej zbliżony wzorzec, w porównaniu z owcami. Sugerując potencjalną rolę krów jako gatunku wskaźnikowego do szacowania ryzyka zakażenia u ludzi na obszarach, na których praktykowana jest hodowla zwierząt gospodarskich [3,8].

OBJAWY KLINICZNE

Zagnieżdżenie się larw przebiega bezobjawowo, a pasożyt może się rozmnażać przez dziesięciolecia. Dlatego może minąć wiele lat, zanim zmiany chorobowe staną się zauważalne w badaniach obrazowych [3-5,9]. W wątrobie tempo wzrostu jest zmienne i wynosi od 1 mm do 5 mm średnicy rocznie [9]. Jak wspomniano wcześniej przypadki zachorowań u dzieci są niezwykle rzadkie. Jednak w obrębie mózgu lub w narządzie wzroku bąblowica może powodować objawy już na wczesnym etapie, dlatego też lokalizacje te są najczęściej rozpoznawane w grupie najmłodszych pacjentów [4,15]. Szacuje się, że – z wyjątkiem osób z obniżoną odpornością – okres inkubacji w większości przypadków trwa 5–15 lat [6,9].

Symptomy, jeśli już wystąpią, są niespecyficzne. Pacjenci zgłaszają najczęściej dolegliwości bólowe i uczucie rozpierania okolicy nadbrzusza, wzdęcia, czasem nudności. Dlatego znaczna część torbieli wątroby wykrywana jest przypadkowo w badaniach obrazowych, a niewielka prezentacja kliniczna prowadzi często do nieprawidłowych wstępnych rozpoznań i opóźnionego wdrożenia właściwego leczenia [4]. Objawy kliniczne mogą być różne w zależności od umiejscowienia torbieli, które występują najczęściej w wątrobie (ponad 65% – w płacie prawym) i płucach (25%), ale mogą również umiejscawiać się w kościach, śledzionie, jamie otrzewnej, jajnikach, sercu oraz ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) (w mózgu i rdzeniu kręgowym) [4,5,11,15]. Zajęcie kości, chociaż bardzo rzadkie (<1% przypadków), powoduje ciężką patologię z towarzyszącą ponad 50% śmiertelnością [6]. Torbiele nerek (stanowią 1–4% przypadków) powodują nieswoistą patologię związaną z bólem w okolicy lędźwiowej [6].

Większość pierwotnych infekcji ogranicza się do jednej torbieli, jednak u 20–40% pacjentów stwierdza się zajęcie więcej niż jednego narządu [4,15]. Zmiany mogą osiągać rozmiary powodujące ucisk na otaczające narządy i ich struktury. Może dojść wówczas do zastojów żółci (prezentacja w postaci objawowej żółtaczki), niedrożności żyły wrotnej (może prowadzić do segmentowego lub płatowego zaniku wątroby) [4,9]. Torbiele zlokalizowane w pobliżu żył wątrobowych lub żyły głównej dolnej mogą powodować objawy podobne do zespołu Budda i Chiari [4,6]. Torbiele na obrzeżach wątroby są najmniej groźne i dłużej pozostają bezobjawowe [4,6]. Inne powikłania to wodobrzusze, splenomegalia, tworzenie ropni lub rozwój przetok (13–37%) [6], a samoistne lub pourazowe pęknięcie torbieli prowadzić może do wstrząsu anafilaktycznego [4,5,15]. Typowymi objawami dla ogniska choroby w obrębie płuc są: przewlekły kaszel, ból w klatce piersiowej oraz duszność [15].

Odrębnym zagadnieniem klinicznym jest objawowa postać zakażenia *E. multilocularis*, która cechuje się przebiegiem podobnym do przerzutowej choroby nowotworowej, wiąże się z wyniszczeniem organizmu i wysoką śmiertelnością sięgającą 90% [1,11]. Przerzuty są bardziej prawdopodobne, jeśli zmiana jest zlokalizowana w pobliżu naczyń krwionośnych [6]. U 24,8% pacjentów zaobserwowano rozprzestrzenienie się choroby na inne narządy [11].

DIAGNOSTYKA

Rozpoznanie błonicy wątroby może sprawić pewne trudności, zwłaszcza na obszarach, gdzie choroba nie ma charakteru endemicznego. Proces diagnostyczny powinien się rozpocząć od dokładnego wywiadu, w tym historii narażenia, kontaktu z psami i zwierzętami gospodarskimi lub imigracji. W następnym kroku wykonuje się badanie obrazowe i serologiczne. Tylko połączenie badań klinicznych, technik obrazowych i diagnostyki laboratoryjnej pozwala ustalić wiarygodne rozpoznanie [4,6,9].

Ultrasonografia jamy brzusznej uważana jest za złoty standard [9], pozostaje metodą z wyboru w badaniach przesiewowych ze względu na jej dostępność. Jest także pomocna w monitorowaniu choroby po leczeniu, umożliwia obrazowanie zmian zlokalizowanych obwodowo w płucach, ma jednak swoje liczne ograniczenia. W przypadku błonicy wątroby WHO Informal Working Group on Echinococcosis (WHO-IWGE) opracowała klasyfikację ultrasonograficzną w celu określenia stopnia zaawansowania choroby [4,5,16,17]. Na jej podstawie stadia:

- CE1 i CE2 oznaczają postać aktywną,
- CE3 – postać przejściową, w której torbiel uległa uszkodzeniu,
- CE4 i CE5 wskazują na chorobę nieaktywną [4,15].

System klasyfikacji PNM WHO-IWGE podobny jest do klasyfikacji TNM nowotworów:

- P – odnosi się do zakresu lokalizacji pasożyta wewnątrz wątroby,
- N – określa zajęcie sąsiednich narządów,
- M – ocenia brak (M0) lub obecność (M1) przerzutów odległych [9].

Niejednokrotnie, zwłaszcza przed planowanym zabiegiem, konieczne jest uzupełnienie diagnostyki o zastosowanie dokładniejszych technik obrazowania, takich jak tomografia komputerowa (TK) i rezonans magnetyczny (*magnetic resonance imaging* – MRI) – z przewagą MRI ze względu na lepszą wizualizację obszarów płynnych) [4,5,9].

Powszechną metodą diagnostyczną jest badanie serologiczne na obecność przeciwciał *Echinococcus spp.* Do badań przeglądowych stosuje się testy ELISA, następnie przeprowadza się potwierdzenie testem Immunoblot [13]. Immunodiagnostyka jest postrzegana jako narzędzie wspomagające diagnostykę, ze względu na jej ograniczoną czułość i swoistość. Znaczna liczba pacjentów zakażonych nie wytwarza odpowiedzi immunologicznej, co przekłada się na znaczny odsetek wyników fałszywie ujemnych [4,15]. Ostateczne roz-

poznanie opiera się na stwierdzeniu protoskoleksów w materiale biopsyjnym lub materiale usuniętym chirurgicznie. Próbkę poddaje się również badaniu molekularnemu metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (*polymerase chain reaction* – PCR) [13,18]. Niekiedy w wynikach badań laboratoryjnych z krwi obwodowej pacjentów mogą wystąpić podwyższona aktywność fosfatazy alkalicznej (przy prawidłowych poziomach AST, ALT oraz bilirubiny) oraz eozynofilia [4,15].

LECZENIE

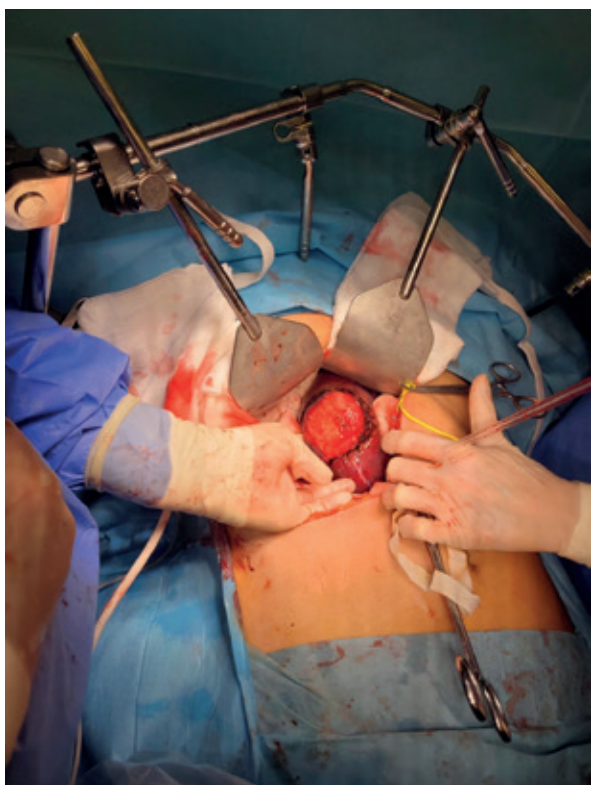
Koncepcja leczenia jest oparta na wielodyscyplinarnym podejściu do choroby.

W leczeniu błonicy wątroby dostępne są trzy metody: farmakoterapia, zabieg chirurgiczny (z dostępu otwartego lub laparoskopowego) oraz przeszczepienie. Leczenie chirurgiczne [4,5].

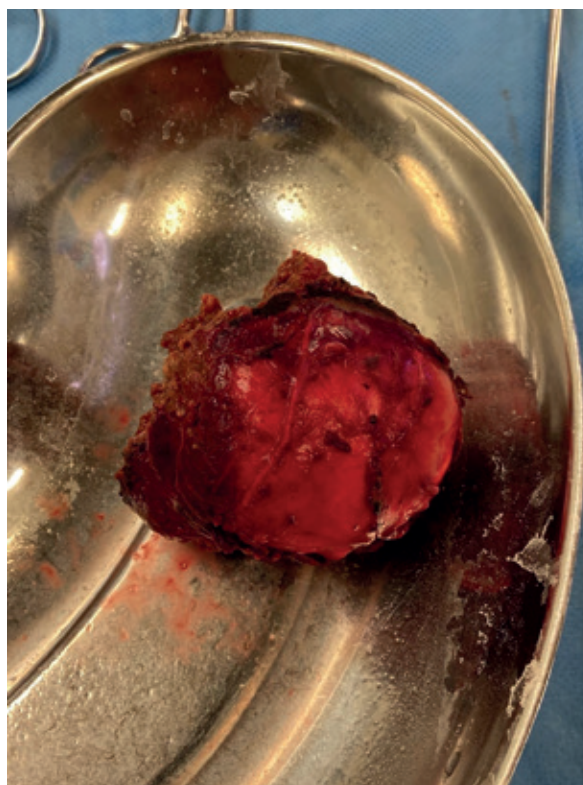
Do lat 80. XX wieku operacja była jedyną opcją terapeutyczną. Nadal jest pierwszym wyborem i ma największą skuteczność, zwłaszcza w przypadku dużych torbieli (CE2–CE3) lub w przypadku pojedynczych torbieli powierzchownych (z uwagi na prawdopodobieństwo spontanicznego lub urazowego pęknięcia). Obecność skomplikowanych torbieli (zakażonych, komunikujących się z drogami żółciowymi oraz z efektem masy) jest również wskazaniem do zabiegu, ale raczej drenażowego, a nie resekcji [4].

Do zabiegu operacyjnego kwalifikuje się jedynie 20–50% pacjentów [4,6]. Interwencja chirurgiczna przeciwwskazana jest u osób obciążonych innymi chorobami, z nieaktywnymi, bezobjawowymi torbielami lub licznymi zmianami, do których bezpieczny dostęp nie jest możliwy [4]. Opcje chirurgiczne można podzielić na metody radykalne i zachowawcze (na przykład *unroofing* lub *capitonnage*). Zabiegi radykalne są związane z niższym ryzykiem nawrotu, ale także z wyższym ryzykiem operacyjnym (ryc. 3 i 4.). Mimo tego, że pasożyt zajmuje często węzły chłonne w pobliżu wątroby, badania wykazały, iż nawrót choroby nie zależy od usunięcia tych węzłów, ale raczej od całkowitej resekcji torbieli wątroby. To dodatkowo podkreśla znaczenie bezpiecznego marginesu tkanki [4,6]. Wśród powikłań pooperacyjnych wymienia się:

- krwawienie,
- ropień,
- zapalenie lub przetokę dróg żółciowych,
- nawrót błonicy – po zabiegach nieresekcyjnych [4].



RYCINA 3. Resekcja torbieli wątroby



RYCINA 4. Wycięta torbiele – preparat

Okołooperacyjna śmiertelność waha się w granicach 0,5–4% [9].

Wraz z leczeniem zabiegowym dodatkowo należy prowadzić farmakoterapię, aby zmniejszyć ryzyko nawrotu bąblowicy. Nie ma jednak jednoznacznych wytycznych odnośnie do czasu podawania albendazolu przed planowanym zbiegiem ani po nim [4,5,9]. W przypadku alweokokozji farmakoterapię utrzymuje się przez co najmniej 2 lata po operacji (w mniej zaawansowanych przypadkach) lub nawet do końca życia pacjenta (w przypadkach zaawansowanych) [13].

Procedura PAIR (*puncture-aspiration-injection-re-aspiration*) jest małoinwazyjną metodą wykonywaną pod kontrolą USG, stosowaną w przypadku torbieli wątroby, które ze względu na wielkość lub lokalizację nie kwalifikują się do resekcji. Składa się z czterech etapów:

- przeskórne nakłucie torbieli,
- aspiracja płynu z torbieli,
- wstrzykiwanie środka (np. 95% etanolu lub 20% NaCl) przez co najmniej 15 minut,
- ponowna aspiracja płynu [16].

Tę procedurę stosuje się w skojarzeniu z farmakoterapią. Obarczona jest potencjalnym ryzykiem wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego [4,5,9,15].

Zabieg przeszczepienia wątroby (*liver transplantation* – LT) wykonuje się w nieuleczalnych przypadkach, ale ograniczonych jedynie do wątroby (zakażenia *E. multilocularis*). Obecność pozawątrobowych ognisk pasożyta dyskwalifikuje chorego od zabiegu [9]. Obecnie odchodzi się od LT na rzecz dużych resekcji i operacji paliatywnych, często wieloetapowych. Agresywne postępowanie chirurgiczne, polegające na usunięciu jak największej masy pasożyta, zapewnia korzystne warunki do uzupełniającej farmakoterapii i wydłuża przeżycie w zaawansowanych przypadkach alweokokozji [11].

Podejście „obserwuj i czekaj” (*watch and wait*) może być rozwiązaniem w przypadku niepowikłanych torbieli (stadia CE4 i CE5), pod warunkiem, że zapewni się pacjentowi długoterminową kontrolę ultrasonograficzną [4,5,15]. Farmakoterapia jest wskazana w przypadku torbieli mniejszych niż 5 cm w wątrobie i płucach, u chorych ze zmianami w dwóch lub więcej narządach oraz u tych, u których nie można przeprowadzić operacji [4,15]. Jako lek z wyboru podaje się albendazol (przewlekłe w dawce dziennej 2×400 mg) [4,5]. Terapia przerywana nie jest zalecana [4]. Terapia albendazolem spowodowała wydłu-

żenie 10-letniego okresu przeżycia chorych o około 80%, jednak całkowite wyleczenie występuje tylko u 1/3 pacjentów [9].

W Polsce terapia zachowawcza jest utrudniona, ze względu na wysoki koszt zalecanych leków (ponad 1500 zł miesięcznie) i brak ich refundacji [5,11].

Rokowanie u nieleczonych pacjentów jest złe. Według danych z lat 1990–2011 w Polsce przypadki rozpoznanej bąblowicy pęcherzykowej zakończyły się zgonem 19% pacjentów, a ich średni wiek w chwili zgonu wynosił 54,1 roku. Średni czas przeżycia od diagnozy wyniósł natomiast 4,54 roku i wahał się od 2 miesięcy do 15 lat [11]. Leczenie radykalnie zmieniło średnią długość życia od momentu rozpoznania choroby z 3 lat w latach 70. XX wieku do 20 lat w 2005 roku [6].

MATERIAŁ WŁASNY

W Klinice Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej Szpitala Dzieciątka Jezus UCK WUM od 2019 roku z rozpoznaniem bąblowicy wątroby leczono 73 chorych – 52 kobiety i 21 mężczyzn w wieku od 22 do 84 lat. Najwięcej, bo 27 pacjentów, było w grupie wiekowej 50–65 lat. 61% mieszkło w gminach miejskich.

Średnio z każdym kolejnym rokiem przybywało po kilku nowych pacjentów, jednak w ostatnich dwóch latach odnotowano znaczny ich wzrost (53 osób). Kierowani do kliniki byli diagnozowani od kilku do kilkunastu miesięcy. Ostateczne rozpoznanie stawiano na podstawie czterofazowej tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego z kontrastem, ocenianych w I Zakładzie Radiologii Klinicznej WUM. Wykonywano również badania serologiczne. Pięć wyników badań serologicznych przeprowadzonych ambulatoryjnie było fałszywie ujemnych, dlatego decydujący był obraz w badaniach radiologicznych. W jednym przypadku wynik serologiczny dodatni w teście ELISA oraz teście potwierdzającym Western Blot był fałszywie dodatni. We wszystkich przypadkach w badaniu patomorfologicznym potwierdzono bąblowicę, w 1 przypadku *E. multilocularis*. Wykonano 9 badań molekularnych, które potwierdziły w 8 przypadkach szczep świński i w 1 przypadku – owczy.

W kwalifikacji do leczenia operacyjnego opierało się na wielkości i lokalizacji zmian torbielowatych (ryc. 1, 2) oraz na stanie klinicznym chorych. Spośród 73 pacjentów 30 zakwalifikowanych zostało do zabiegu operacyjnego. Od leczenia chirurgicznego odstępowano z powodu:

- rozległości zmian,
- niekorzystnej ich lokalizacji,
- zajęcia innych narządów niż wątroba,
- złego rokowania ze względu na choroby współistniejące.

Wykonano 25 resekcji wątroby wraz z torbielą/torbielami (ryc. 3, 4), 2 splenektomie oraz 3 zabiegów drenażowych (*deroofing*, PAIR). Wszyscy chorzy zakwalifikowani do leczenia chirurgicznego otrzymywali albendazol od 2 do 5 miesięcy przed zabiegiem. Po resekcjach torbieli farmakoterapia trwała od 2 do 4 tygodni, a po zabiegach drenażowych zdecydowanie dłużej – od kilku miesięcy do roku. Pozostali chorzy leczeni byli z zastosowaniem albendazolu.

Wszyscy operowani chorzy żyją. Powikłania pod postacią infekcji rany oraz przetoki żółciowej dotyczą zabiegów drenażowych. W jednym przypadku – po rozległej resekcji wątroby z wykonaniem hepatojejunostomii na pętli RouxY oraz resekcji jelita cienkiego u chorego z alweokokozą – powikłanie dotyczyło zbiornika żółci. Spowodowała je przetoka zespolenia wątrobowo-jelitowego. Zabiegi resekcji poszczególnych zmian w wątrobie u pacjentów poniżej 60. r.ż., nieobciążonych innymi chorobami, nie były obciążone komplikacjami. Dodatkowo odnotowano jeden przypadek torbieli bąblowca jednojamowego umiejscowionej w wątrobie u potencjalnego zmarłego dawcy narządów.

PODSUMOWANIE

Liczba przypadków bąblowicy w Polsce jest zaniżona. Diagnostyka ultrasonograficzna poszerzona o badanie serologiczne jest niewystarczająca. Niezbędne jest wykonanie w ośrodku referencyjnym czterofazowej tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego z kontrastem. Jedynym skutecznym leczeniem jest resekcja torbieli wraz z terapią albendazolem przed zabiegiem oraz po nim. W przypadkach, które nie kwalifikują się do leczenia resekcyjnego, warto rozważyć farmakoterapię i/lub zabiegi drenażowe – obciążone jednak ryzykiem wielu powikłań.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO

1. Flis M, Rataj B. Sytuacja epidemiologiczna alweolarnej echinokokozy w Polsce w ostatnim dziesięcioleciu na tle dynamiki lisów wolno żyjących - głównego źródła zoonozy. *Wiadomości Zootechniczne*, R. LVIII (2020), 1: 3–13.
2. Gołąb E, Czarkowski MP. Echinococcosis and cysticercosis in Poland in 2012. *Przegl Epidemiol* 2014; 68: 279-82, 379-81.
3. Echinococcosis. Annual Epidemiological Report for 2020. European Centre for Disease Prevention and Control. Echinococcosis. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2020. Stockholm: ECDC; 2022.
4. Govindasamy A, Raj Bhattarai P, John. Liver cystic echinococcosis: a parasitic review *Ther Adv Infect Dis*. 2023; 10: 20499361231171478.
5. Kulawiak N, Sulima M, Gesing M i wsp. Praktyczne aspekty diagnostyki i leczenia bąblowicy jednojamowej - obecny stan wiedzy. *Hepatologia* 2023, tom 23, 58-62.
6. Woolsey ID, Miller AL. Echinococcus granulosus sensu lato and Echinococcus multilocularis: A review. *Res Vet Sci* 2021; 135: 517-522.
7. Casulli A, Abela-Ridder B, Petrone D et al. Unveiling the incidences and trends of the neglected zoonosis cystic echinococcosis in Europe: a systematic review from the MEME project. *Lancet Infect Dis* 2023; 23: e95-e107.
8. Tamarozzi F, Legnardi M, Fittipaldo A et al. Epidemiological distribution of Echinococcus granulosus s.l. infection in human and domestic animal hosts in European Mediterranean and Balkan countries: A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis* 2020; 14: e0008519.
9. Nunnari G, Pinzone MR, Gruttadauria S et al. Hepatic echinococcosis: clinical and therapeutic aspects. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1448-1458.
10. Autier B, Gottstein B, Millon L et al. Alveolar echinococcosis in immunocompromised hosts. *Clin Microbiol Infect* 2023; 29: 593-599.
11. Nahorski WL, Knap JP, Pawłowski ZS et al. Human alveolar echinococcosis in Poland: 1990-2011. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; 7: e1986.
12. Gawor J. Alweolarna echinokokoza w Europie i Polsce – zagrożenia dla ludzi. Aktualny stan badań. *Przegl Epidemiol* 2016; 70: 281-288.
13. Gawor J. Potencjalne Czynniki Ryzyka Zachorowania Na Alweolarną Echinokokozę Dla Ludzi W Polsce. *Przegl Epidemiol* 2011; 65: 465-470.
14. Jańczak D, Skibiński F, Borkowski A et al. First cases of alveolar echinococcosis in dogs in Poland. *Ann Agric Environ Med* 2023; 30: 561-565.
15. Almulhim AM, John S. Echinococcus Granulosus. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
16. Fadel SA, Asmar K, Faraj W et al. Clinical review of liver hydatid disease and its unusual presentations in developing countries. *Abdom Radiol* 2019; 44: 1331–1339.
17. Wen H, Vuitton L, Tuxun T et al. Echinococcosis: advances in the 21st century. *Clin Microbiol Rev* 2019; 32: 1–39.
18. Dybicz M, Borkowski PK, Jonas M et al. First Report of Echinococcus orteppi in Human Cases of Cystic Echinococcosis in Poland. *Biomed Res Int* 2019; 2019: 2474839.

►► cd. ze s. 32

Zakażenia wirusami zapalenia wątroby typu B i C a mikrobiom jelitowy

38. Barathan M, Mohamed R, Vadivelu J. Peripheral loss of CD8(+) CD161(++) TCRVα7-2(+) mucosal-associated invariant T cells in chronic hepatitis C virus-infected patients. *Eur J Clin Invest* 2016; 46: 170-180.
39. Heidrich B, Vital M, Plumeier I. et al. Intestinal microbiota in patients with chronic hepatitis C with and without cirrhosis compared with healthy controls. *Liver Int* 2018; 38: 50-58.
40. Inoue T, Nakayama J, Moriya K. et al. Gut dysbiosis associated with hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis*. 2018; 67: 869-877.
41. Sultan S, El-Mowafy M, Elgaml A. et al. Alterations of the treatment-naïve gut microbiome in newly diagnosed hepatitis C virus infection. *ACS Infect Dis* 2021; 7: 1059-1068.
42. Hsu YC, Chen CC, Lee WH. et al. Compositions of gut microbiota before and shortly after hepatitis C viral eradication by direct antiviral agents. *Sci Rep* 2022; 12: 5481.
43. Pinchera B, Scotto R, Zappulo E. et al. Impact of oral antiviral therapy against HCV on gut microbiota. A prospective study. *New Microbiol* 2023; 46: 196-201.
44. Honda T, Ishigami M, Yamamoto K. et al. Changes in the gut microbiota after hepatitis C virus eradication. *Sci Rep* 2021; 11: 23568.
45. Bajaj JS, Sterling RK, Betrapally NS. et al. HCV eradication does not impact gut dysbiosis or systemic inflammation in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44:638-643.
46. Ponziani FR, Putignani L, Paroni Sterbini F. et al. Influence of hepatitis C virus eradication with direct-acting antivirals on the gut microbiota in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 48: 1301-1311.
47. Wellhöner F, Döschner N, Woelfl F. et al. Eradication of chronic HCV infection: improvement of dysbiosis only in patients without liver cirrhosis. *Hepatology* 2021; 74: 72-82.
48. Chuaypen N, Jinato T, Avihingsanon A. et al. Long-term benefit of DAAs on gut dysbiosis and microbial translocation in HCV-infected patients with and without HIV coinfection. *Sci Rep* 2023; 13: 14413.
49. El-Mowafy M, Elgaml A, El-Mesery M. et al. Changes of gut-microbiota-liver axis in hepatitis C virus infection. *Biology (Basel)* 2021; 10: 55.
50. Marascio N, De Caro C, Quirino A. et al. The role of the microbiota gut-liver axis during HCV chronic infection: A schematic overview. *J Clin Med* 2022; 11: 5936.
51. Pinchera B, Moriello NS, Buonomo AR. et al. Microbiota and hepatitis C virus in the era of direct-acting antiviral agents. *Microb Pathog* 2023; 175: 105968.



PRZEWLEKŁE CHOROBY I MARSKOŚĆ WĄTROBY

Autoimmunizacyjne zapalenie wątroby u kobiety ciężarnej

Autoimmune hepatitis in pregnancy

Dorota Dybowska

Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Wydział Lekarski
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w ToruniuADRES DO KORESPONDENCJI: dr n. med. Dorota Dybowska, e-mail: d.dybowska@wsoz.pl

STRESZCZENIE

Autoimmunizacyjne zapalenie wątroby (*autoimmune hepatitis* – AIH) jest przewlekłą chorobą, która występuje u osób w każdym wieku, jednak częściej u kobiet, w tym kobiet w wieku rozrodczym. Na związane z tą chorobą zmniejszenie płodności ma wpływ brak lub nieefektywność stosowanego leczenia. Stan ten ulega poprawie w przypadku dobrej kontroli choroby. Opieka powinna być prowadzona przez doświadczony, wielospecjalistyczny zespół już od okresu planowania ciąży, w czasie jej przebiegu i po porodzie. Konieczne jest uzyskanie remisji choroby wątroby na rok przed poczęciem. Leczenie nie powinno być przerywane. W terapii stosuje się prednizo(lo)n lub doustnie podawany budesonid i azatioprynę. Mykofenolan jest przeciwwskazany i powinno się go odstawić przynajmniej na 6 tygodni przed poczęciem. W czasie ciąży rzadko dochodzi do zaostrzenia AIH, co jest związane ze stanem immunotolerancji, który ustępuje po porodzie. W ciągu pierwszych 6 miesięcy po urodzeniu dziecka zwiększeniu może ulec aktywność aminotransferaz i stężenie IgG. Częściej niż w ogólnej populacji, i u pacjentek z przewlekłymi chorobami wątroby innymi niż AIH, dochodzi do rozwoju cukrzycy ciążowych i stanów nadciśnieniowych w okresie ciąży (nadciśnienie ciążowe, rzucawka, stan przedrzucawkowy, zespół HELLP). Innymi powikłaniami występującymi częściej u ciężarnych pacjentek z AIH są porody przedwczesne, hipotrofia płodu oraz poronienia. U ciężarnych z marskością wątroby zwiększone jest ryzyko krwawienia z żyłaków przełyku. Z tego względu należy przeprowadzić endoskopowe badanie przesiewowe w ciągu roku przed planowaną ciążą lub (jeśli nie było to możliwe) na początku drugiego trymestru ciąży. W profilaktyce krwawienia z żyłaków stosuje się nieselektywne beta-blokery i opaskowanie.

SŁOWA KLUCZOWE: autoimmunizacyjne zapalenie wątroby, ciąża, azatiopryna, żyłaki przełyku

ABSTRACT

Autoimmune hepatitis (AIH) is a chronic disease affecting people of all ages with a female predominance, including women of reproductive age. The reduction in fertility in this group of patients is caused by the lack or ineffectiveness of the treatment. This condition improves when the disease is well controlled. Care should be provided by an experienced, multidisciplinary team from the period of pregnancy planning till the postpartum period. It is necessary to achieve remission of liver disease one year before conception. Treatment should not be interrupted. The therapy includes prednisone or oral budesonide and azathioprine. Mycophenolate is contraindicated and should be discontinued at least 6 weeks before conception. AIH is rarely exacerbated during pregnancy, which is related to a state of immunotolerance. During the first 6 months after delivery, an increase in transaminase activity and a rise in IgG levels may occur. Gestational diabetes and hypertensive conditions during pregnancy are more common than in the general population and in patients with chronic liver diseases other than AIH. Other complications that occur more frequently in pregnant patients with AIH include premature birth, fetal hypotrophy and miscarriage. There is an increased risk of bleeding from esophageal varices in patients with liver cirrhosis during pregnancy. In these patients, endoscopic screening should be performed within a year before planned conception, or if this was not possible, at the beginning of the second trimester of pregnancy. Non-selective beta blockers and endoscopic band ligation are used to prevent variceal bleeding.

KEY WORDS: autoimmune hepatitis, pregnancy, azathioprine, esophageal varices

WPROWADZENIE

Autoimmunizacyjne zapalenie wątroby (*autoimmune hepatitis* – AIH) to przewlekła choroba o niejasnej etiologii. Ma wiele postaci klinicznych: od przewlekłego, bezobjawowego zapalenia wątroby (w 50% przypadków) do ostrej piorunującej niewydolności wątroby (u 30% pacjentów). Postępujące zapalenie i martwica hepatocytów mogą prowadzić do marskości wątroby [1-3]. Autoimmunizacyjne zapalenie wątroby charakteryzuje się:

- hipergammaglobulinemią,
- obecnością krążących autoprzeciwciał,
- związkiem z ludzkimi antygenami zgodności tkanekowej HLA DR3 lub DR4,
- *interface hepatitis* z naciekami limfocytarno-plazmocytozowymi w wątrobie,
- zazwyczaj dobrą odpowiedzią na leczenie immunosupresyjne [4-9].

Częstość występowania tej choroby w Europie waha się w zakresie 16–18 na 100 000 osób w wieku od niemowlęcego do starszego. Zdecydowanie częściej dotyczy płci żeńskiej – w stosunku 4:1 – w tym pacjentek w wieku reprodukcyjnym [3,10-12]. Pierwsze doniesienia dotyczące ciąży u kobiet z AIH pojawiały się już w latach 70. XX wieku [13]. Wcześniej koncepcja była rzadsza w związku z zaburzeniami miesiączkowania i nieznanym profilem bezpieczeństwa leków immunosupresyjnych stosowanych w leczeniu AIH [14].

Zmniejszona płodność wiąże się z nieefektywnym leczeniem lub jego brakiem. Stan ten ulega poprawie w przypadku dobrej kontroli choroby podstawowej [15]. Ciężce pacjentek z AIH są coraz częstsze w związku z postępem wiedzy, współpracą między hepatologiem i położnikiem, zwiększoną świadomością kobiet dotyczącą konieczności uzyskania porady w okresie przedkoncepcyjnym oraz licznymi doniesieniami na temat bezpieczeństwa stosowanych leków immunosupresyjnych. Opieka prowadzona przez doświadczony, wielospecjalistyczny zespół powinna obejmować okres od planowania ciąży do okresu poporodowego. W tym czasie stoi się przed kilkoma wyzwaniami związanymi z:

- ciężkością choroby,
- wcześniej istniejącymi zaburzeniami,
- obecnością innych chorób współistniejących, zwłaszcza marskości wątroby i/lub nadciśnienia wrotnego,
- innymi chorobami z autoagresji i ryzykiem dla płodu związanym z przyjmowanymi lekami [13].

POWIKŁANIA DOTYCZĄCE Kobiet

Częstość powikłań u kobiety z AIH w trakcie ciąży lub w ciągu 12 miesięcy od porodu wynosi 38% [15,16].

Zaostrzenie

Autoimmunizacyjne zapalenie wątroby rzadko rozpoznaje się po raz pierwszy w czasie ciąży, gdyż w tym okresie u pacjentek można zaobserwować poprawę lub nawet samoistne remisje. Pogorszenia występują u około 20% chorych. Natomiast, podobnie jak w przypadku innych chorób z autoagresji, AIH dwukrotnie częściej ulega zaostrzeniu po porodzie, co czasem może prowadzić do pilnego przeszczepienia wątroby [2,15-22]. Największe ryzyko pogorszenia aktywności aminotransferazy alaninowej (*alanine aminotransferase* – ALT) przypada zwykle na okres pierwszych 3–6 miesięcy po zakończeniu ciąży. Uważa się, że dotyczy to od 13% do 55% przypadków (mediana: 27%) [16,19,21,23,24]. Czynniki ryzyka zaostrzenia obejmują brak terapii immunosupresyjnej i krótszy niż 1 rok czas remisji przed poczęciem [15,24]. Istnieją również doniesienia informujące o pojawieniu się AIH *de novo* w okresie poporodowym [18,25]. Zaostrzenie autoimmunizacyjnego zapalenia wątroby podczas ciąży wiąże się z wysokim odsetkiem powikłań dotyczących zarówno płodów jak i matek [17,26]. Definiuje się je jako podwyższony poziom immunoglobuliny G z jednoczesnym dwukrotnym zwiększeniem aktywności aminotransferaz w surowicy powyżej normy [27].

Obecnie uważa się, że remisja w czasie ciąży jest spowodowana zmianami hormonalnymi (progesteron, estrogen), które wpływają na przejście z dominacji Th1 na Th2 oraz na zwiększenie liczby limfocytów T regulatorowych. To prowadzi do pojawienia się stanu płodowo-matczynej tolerancji immunologicznej. Po zakończeniu ciąży mechanizmy te zanikają, co skutkuje obserwowanym po porodzie nasileniem objawów [28-32].

Minimalna modyfikacja immunosupresji w trakcie ciąży zmniejsza ryzyko zaostrzenia choroby zarówno w trakcie jej trwania jak i po porodzie. Jeśli w czasie ciąży zmniejszono dawki leków, zapobiegawczo należy je zwiększyć do dawek sprzed poczęcia [33]. Podczas porodu przeprowadza się ocenę aktywności enzymów wątrobowych i stężenia immunoglobuliny G (IgG) u matki, a następnie przez kolejnych 6 miesięcy powtarza się te badania co 2–4 tygodnie. Po tym czasie

można powrócić do normalnego monitorowania stanu chorej, w zależności od aktywności choroby [17,33].

Postępowanie w przypadku nowo zdiagnozowanego AIH w czasie ciąży jest podobne do tego, jakie stosuje się w pozostałych przypadkach. W ramach indukcji terapii podaje się predniz(ol)on w dużej dawce [34,35].

Cukrzyca ciężarnych i powikłania nadciśnieniowe ciężarnych

Autoimmunizacyjne zapalenie wątroby jest powiązane zarówno z cukrzycą ciężarnych (*gestational diabetes mellitus* – GDM) jak i stanami nadciśnieniowymi związanymi z ciążą (nadciśnienie ciążowe, rzucawka, stan przedrzucawkowy i zespół HELLP). W szwedzkim badaniu stwierdzono, że u pacjentek z AIH częstość występowania GDM wynosi 4,7% w porównaniu z 1,1% u ciężarnych, które nie chorowały na AIH [11]. Ta różnica była również widoczna u pacjentek z AIH niepoddawanych immunosupresji (6,1% AIH vs. 1,1% *non-AIH*), co sugeruje, że ryzyka cukrzycy nie można wyjaśnić wyłącznie terapią kortykosteroidami.

W kolejnym badaniu, obejmującym 18 595 345 ciąż, GDM wystąpiła u 17% pacjentek z AIH w porównaniu odpowiednio do 9% i 7% ciąż u kobiet z i bez przewlekłych chorób wątroby (PCW). W analizie tej wykazano również częstsze pojawianie się powikłań nadciśnieniowych u kobiet ciężarnych z PCW (9% vs. 4%) [36]. Kolejne szwedzkie badanie wykazało 3,65-krotne zwiększenie ryzyka rozwoju stanu przedrzucawkowego u kobiet z AIH [37]. Uważa się więc, że ciężarne chorujące na AIH powinny być ściśle monitorowane i badane pod kątem wystąpienia cukrzycy i powikłań związanych z nadciśnieniem tętniczym.

POWIKŁANIA DOTYCZĄCE PŁODÓW

U kobiet z AIH częściej dochodzi do porodu przedwczesnego, hipotrofii płodu oraz poronienia. Utratę płodów stwierdza się aż u 29% pacjentek, chociaż niektóre doniesienia uwzględniają w analizach wczesne poronienia i terminację ciąży [16,19,21].

Poród przedwczesny

Porody przedwczesne dotyczą 6–20% ciąż pacjentek z AIH [6,15,16,19,38,39]. Stwierdzono statystycznie

większą częstość ich występowania w porównaniu do kobiet bez PCW (9% vs. 5%). Nie wykazano tej różnicy w stosunku do ciąż u kobiet z przewlekłymi chorobami wątroby o innej etiologii (9% AIH vs. 7% PCW). Wreszcie, jednoośrodkowe badanie retrospektywne wykazało zwiększone ryzyko przedwczesnego porodu u pacjentek z AIH typu 2 w porównaniu z pacjentkami z AIH typu 1 (67% vs. 19%) [11,40].

Hipotrofia płodu

Doniesienia dotyczące hipotrofii płodu nie są jednoznaczne. Szwedzcy autorzy wykazali, że związek pomiędzy niską masą urodzeniową a AIH u matki zmniejszył się, gdy badanie ograniczono do porodów o czasie [37]. Nie stwierdzono również związku pomiędzy AIH a płodem za małym w stosunku do wieku ciążowego (*small for gestational age* – SGA). Z kolei duńskie badanie wskazało trzykrotnie większe ryzyko wystąpienia SGA u kobiet z AIH w porównaniu do grupy pacjentek, które nie chorowały na autoimmunizacyjne zapalenie wątroby (2,9% vs. 0,6%) [41]. Natomiast w amerykańskim populacyjnym badaniu nie wykazano widocznej różnicy pod względem częstości występowania ograniczeń wzrostu płodu [36].

Utrata remisji biochemicznej w czasie ciąży wiąże się ze zwiększonym ryzykiem przyjęcia dziecka na oddział noworodkowy. Ani badania populacyjne, ani jednoośrodkowe nie potwierdziły zwiększenia częstości ryzyka wrodzonych wad rozwojowych, śmiertelności noworodków i urodzeń martwych w istotnym stopniu. Te zmiany nie zależały od obecności lub braku immunosupresji [3,15,23,36,42,43].

MARSKOŚĆ WĄTROBY

Bez wątpienia pacjentki z rozpoznaną marskością wątroby są narażone na większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych zarówno w czasie ciąży, jak i w pierwszym roku po jej zakończeniu. Koncepcja w tej grupie chorych jest rzadsza wtórnie do zaburzeń metabolicznych i endokrynologicznych. W brytyjskiej analizie wskazano, że marskość wątroby u matki przed poczęciem była związana ze statystycznie niższym wskaźnikiem urodzeń żywych i wyższym odsetkiem porodów przedwczesnych niż u kobiet bez marskości.

U ciężarnych z marskością wątroby istnieje ryzyko pogorszenia funkcji tego narządu, co może prowadzić

do rozwoju wodobrzusza, krwotoku z żyłaków przełyku i encefalopatii. Śmiertelność kobiet w ciąży, które cierpią na marskość wątroby, wynosi 1,6%, a wskaźniki dekompensacji 10%. Kobiety z zaawansowaną chorobą wątroby powinny być informowane o zwiększonym ryzyku powikłań [15].

W ocenie ryzyka dekompensacji w czasie ciąży można wykorzystać skalę Model of End-Stage Liver Disease (MELD). Jeśli wynik u pacjentki jest wyższy niż 10, to bardziej prawdopodobne są takie powikłania jak krwawienie z żyłaków przełyku, wodobrzusze lub encefalopatia; wyższa jest także śmiertelność [44].

Postępujące zwiększenie objętości krwi, zmiany dotyczące warunków anatomicznych w jamie brzusznej związane z rosnącą macicą i uciskiem na żyłę główną dolną mogą prowadzić do narastania ryzyka pojawienia się i krwawienia z żyłaków przełyku [45,46]. Powikłania krwotoczne związane z obecnością żyłaków dotyczą 20–25% pacjentek z marskością wątroby [46]. Występują przede wszystkim w drugim trymestrze ciąży i w czasie porodu, głównie podczas powtarzanej próby Valsalvy [2,17,34]. Zwiększają śmiertelność matek do 18–20% [47,48].

Badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego należy wykonać w ciągu roku przed poczęciem lub, jeśli tego nie zrobiono, na początku drugiego trymestru ciąży [34]. Profilaktyka krwawienia przy występowaniu średnich i dużych żyłaków przełyku może polegać na ich opaskowaniu lub zastosowaniu nieselektywnych beta-blokerów (*non-selective beta-blockers* – NSBB). W przypadku małych żyłaków – biorąc pod uwagę zmiany hemodynamiczne w zaawansowanej ciąży, które potencjalnie mogą mieć wpływ na ich powiększenie i na ryzyko krwawienia – należy rozważyć podanie NSBB [33,49].

LEKI STOSOWANE W TERAPII AIH U CIĘŻARNYCH

Konsultację hepatologiczną u pacjentki z AIH warto przeprowadzić jeszcze w okresie planowania ciąży. Pozwala to zoptymalizować zestaw leków immunosupresyjnych i ich dawki w celu osiągnięcia stabilnej remisji, a w przypadku marskości wątroby – odpowiednio ocenić żyłaki przełyku i podjąć właściwe leczenie. Jeśli w czasie ciąży dojdzie do pierwszego rzutu AIH, należy go leczyć klasycznymi schematami (predniz(ol)on, budezonid i tiopuryna). Terapię immunosupresyjną stosowaną przed poczęciem, z wyjątkiem mykofenolanu mofetylu (MMF), kontynuuje się, ponieważ ta-

kie leczenie wiąże się z lepszymi wynikami dla matki i płodu i nie wpływa na częstość martwych urodzeń lub wad wrodzonych [49,50].

Aktualne zalecenia Europejskiego Stowarzyszenia Badań Wątroby (European Association for the Study of the Liver – EASL) obejmują podawanie predniz(ol)onu w dawce początkowej 0,5–1 mg/kg mc./dobę. [35]. W przypadku cięższych chorób, np. w kontekście ostrej niewydolności wątroby lub ostrego AIH o ciężkim przebiegu, można stosować dożylnie podawane kortykosteroidy równolegle z przygotowaniem pacjentki do przeszczepienia wątroby. W przeszłości sugerowano, że terapia glikokortykosteroidami zwiększa ryzyko rozszczepów jamy ustnej i twarzy oraz przedwczesnego porodu, stanu przedrzucawkowego i niskiej masy urodzeniowej. Najnowsze badania tego nie potwierdzają [51]. Mniej danych jest na temat doustnego stosowania budezonidu (6–9 mg/d). Może być on rozważany jako terapia indukcyjna w przypadku pierwszego rzutu AIH u kobiet bez marskości wątroby, nadciśnienia wrotnego lub zaawansowanej choroby. Jego zaletą jest potencjalnie lepsza tolerancja [33,52]. Standardowe leczenie powinno również obejmować podawanie azatiopryny (AZA). Pozwala to na podtrzymanie efektu immunosupresyjnego przy zmniejszaniu dawek glikokortykosteroidów. Włączenie AZA rozpoczyna się zazwyczaj 2 tygodnie po terapii indukcyjnej predniz(ol)onem lub gdy stężenie bilirubiny w surowicy będzie mniejsze niż 6 mg/dl (100 µmol/l). Początkowa dawka powinna wynosić 50 mg/dobę, następnie zwiększa się ją w zależności od toksyczności i reakcji, aż do dawki podtrzymującej 1–2 mg/kg mc. [34,35,49].

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków uznaje azatioprynę za lek kategorii D. Wywołuje ona wady wrodzone u myszy [53], jednak nie potwierdzono jej teratogenności u ludzi [16,19,41], stąd uważa się, że może być stosowana w ciąży. Przeciwwskazany jest natomiast mykofenolan, którego stosowanie obarczone jest wysokim ryzykiem wad wrodzonych u płodu i poronieniem. Terapię tym lekiem należy zakończyć przynajmniej 6 tygodni przed poczęciem [33].

KARMIENIE PIERSIĄ

Azatiopryna

Chociaż małe ilości azatiopryny są wykrywalne w mleku matek, a niski poziom nukleotydu 6-tioguaniny (6-TGN) wykryto u noworodków, AZA uważana jest

za lek bezpieczny w czasie karmienia piersią [54-56]. W jednym z badań wykazano, że w mleku matki szczyt stężenia 6-merkaptopuryny w zakresie od 2 do 50 µg/l przypada na pierwsze 4 godziny po przyjęciu AZA. Natomiast szacunkowa maksymalna ekspozycja na lek u niemowlęcia wynosi mniej niż 1% dawki stosowanej przez matkę [55]. Ryzyko supresji szpiku kostnego, infekcji i nowotworzenia u eksponowanych dzieci pozostaje trudne do oszacowania ze względu na brak długoterminowej oceny [55]. Większość towarzystw naukowych zaleca kontynuowanie stosowania azatiopryny podczas karmienia piersią [17].

Glikokortykosteroidy

Karmienie piersią jest również bezpieczne w trakcie stosowania prednizonu. Nie ma natomiast danych na temat budezonidu [17].

Mykofenolan mofetylu

W mleku matek karmiących wykrywane są niewielkie ilości MMF. Lek jest przeciwwskazany w okresie laktacji [33,57].

PODSUMOWANIE

W zakresie opieki nad ciężarnymi chorymi na AIH należy uwzględnić następujące wskazówki dotyczące planowania ciąży, leczenia i kontroli po porodzie:

- 1) Porada hepatologiczna i ginekologiczna w okresie planowania ciąży:
 - ustabilizowanie choroby (remisja) przynajmniej rok przed poczęciem,
 - korekta leczenia (wykluczenie mykofenolanu i ustalenie stabilnego dawkowania leków immunosupresyjnych),
 - poradnictwo prenatalne w zakresie istotnego wpływu aktywnego AIH na ciążę i ryzyka wystąpienia zaostrzeń choroby w trakcie i po porodzie,
 - u pacjentek z marskością wątroby ocena endoskopowa żylaków przełyku w ciągu roku przed poczęciem i ich leczenie w ramach profilaktyki krwawienia (NSBB, opaskowanie),
 - kontynuacja leczenia immunosupresyjnego (prednizo(lo)n i/lub budezonid, azatiopryna)

przez cały okres ciąży. Leczenie indukcyjne w razie wystąpienia zaostrzeń.

- 2) Kontrolę endoskopową żylaków przełyku u pacjentek z zaawansowaną chorobą wątroby wykonuje się na początku drugiego trymestru, o ile nie dokonano jej w ciągu roku przed poczęciem. Wdrożenie odpowiedniego leczenia (NSBB, opaskowanie).
- 3) Poinformowanie kobiet chorych na AIH o zwiększonym ryzyku występowania cukrzycy ciężarnych i powikłań związanych z nadciśnieniem oraz przedwczesnego porodu i zahamowania rozwoju płodu. Każda pacjentka powinna być poddana ścisłemu nadzorowi położniczemu z badaniami przesiewowymi, aby przewidzieć i ograniczyć ryzyka.
- 4) Decyzja dotycząca sposobu rozwiązania ciąży należy do ginekologa (w tej grupie pacjentek obserwuje się większy odsetek cięć cesarskich).
- 5) Kontrola ALT i AST oraz stężenia IgG w okresie porodu, a następnie co 2–4 tygodnie przez pierwszych 6 miesięcy po urodzeniu dziecka. Leczenie indukcyjne w razie wystąpienia zaostrzeń.
- 6) Przedyskutowanie z kobietą kwestii karmienia piersią w kontekście leczenia immunosupresyjnego.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorka nie zgłasza konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Uribe M, Chavez-Tapia NC, Mendez-Sanchez N. Pregnancy and autoimmune hepatitis: Symposium on liver & pregnancy, *Ann Hepatol* 2006; 5: 87-189.
2. Buchel E, Van Steenberghe W, Nevens F et al. Improvement of autoimmune hepatitis during pregnancy followed by flare-up after delivery. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 3160-3165.
3. Grønbaek L, Vilstrup H, Jepsen P. Autoimmune hepatitis in Denmark: incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study. *J Hepatol* 2014; 60: 612-617.
4. Boberg KM, Aadland E, Jahnsen J et al. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 99-103.
5. Feld JJ, Heathcote EJ. Epidemiology of autoimmune liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 1118-1128.
6. Werner M, Prytz H, Ohlsson B et al. Epidemiology and the initial presentation of autoimmune hepatitis in Sweden: a nationwide study. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 1232-1240.
7. Ngu JH, Bechly K, Chapman BA et al. Population-based epidemiology study of autoimmune hepatitis: a disease of older women? *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 1681-1686.

8. Delgado J-S, Vodonos A, Malnick S et al. Autoimmune hepatitis in southern Israel: a 15-year multicenter study. *J Dig Dis* 2013; 14: 611–618.
9. van Gerven NMF, Verwer BJ, Witte BI et al. Epidemiology and clinical characteristics of autoimmune hepatitis in the Netherlands. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 1245–1254.
10. Heneghan MA, Yeoman AD, Verma S et al. Autoimmune hepatitis. *Lancet* 2013; 382: 1433–1444.
11. Stokkeland K, Ludvigsson JF, Hultcrantz R et al. Increased risk of preterm birth in women with autoimmune hepatitis - a nationwide cohort study. *Liver Int* 2016; 36: 76–83.
12. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010; 51: 2193–2213.
13. Braga A, Vasconcelos C, Braga J. Autoimmune hepatitis and pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2020; 68: 23–31.
14. Mistilis SP. Liver disease in pregnancy, with particular emphasis on the cholestatic syndromes. *Australas Ann Med* 1968; 17: 248–60.
15. Westbrook RH, Yeoman AD, Kriese S et al. Outcomes of pregnancy in women with autoimmune hepatitis. *J Autoimmun* 2012; 38: J239–J244.
16. Schramm C, Herkel J, Beuers U et al. Pregnancy in autoimmune hepatitis: outcome and risk factors. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 556–560.
17. Peters MG. Management of autoimmune hepatitis in pregnant women. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2017; 13: 504–506.
18. Samuel D, Riordan S, Strasser S et al. Severe autoimmune hepatitis first presenting in the early post partum period. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 622–624.
19. Heneghan MA, Norris SM, O'Grady JG et al. Management and outcome of pregnancy in autoimmune hepatitis. *Gut* 2001; 48: 97–102.
20. Muratori P, Loffreda S, Muratori L et al. Spontaneous remission of autoimmune hepatitis during pregnancy. *Dig Liver Dis* 2002; 34: 608–609.
21. Terrabuio DR, Abrantes-Lemos CP, Carrilho FJ et al. Follow-up of pregnant women with autoimmune hepatitis: the disease behavior along with maternal and fetal outcomes. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 350–356.
22. Colle I, Hautekeete M. Remission of autoimmune hepatitis during pregnancy: a report of two cases. *Liver* 1999; 19: 55–57.
23. Werner M, Bjornsson E, Prytz H et al. Autoimmune hepatitis among fertile women: strategies during pregnancy and breastfeeding? *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 986–991.
24. Llovet LP, Horta D, Eliz MG et al. Presentation and outcomes of pregnancy in patients with autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 2819–2821.
25. Izumi Y, Kaneko A, Oku K et al. Development of liver dysfunction after delivery is possibly due to postpartum autoimmune hepatitis: a report of three cases. *J Intern Med* 2002; 252: 361–367.
26. Candia L, Marquez J, Espinoza LR. Autoimmune hepatitis and pregnancy: a rheumatologist's dilemma. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35: 49–56.
27. Gleeson D, Heneghan MA, British Society of Gastroenterology. British society of gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut* 2011; 60: 1611–1629.
28. Somerset DA, Zheng Y, Kilby MD et al. Normal human pregnancy is associated with an elevation in the immune suppressive CD25+ CD4+ regulatory T-cell subset. *Immunology* 2004; 112: 38–43.
29. Aluvihare V.R., Kallikourdis M., Betz A.G. Regulatory t cells mediate maternal tolerance to the fetus. *Nat Immunol* 2004; 5: 266–271.
30. Aluvihare V.R., Betz AG. Kallikourdis M. Tolerance, suppression and the fetal allograft. *J Mol Med (Berl)* 2005; 83: 88–96.
31. Wegmann T.G., Lin H., Guilbert L. et al. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunol Today* 1993; 14: 353–356.
32. Wilder R.L. Hormones, pregnancy and autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 1: 45–50.
33. Sarkar M, Brady CW, Fleckenstein J et al. Reproductive Health and Liver Disease: Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2021; 73: 318–365.
34. Mack CL, Adams D, Assis DN et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2020; 72: 671–722.
35. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2015; 63: 971–1004. doi: 10.1016/j.jhep.2015.06.030. Epub 2015 Sep 1. Erratum in: *J Hepatol* 2015; 63: 1543–1544.
36. Wang CW, Grab J, Tana MM et al. Outcomes of pregnancy in autoimmune hepatitis: a population-based study. *Hepatology* 2022; 75: 5–12.
37. Sharma R, Simon TG, Stephansson O et al. Pregnancy outcomes in women with autoimmune hepatitis – a nationwide population-based cohort study with histopathology. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023; 21: 103–114.
38. Danielsson Borssén Å, Wallerstedt S, Nyhlin N et al. Pregnancy and childbirth in women with autoimmune hepatitis is safe, even in compensated cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51: 479–485.
39. Nomuras RM, Kleine RT, Igai AM et al. Clinical and obstetrical management of pregnant women with autoimmune hepatitis complicated by moderate or severe thrombocytopenia. *Rev Assoc Med. Bras (1992)* 2013; 59: 2 8–34
40. Olsen K, Hodson J, Ronca V et al. Type 2 autoimmune hepatitis and nonadherence to medication correlate with premature birth and risk of postpartum flare. *Hepatol Commun* 2021; 5: 1252–1264.
41. Gronbaek L, Vilstrup H, Jepsen P. Pregnancy and birth outcomes in a Danish nationwide cohort of women with autoimmune hepatitis and matched population controls. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 48: 655–663.
42. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48: 169–176.
43. Ludvigsson JF, Marschall HU, Hagström H et al. Pregnancy outcome in women undergoing liver biopsy during pregnancy: a nationwide population-based cohort study. *Hepatology* 2018; 68: 625–633
44. Westbrook RH, Yeoman AD, O'Grady JG et al. Model for end-stage liver disease score predicts outcome in cirrhotic patients during pregnancy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 694–699.

► cd. na s. 70



PRZEWLEKŁE CHOROBY I MARSKOŚĆ WĄTROBY

Zaburzenia poznawcze w alkoholowej chorobie wątroby

Cognitive impairment in individuals with alcoholic liver disease

Maciej A. Miarka, Magdalena Grusiecka-Stańczyk

Klinika Hepatologii, Transplantologii i Chorób
Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet MedycznyADRES DO KORESPONDENCJI: dr n. med. Maciej A. Miarka, e-mail: maciej.miarka@uckwum.pl

STRESZCZENIE

Alkohol jest najczęściej nadużywaną substancją stymulującą na świecie. Jego nadmierne spożycie może prowadzić do rozwoju alkoholowej choroby wątroby (*alcoholic liver disease* – ALD), a ostatecznie alkoholowej marskości wątroby, która – w przypadku niewydolności tego narządu – może stanowić wskazanie do przeszczepienia. Picie alkoholu zwiększa ryzyko zaburzeń poznawczych, choroby Alzheimera i demencji, zwłaszcza otępienia naczyniowego. ALD wiąże się z zaburzeniami funkcji poznawczych, które mogą mieć zakres od łagodnego do ciężkiego i mogą wpływać na różne funkcje, takie jak pamięć, uwaga, funkcje wykonawcze i umiejętności wzrokowo-przestrzenne. Zaburzenia poznawcze w ALD są złożone i wieloczynnikowe, obejmują bezpośredni, jak i pośredni wpływ alkoholu i jego metabolitów na mózg. Mechanizm uszkodzenia mózgu przez alkohol jest wieloczynnikowy, a jego wpływ na zaburzenia poznawcze związany jest z hiperamonemią, neurozapaleniem, zaburzeniami metabolizmu energetycznego i neuroprzekazników oraz czynnikami wątrobowymi. Najpoważniejszą postacią zaburzeń poznawczych w marskości wątroby jest encefalopatia wątrobowa (*hepatic encephalopathy* – HE), która charakteryzuje się zmienionym stanem psychicznym, dysfunkcją psychomotoryczną i objawami neuropsychiatrycznymi. Jednakże zaburzenia funkcji poznawczych u pacjentów z marskością wątroby w przebiegu ALD mogą występować niezależnie od HE, mogą mieć inny mechanizm i różną odwracalność. Diagnostyka zaburzeń poznawczych opiera się na badaniach obrazowych oraz testach psychologicznych. Zaburzenia poznawcze mogą utrudniać przestrzeganie zaleceń lekarskich, zwiększać ryzyko powikłań i zakażeń, pogarszać jakość życia i funkcjonowanie psychospołeczne chorego.

SŁOWA KLUCZOWE: zaburzenie związane z użyciem alkoholu, alkoholowa choroba wątroby, encefalopatia wątrobowa, łagodne zaburzenia poznawcze, przeszczepienie wątroby

ABSTRACT

The most frequently abused substance in the world is the alcohol. Excessive alcohol consumption can lead to the development of alcoholic liver disease (ALD) and alcoholic cirrhosis, if complicated with liver failure can be the indication for liver transplantation treatment. Drinking alcohol is associated with an increased risk of cognitive impairment, Alzheimer's disease and dementia, vascular dementia especially. ALD is associated with cognitive impairment that can range from mild to severe and may affect various functions such as memory, attention, executive functions and visuospatial skills. Cognitive disorders in ALD are complex and multifactorial, including direct and indirect effects of alcohol and its metabolites on the brain. The mechanism of brain damage caused by alcohol is multifactorial, and its impact on cognitive disorders is related to hyperammonaemia, neuroinflammation, disorders of energy metabolism and neurotransmitters, and liver factors. Hepatic encephalopathy (HE) is the most serious form of cognitive impairment in liver cirrhosis. It is characterized by altered mental status, psychomotor dysfunction and neuropsychiatric symptoms. However, cognitive impairment in patients with cirrhosis due to ALD may also occur independently of HE, may have a different mechanism and may have different reversibility. Diagnosis of cognitive disorders is based on: imaging diagnostics and psychological diagnostics. Cognitive disorders may make it difficult to follow medical recommendations, increase the risk of complications and infections, and worsen the quality of life and psychosocial functioning.

KEY WORDS: alcohol use disorder, alcoholic liver disease, hepatic encephalopathy mild cognitive impairment, liver transplantation

WPROWADZENIE

Zaburzenia poznawcze w alkoholowej chorobie wątroby są częstym i złożonym problemem. Ma to związek z rozpowszechnieniem ryzykownego picia alkoholu oraz jego wieloczynnikowym oddziaływaniem na układ nerwowy. Choroba wątroby jest w tym przypadku konsekwencją nadmiernego picia alkoholu i jednocześnie przyczyną zaburzeń poznawczych, oprócz bezpośredniego wpływu alkoholu na układ nerwowy.

CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA ALKOHOLOWEJ CHOROBY WĄTROBY

Alkohol jest najczęściej nadużywaną substancją stymulującą na świecie. Ryzykowne picie występuje u aż 30% populacji Zachodu, wpływając znacząco na zachorowalność i śmiertelność [1]. Zaburzenie związane ze spożyciem alkoholu (*alcohol use disorder* – AUD) jest zdefiniowane w 5. wydaniu podręcznika *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* jako spektrum patologicznych wzorców zachowań, których skutkiem są konsekwencje zdrowotne [2]. Nadmierne spożycie alkoholu może prowadzić do rozwoju alkoholowej choroby wątroby (*alcoholic liver disease* – ALD), a ostatecznie – alkoholowej marskości tego narządu, która nadal stanowi główne wskazanie do jego przeszczepienia [3,4].

Na świecie częstość występowania alkoholowej choroby wątroby w 2023 roku oszacowano na 4,8%, z przewagą mężczyzn (2,9%) nad kobietami (0,5%) i największym odsetkiem osób rasy kaukaskiej (68,9%). Globalna śmiertelność spowodowana ALD wynosiła 23,9% [5].

Liczba przeszczepień wątroby (*liver transplantation* – LT) spowodowana ALD zależy od kraju i regionu. Badanie przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych wykazało w latach 2016–2019 wzrost liczby LT w przypadku ostrego zapalenia wątroby związanego z alkoholem o 268,5% w porównaniu z oczekiwaną tendencją [6]. W innym badaniu oszacowano, że w 2017 roku na świecie liczba LT z powodu marskości wątroby wywołanej alkoholem wyniosła 2,5 miliona i przewiduje się, że w nadchodzących latach będzie rosła [7].

PICIE ALKOHOLU A ZABURZENIA POZNAWCZE SPOWODOWANE USZKODZENIEM STRUKTUR MÓZGU

Picie alkoholu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń poznawczych, choroby Alzheimera i demencji,

zwłaszcza otępienia naczyniowego [8]. Trudno jednak jednoznacznie określić, w którym obszarze mózgu uszkodzenia makroskopowe spowodowane piciem alkoholu są największe – w różnych badaniach wykazano, że alkoholowa choroba wątroby i związane z nią zaburzenia funkcji poznawczych dotyczą różnych obszarów mózgu. W tym aspekcie wymienia się:

- płat czołowy, który bierze udział w funkcjach wykonawczych, planowaniu, podejmowaniu decyzji i pamięci roboczej; przewlekłe spożywanie alkoholu może powodować utratę istoty białej, zmniejszenie objętości mózgu i utratę neuronów w tym regionie [9],
- hipokamp, który bierze udział w tworzeniu, konsolidacji i odtwarzaniu z pamięci; proces zapalny w tym regionie – wywołany alkoholem, jak i stres oksydacyjny mogą upośledzać neurogenezę hipokampa i plastyczność synaptyczną, prowadząc do deficytów pamięci [10],
- ciało modzelowate, czyli największe spoidło istoty białej w mózgu, łączące dwie półkule mózgowe; nadużywanie alkoholu może powodować demielinizację i utratę aksonów w tym regionie, i wpływać na komunikację i integrację międzypółkulową [10],
- inne obszary mózgu, jak mózdzek, wzgórce, zwoje podstawy i ciało migdałowate; dokładne mechanizmy i stopień uszkodzenia mózgu mogą się różnić w zależności od rodzaju, czasu trwania i nasilenia spożycia alkoholu, a także czynników osobniczych, takich jak podłoże genetyczne, wiek, płeć i choroby współistniejące [11].

Według niektórych teorii alkohol negatywnie wpływa na określone funkcje poznawcze. Inne zaś mówią, że deficyty mają bardziej rozproszony charakter. Metaanaliza Stavro i wsp. wskazuje raczej na hipotezę rozproszonego uszkodzenia mózgu niż ściśle określonego [12].

PATOFIZJOLOGIA ZABURZEŃ POZNAWCZYCH WYWOŁANYCH ALKOHOLOWĄ CHOROBA WĄTROBY

Alkoholowa choroba wątroby jest wynikiem przewlekłego i nadmiernego spożywania alkoholu, co prowadzi do zapalenia wątroby, następnie jej zwłóknienia i marskości. ALD wiąże się z zaburzeniami funkcji poznawczych, które mogą mieć zakres od łagodnych do ciężkich i mogą wpływać na różne funkcje, takie jak pamięć, uwaga, funkcje wykonawcze i umiejętno-

ści wzrokowo-przestrzenne. Mechanizmy zaburzeń poznawczych w ALD są złożone i wieloczynnikowe, obejmują jednak zarówno bezpośredni, jak i pośredni wpływ alkoholu i jego metabolitów na mózg. Do głównych czynników przyczyniających się do upośledzenia funkcji poznawczych w ALD należą:

- hiperamonemia,
- zapalenie układu nerwowego,
- zaburzenia metabolizmu energetycznego mózgu i neuroprzekazników,
- czynniki wątrobowe [11].

Metabolizm alkoholu w wątrobie powoduje wytwarzanie amoniaku, który jest zwykle usuwany w cyklu mocznikowym. Jednak w ALD wydolność wątroby jest upośledzona, a amoniak gromadzi się we krwi i przenika przez barierę krew–mózg. Wysokie stężenie amoniaku zaburza równowagę neuroprzekazników, takich jak glutaminian i kwas gamma-aminomasłowy (*gamma-aminobutyric acid* – GABA), który jest głównym neuroprzekaznikiem o działaniu hamującym, i powoduje neurotoksyczność oraz zapalenie układu nerwowego. Hiperamonemia jest także najważniejszą przyczyną encefalopatii wątrobowej – ciężkiej, ale potencjalnie odwracalnej formy zaburzeń funkcji poznawczych, która występuje w zaawansowanych stadiach choroby wątroby.

Alkohol i jego metabolity, takie jak aldehyd octowy, wywołują stres oksydacyjny i stan zapalny w wątrobie i mózgu. Alkohol aktywuje komórki odpornościowe wątroby (komórki Kupffera) i stymuluje produkcję cytokin prozapalnych, takich jak czynnik martwicy nowotworów (*tumor necrosis factor α* – TNF-α) i interleukina 6 (*interleukin 6* – IL-6). Cytokiny te mogą dotrzeć do mózgu i aktywować mikroglej, czyli rezydujące w mózgu komórki odpornościowe, i powodować dalsze zapalenie układu nerwowego oraz uszkodzenie neuronów. Zapalenie układu nerwowego może również osłabiać barierę krew–mózg i ułatwiać przedostawanie się innych toksyn i patogenów do mózgu – w mechanizmie błędnego koła. Alkohol i jego metabolity zakłócają także metabolizm glukozy, mleczanu i kwasów tłuszczowych w mózgu, które są głównymi źródłami energii dla neuronów. Alkohol wpływa ponadto na syntezę i uwalnianie neuroprzekazników, takich jak acetylocholina, dopamina, serotonina i noradrenalina, które biorą udział w różnych procesach poznawczych. Pod wpływem alkoholu zmienia się także ekspresja i funkcja receptorów dla neuroprzekazników, takich jak receptory NMDA (jonotropowy receptor N-metylo-D-asparaginowy – receptor dla

glutaminianu selektywnie aktywowany przez kwas N-metylo-D-asparaginowy) i GABA, a także plastyczność synaptyczna i neurogeneza w mózgu.

Uszkodzenie wątroby wywołane alkoholem zmniejsza jej zdolność do syntezy i regulacji. Zmniejszenie wątrobowej produkcji albuminy wpływa na wiązanie i transport rozmaitych substancji we krwi. Alkohol zwiększa również produkcję kwasów żółciowych, endotoksyn i metali ciężkich, które mogą mieć działanie neurotoksyczne. Ponadto wywiera także wpływ na regulację równowagi hormonalnej, np. na oś podwzgórze–przysadka–nadnercza (*hypothalamic-pituitary-adrenal axis* – HPA), która bierze udział w reakcji na stres i regulacji nastroju [13].

ZABURZENIA POZNAWCZE W MARSKOŚCI WĄTROBY

Zaburzenia funkcji poznawczych są częstym powikłaniem marskości wątroby, zwłaszcza u pacjentów z alkoholową chorobą wątroby. Najpoważniejszą postacią zaburzeń poznawczych w przebiegu marskości wątroby jest encefalopatia wątrobowa (*hepatic encephalopathy* – HE), która charakteryzuje się zmienionym stanem psychicznym, dysfunkcją psychomotoryczną i objawami neuropsychiatrycznymi [14]. Jednakże zaburzenia funkcji poznawczych u pacjentów z marskością wątroby w przebiegu ALD mogą również występować niezależnie od HE, mogą mieć inny mechanizm i różną odwracalność. Niektóre z możliwych czynników, przyczyniających się do upośledzenia funkcji poznawczych u tych pacjentów, to [11]:

- przewlekłe używanie alkoholu – alkohol ma bezpośredni neurotoksyczny wpływ na mózg, prowadzi do utraty neuronów, stanu zapalnego, stresu oksydacyjnego i upośledzenia neuroprzekaznictwa; przewlekłe spożywanie alkoholu może również powodować niedobory żywieniowe, na przykład niedobór tiaminy, który może prowadzić do zespołu Wernickego i Korsakowa (ciężkiej postaci zaburzeń poznawczych),
- różne przyczyny marskości wątroby, takie jak przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby spowodowane przez wirus zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV), stłuszczeniowa choroba wątroby związana z dysfunkcją metaboliczną (*metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease* – MASLD) i pierwotne zapalenie dróg żółciowych (*primary biliary cholangitis* – PBC), które mogą mieć specyficzny wpływ na funkcje poznawcze; na

przykład HCV może zainfekować centralny układ nerwowy i spowodować zapalenie nerwów i neurodegenerację. MASLD może zwiększać ryzyko zespołu metabolicznego i cukrzycy, które mogą upośledzać funkcje poznawcze; PBC może powodować cholestazę i gromadzenie się kwasów żółciowych, co wpływa na funkcjonowanie mózgu.

Lee i wsp. wykazali, że u osób z marskością wątroby o etiologii alkoholowej i wirusowej, które nadużywały alkoholu, występowały upośledzenia w zakresie pamięci i domenie zdolności wzrokowo-przestrzennych [15]. Podobnie Sorrell i wsp. odkryli, że nadmierne spożywanie alkoholu najbardziej upośledza uwagę, pamięć krótkotrwałą i orientację wzrokowo-przestrzenną. Ponadto częstość występowania zaburzeń neuropsychologicznych była najwyższa wśród pacjentów z chorobami wątroby wtórnymi do nadużywania alkoholu w porównaniu do innych etiologii marskości wątroby [16]. Z kolei Schneweis i wsp. wykazali wyraźnie pozytywny wpływ edukacji na wyniki oceny funkcji poznawczych w zakresie pamięci, a także pewne dowody na to, że nauka w szkole chroni przed pogorszeniem funkcji poznawczych w zakresie płynności werbalnej [17]. Zazwyczaj osoby z wyższym wykształceniem mają lepsze wyniki testów poznawczych. Warto pamiętać, że na zdolności poznawcze wpływają styl życia, zachowania prozdrowotne, interakcje społeczne, udział w rynku pracy czy rodzaj wykonywanego zawodu [17].

ZABURZENIA POZNAWCZE W ALKOHOLOWEJ CHOROBY WĄTROBY

To, jak bardzo alkohol będzie toksyczny dla mózgu, zależy od wielu czynników, m.in. od:

- jego spożytej ilości,
- wieku, w jakim pacjent rozpoczął picie oraz czasu trwania picia,
- wieku pacjenta,
- wykształcenia pacjenta,
- predyspozycji genetycznych pacjenta,
- wywiadu rodzinnego pacjenta, w tym ryzyka narażenia go na alkohol w okresie prenatalnym [18-20].

Stavro i wsp., a następnie Crowe i wsp., zauważyli utrzymujące się deficyty poznawcze w szerokim zakresie funkcji poznawczych i potwierdzili koncepcję raczej rozproszonego niż specyficznego uszkodzenia mózgu w AUD [12,18]. Crowe i wsp. Wykazali znacznie słabszą wydajność w obszarach szybkości przetwa-

rzania i funkcji wykonawczych oraz wpływ alkoholu na pamięć roboczą, płynność werbalną/język ekspresyjny, uczenie się werbalne, a także – w mniejszym stopniu – inne aspekty uczenia się i pamięci [18]. Jest to zgodne z wcześniejszymi badaniami, które wykazały zmniejszoną wydajność neuropsychologiczną w zakresie funkcji wykonawczych, pamięci bezpośredniej i roboczej [21-23], a także pamięci wzrokowej, szybkości przetwarzania, orientacji przestrzennej, werbalnego uczenia się i funkcjonowania wykonawczego [12,24]. Nawet po przeszczepieniu wątroby (jak potwierdzili Campagna i wsp.):

- u 18% biorców zauważono upośledzenie uwagi,
- u 11–22% biorców – upośledzenie funkcji wykonawczych,
- u 2% biorców – zaburzenia pamięci roboczej,
- u 5–8% biorców – zaburzenia pamięci długotrwałej [25].

Ponadto Siddiqui i wsp. wykazali, że u 38% osób po przeszczepieniu wątroby wystąpiły zaburzenia zdolności wzrokowo-przestrzennych, a u 11% zaburzenia językowe [26].

ZABURZENIA POZNAWCZE W ALKOHOLOWEJ CHOROBY WĄTROBY – PRZED PRZESZCZEPNIEM WĄTROBY I PO NIM

Upośledzenie funkcji poznawczych u pacjentów z marskością wątroby w przebiegu AUD może dotyczyć różnych dziedzin, takich jak uwaga, pamięć, funkcje wykonawcze, zdolności wzrokowo-przestrzenne i szybkość psychomotoryczna. Upośledzenie może być łagodne do umiarkowanego i może nie zostać wykryte w standardowych testach klinicznych. Poniżej dokonano przeglądu testów, które stosuje się najczęściej do oceny upośledzenia funkcji poznawczych u pacjentów z marskością wątroby w przebiegu AUD.

Montrealaska Skala Oceny Funkcji Poznawczych

Montrealaska Skala Oceny Funkcji Poznawczych (Montreal Cognitive Assessment – MoCA) jest przesiewowym narzędziem do wykrywania łagodnych zaburzeń poznawczych (*mild cognitive impairment* – MCI). Pozwala ocenić różne obszary poznawcze, takie jak uwaga i koncentracja, funkcje wykonawcze, pamięć, funkcje językowe, funkcje wzrokowo-przestrzenne, myśle-

nie koncepcyjne, zdolności kalkulacyjne i orientacja. Przeprowadzenie testu zajmuje około 10 minut, wynik maksymalny to 30 pkt, za wynik prawidłowy przyjmuje się 26 pkt lub więcej – przy użyciu MoCA ocenia się:

- funkcje wzrokowo-przestrzenne, poprzez naprzemienne łączenie liter i cyfr oraz test zegara,
- nazywanie – 3 obrazki,
- pamięć – powtarzanie 5 słów w 2 próbach,
- uwagę – powtarzanie ciągów cyfr wprost i wspak, klaskanie na literę A w ciągu liter, odejmowanie seryjne (100 – 7),
- język – powtarzanie zdania i fluencja literowa,
- abstrahowanie – podobieństwa,
- odroczone przypominanie – 5 słów,
- orientację – data, miesiąc, rok, dzień, miejsce, miasto [27].

Zadania do oceny tzw. objawów czołowych

Zadania kliniczne do oceny tzw. objawów czołowych (*frontal assessment battery* – FAB) to krótka, przesiewowa metoda, która sprawdza konceptualizację, elastyczność umyslową, programowanie ruchowe, podatność na interferencję, kontrolę inhibicyjną i niezależność od środowiska. Wadą tej skali jest niepełny zakres oceny funkcjonowania poznawczego.

Oceniane funkcje poznawcze to:

- myślenie abstrakcyjne – podobieństwa: „w czym są do siebie podobne...?”
- elastyczność poznawcza – fluencja słowna i literowa,
- programowanie celowych czynności ruchowych – powtarzanie sekwencji ruchów (praksja dynamiczna),
- podatność na interferencję – instrukcje konfliktowe,
- hamowanie niepożądanych reakcji – zadanie typu „działaj–nie działaj”,
- niezależność zachowania od warunków zewnętrznych – zachowanie patologicznie uzależnione od otoczenia (zachowanie użytkownika) [28].

Skala Funkcjonowania Poznawczego Addenbrooke’a

Skala Funkcjonowania Poznawczego Addenbrooke’a (Addenbrooke’s Cognitive Examination – ACE-III) umożliwia ocenę następujących aspektów funkcjonowania:

- uwaga,
- fluencja słowna – fonemiczna oraz semantyczna,
- pamięć krótkotrwała i pamięć semantyczna,
- język,
- orientacja wzrokowo-przestrzenna.

Skala ACE-III wykazuje wysoką dokładność diagnostyczną oraz dobrą czułość i specyficzność diagnostyczną w ocenie zaburzeń poznawczych. Może być używana przez lekarzy i psychologów – zarówno jako narzędzie przesiewowe, jak i jako wstęp do kompleksowej oceny neuropsychologicznej. Wynik ogólny: 100 pkt. Punkt odcięcia (na podstawie normalizacji w populacji angielskiej): 88 pkt – 94% czułości i 89% trafności dla demencji; 82 pkt – odpowiednio 84% czułości i 100% trafności dla demencji [29].

Badanie „mini-mental”

Badanie „mini-mental” (Mini-Mental State Examination – MMSE) trwa około 10 minut, w których należy wykonać 30 zadań sprawdzających:

- orientację w czasie,
- orientację w miejscu,
- zapamiętywanie,
- uwagę i liczenie,
- przypominanie,
- nazywanie,
- powtarzanie,
- rozumienie,
- czytanie,
- pisanie,
- rysowanie.

MMSE umożliwia wstępną, orientacyjną ocenę funkcjonowania poznawczego pacjenta – wynik nie może być jednak podstawą rozpoznania otępienia. Kryteria oceny:

- 30–27 pkt – wynik prawidłowy,
- 26–24 pkt – zaburzenia poznawcze bez otępienia,
- 23–19 pkt – otępienie w stopniu łagodnym,
- 18–11 pkt – otępienie w stopniu umiarkowanym,
- 10–0 pkt – otępienie w stopniu głębokim.

Należy zastosować niższy punkt odcięcia (22 pkt) dla osób z podstawowym wykształceniem, a wyższy (24 pkt) – dla osób z wykształceniem wyższym [30].

Zaburzenia poznawcze wpływają również na ocenę stanu klinicznego i rokowanie pacjentów kwalifikowanych do przeszczepienia wątroby. Mogą one być czynnikiem prognostycznym śmiertelności po przeszczepieniu tego narządu. Pacjenci z ciężkimi zaburze-

niami poznawczymi mają gorsze rokowanie i krótszy czas przeżycia po transplantacji niż pacjenci z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi lub bez nich. Osoby, dla których wskaźnik MELD wynosi 22–26 punktów przed LT są bardziej predysponowane do występowania zaburzeń poznawczych po procedurze (21–36%) niż osoby z MELD na poziomie 11–19 punktów (8–13%) [20,31]. Potwierdzają to także badania podsumowane przez Siddiqui i wsp. [26]. Zaburzenia poznawcze mogą utrudniać przestrzeganie zaleceń lekarskich, zwiększać ryzyko powikłań i zakażeń, pogarszać jakość życia i funkcjonowanie psychospołeczne chorego. Mogą być również przyczyną odrzucenia wątroby przez układ odpornościowy [11].

Odwracalność zaburzeń poznawczych u pacjentów z marskością wątroby i ALD zależy od przyczyny, ciężkości i czasu trwania tych zaburzeń. Niektóre badania sugerują, że funkcje poznawcze mogą się poprawić po przeszczepieniu wątroby, zwłaszcza u pacjentów z HE. Jednak inne badania wykazały utrzymujące się lub nawet pogłębiające się zaburzenia funkcji poznawczych po transplantacji, szczególnie u pacjentów przewlekłe spożywających alkohol lub obciążonych innymi chorobami współistniejącymi. Pilnie potrzebne są dalsze badania, aby określić czynniki, które wpływają na regenerację funkcji poznawczych po przeszczepieniu wątroby, oraz aby zidentyfikować skuteczne terapie zapobiegające lub leczące zaburzenia poznawcze u pacjentów z marskością wątroby i ALD [32]. Do tego potrzebne są też bardziej czułe i specyficzne narzędzia do oceny funkcji poznawczych u tych osób.

PODSUMOWANIE

Mechanizm uszkodzenia mózgu przez alkohol jest wieloczynnikowy, a jego wpływ na zaburzenia poznawcze związany jest z hiperamonemią, neurozapaleniem, zaburzeniami metabolizmu energetycznego i neuroprzekazników oraz czynnikami wątrobowymi. Hiperamonemia zaburza równowagę neuroprzekazników i nasila neurozapalenie, czyli stan zapalny mózgu, wywołany przez cytokiny i chemokiny, które są uwalniane przez komórki układu odpornościowego w odpowiedzi na toksyny. Zaburzenia metabolizmu energetycznego i neuroprzekazników to zmiany w gospodarce glukozy, kwasu mlekowego i kwasów tłuszczowych w mózgu, które wpływają na syntezę i uwalnianie neuroprzekazników, takich jak glutaminian, GABA, acetylocholina i dopamina. Czynniki

wątrobowe z kolei to przede wszystkim uszkodzenie licznych funkcji tego narządu, wpływających na detoksykację, transport czy gospodarkę hormonalną, a także niedożywienie chorych. Wpływ na rozwój zaburzeń poznawczych w AUD ma także wykształcenie badanych, ich wiek (w tym ten, w którym zaczęli pić alkohol), okres przez jaki pili alkohol oraz ilość spożytego alkoholu.

KOFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO

1. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol* 2018; 69: 154-181.
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-5™*. 5th ed. Arlington (VA): American Psychiatric Publishing; 2013.
3. Ntandja Wandji LC, Ningarhari M, Lassailly G et al. Liver Transplantation in Alcohol-related Liver Disease and Alcohol-related Hepatitis. *J Clin Exp Hepatol* 2023; 13: 127-138.
4. Philip G, Hookey L, Richardson H et al. Alcohol-associated Liver Disease Is Now the Most Common Indication for Liver Transplant Waitlisting Among Young American Adults. *Transplantation* 2022; 106: 2000-2005.
5. Niu X, Zhu L, Xu Y et al. Global prevalence, incidence, and outcomes of alcohol related liver diseases: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2023; 23: 859.
6. Bittermann T, Mahmud N, Abt P. Trends in Liver Transplantation for Acute Alcohol-Associated Hepatitis During the COVID-19 Pandemic in the US. *JAMA Netw Open*. 2021;4(7):e2118713.
7. Zhang X, Zhang X, Liu M et al. Global, regional, and national burden of cirrhosis and other chronic liver diseases due to alcohol use, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2019. *BMC Gastroenterol* 2022; 22: 484.
8. Wang G, Li DY, Vance DE et al. Alcohol Use Disorder as a Risk Factor for Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis* 2023; 94: 899-907.
9. Mende MA. Alcohol in the Aging Brain - The Interplay Between Alcohol Consumption, Cognitive Decline and the Cardiovascular System. *Front Neurosci* 2019; 13: 713.
10. Anand SK, Ahmad MH, Sahu MR et al. Detrimental Effects of Alcohol-Induced Inflammation on Brain Health: From Neurogenesis to Neurodegeneration. *Cell Mol Neurobiol* 2023; 43: 1885-1904.
11. Ruck JM, King EA, Chu NM et al. Cognitive Dysfunction in Liver Disease and Its Implications for Transplant Candidates. *Current Transplantation Reports* 2023; 10: 21-27.
12. Stavro K, Pelletier J, Potvin S. Widespread and sustained cognitive deficits in alcoholism: a meta-analysis. *Addict Biol* 2013; 18: 203-213.
13. Sun T, Feng M, Manyande A et al. Regulation of mild cognitive impairment associated with liver disease by humoral factors derived from the gastrointestinal tract and MRI research progress: a literature review. *Front Neurosci* 2023; 17:1206417.

14. Brodersen C, Koen E, Ponte A et al. Cognitive function in patients with alcoholic and nonalcoholic chronic liver disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2014; 26: 241-248.
15. Lee Y, Kim C, Suk KT et al. Differences in cognitive function between patients with viral and alcoholic compensated liver cirrhosis. *Metab Brain Dis* 2016; 31: 369-376.
16. Sorrell JH, Zolnikov BJ, Sharma A et al. Cognitive impairment in people diagnosed with end-stage liver disease evaluated for liver transplantation. *Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 60(2):174-81.
17. Schneeweis N, Skirbekk V, Winter-Ebmer R. Does education improve cognitive performance four decades after school completion? *Demography* 2014; 51: 619-643.
18. Crowe SE, Cammisuli DM, Stranks EK. Widespread Cognitive Deficits in Alcoholism Persistent Following Prolonged Abstinence: An Updated Meta-analysis of Studies That Used Standardised Neuropsychological Assessment Tools. *Arch Clin Neuropsychol* 2019; 35: 31-45.
19. Oscar-Berman M, Marinkovic K. Alcohol: effects on neuro-behavioral functions and the brain. *Neuropsychol Rev* 2007; 17: 239-257.
20. Tryc AB, Pflugrad H, Goldbecker A et al. New-onset cognitive dysfunction impairs the quality of life in patients after liver transplantation. *Liver Transpl* 2014; 20: 807-814.
21. Demir B, Ulug B, Lay Ergun E, et al. Regional cerebral blood flow and neuropsychological functioning in early and late onset alcoholism. *Psychiatry Res* 2002; 115: 115-125.
22. Goudriaan AE, Oosterlaan J, de Beurs E et al. Brink W. Neurocognitive functions in pathological gambling: a comparison with alcohol dependence, Tourette syndrome and normal controls. *Addiction* 2006; 101: 534-547.
23. Liappas I, Theotoka I, Kapaki E et al. Neuropsychological assessment of cognitive function in chronic alcohol-dependent patients and patients with Alzheimer's disease. *In Vivo* 2007; 21: 1115-1118.
24. Stephan RA, Alhassoon OM, Allen KE et al. Meta-analyses of clinical neuropsychological tests of executive dysfunction and impulsivity in alcohol use disorder. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2017; 43: 24-43.
25. Campagna F, Montagnese S, Schiff S et al. Cognitive impairment and electroencephalographic alterations before and after liver transplantation: what is reversible? *Liver Transpl* 2014; 20: 977-986.
26. Siddiqui OM, Baskaran AB, Lin KA et al. Cognitive Impairment in Liver Transplant Recipients With a History of Cirrhosis: A Systematic Review. *Transplant Direct* 2023; 9: e1479.
27. Davis DH, Creavin ST, Yip JL et al. Montreal Cognitive Assessment for the detection of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 7:CD010775.
28. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I et al. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology* 2000; 55: 1621-1626.
29. Sitek EJ, Barczak A, Senderecka M. A qualitative analysis of the ACE-III profile in the differential diagnosis of dementia syndromes. *Aktualności Neurologiczne* 2017; 17: 34-41.
30. Han G, Maruta M, Ikeda Y, et al. Relationship between Performance on the Mini-Mental State Examination Sub-Items and Activities of Daily Living in Patients with Alzheimer's Disease. *J Clin Med* 2020; 9: 1537.
31. Acharya C, White MB, Fagan A et al. Liver Transplant Is Associated with Sustained Improvement in Tandem Gait and Risk of Falls. *Dig Dis Sci* 2021; 66:1360-1366.
32. Arab JP, Izzy M, Leggio L et al. Management of alcohol use disorder in patients with cirrhosis in the setting of liver transplantation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2022; 19: 45-59.

►► cd. ze s. 63

Autoimmunizacyjne zapalenie wątroby u kobiety ciężarnej

45. d'Alteroche L, Perarnau JM, Perrotin F et al. Portal hypertension and pregnancy. *Gastroenterol Clin Biol* 2008; 32: 541-546.
46. Russell MA, Craig SD. Cirrhosis and portal hypertension in pregnancy. *Semin Perinatol* 1998; 22: 156-165.
47. Shaheen AA, Myers RP. The outcomes of pregnancy in patients with cirrhosis: a population-based study. *Liver Int* 2010; 30:2 75-283.
48. Gala AR, Surapaneni T, Aziz N et al. A review of outcomes in pregnant women with portal hypertension. *J Obstet Gynaecol India* 2018; 68: 447-451.
49. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of liver diseases in pregnancy. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2023; 79: 768-828.
50. Chung YY, Heneghan MA. Autoimmune hepatitis in pregnancy: Pearls and pitfalls. *Hepatology* 2022; 76: 502-517.
51. Bandoli G, Palmsten K, Forbess Smith CJ et al. A review of systemic corticosteroid use in pregnancy and the risk of select pregnancy and birth outcomes. *Rheum Dis Clin North Am* 2017; 43: 489-502.
52. Rahim MN, Ran S, Shah S et al. Safety and efficacy of budesonide during pregnancy in women with autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2021; 73: 2601-2606.
53. Rosenkrantz JG, Githens JH, Cox SM et al. Azathioprine (Imuran) and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1967; 97: 387-394.
54. de Boer NK, Jarbandhan SV, de Graaf P et al. Azathioprine use during pregnancy: unexpected intrauterine exposure to metabolites. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1390-1392.
55. Angelberger S, Reinisch W, Messerschmidt A et al. Long-term follow-up of babies exposed to azathioprine in utero and via breastfeeding. *J Crohns Colitis* 2011; 5: 95-100.
56. Christensen LA, Dahlerup JF, Nielsen MJ et al. Azathioprine treatment during lactation. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 1209-1213.
57. Coscia LA, Armenti DP, King RW et al. Update on the teratogenicity of maternal mycophenolate mofetil. *J Pediatr Genet* 2015; 4: 42-55.

PRZEWLEKŁE CHOROBY I MARSKOŚĆ WĄTROBY

Pozawątrobowe konsekwencje stłuszczeniowej choroby wątroby

Extrahepatic consequences of steatotic liver disease

Krzysztof Tomasiewicz

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 1 w Lublinie, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

ADRES DO KORESPONDENCJI: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Tomasiewicz, e-mail: krzysztof.tomasiewicz@umlub.pl

STRESZCZENIE

Stłuszczeniowa choroba wątroby (*steatotic liver disease* – SLD) i jej podstawowa kategoria – stłuszczeniowa choroba wątroby związana z zaburzeniami metabolicznymi (*metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease* – MASLD), stanowi poważny problem kliniczny i epidemiologiczny. Może w różnym tempie prowadzić do zwłóknienia wątroby, którego skrajnym stopniem zaawansowania jest marskość wątroby i jej konsekwencje, jak schyłkowa niewydolność wątroby i, potencjalnie, rak wątrobowokomórkowy. MASLD jest ściśle powiązana z zespołem metabolicznym, otyłością centralną, dyslipidemią i cukrzycą typu 2. W przeszłości niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (*non-alcoholic fatty liver disease* – NAFLD) była postrzegana jako wątrobowa manifestacja zespołu metabolicznego, jednak istnieją liczne dowody naukowe na to, że stłuszczeniowa choroba wątroby, obecnie definiowana jako MASLD, może w rzeczywistości być istotną przyczyną zespołu metabolicznego, który zatem należałoby traktować jako manifestację pozawątrobową MASLD. Ponadto MASLD ma istotny wpływ na układ sercowo-naczyniowy, nerki i układ hormonalny, a także zwiększa ryzyko nowotworów pozawątrobowych. W rzeczywistości główną przyczyną zgonu pacjentów z MASLD są choroby układu krążenia, następnie nowotwory pozawątrobowe, a w dalszej kolejności śmiertelność związana z wątrobą. Bardzo istotne jest uważne i indywidualne podejście do pacjenta z MASLD.

SŁOWA KLUCZOWE: stłuszczeniowa choroba wątroby, stłuszczeniowa choroba wątroby związana z zaburzeniami metabolicznymi, zespół metaboliczny, ryzyko sercowo-naczyniowe, przewlekła choroba nerek, niedoczynność tarczycy

ABSTRACT

Steatotic liver disease (SLD) and its main category – metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), are an important epidemiologic and clinical problem. It may cause liver fibrosis, including liver cirrhosis and lead to end stage liver disease and potentially hepatocellular carcinoma. MASLD is closely related to metabolic syndrome, central obesity, dyslipidemia, and type 2 diabetes. In the past NAFLD was considered as extrahepatic manifestation of metabolic syndrome. However there is a growing number of evidences indicated MASLD might be seen as a very important reason of metabolic syndrome. It means metabolic syndrome is one of the most important extrahepatic manifestations of MASLD. There are many others extrahepatic consequences of MASLD including cardiovascular morbidity (CVD), chronic kidney disease (CKD), hypothyroidism, polycystic ovary syndrome, psoriasis, but also increased risk of extrahepatic cancers. Actually, the main death cause for MASLD patients is cardiovascular mortality. One must consider extrahepatic neoplasm and finally liver-related mortality in advanced liver fibrosis patients. Individually tailored care for MASLD patients is of great importance and prevention includes personal risk profile of the patient.

KEY WORDS: steatotic liver disease, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, metabolic syndrome, cardiovascular risk, chronic kidney disease, hypothyroidism

WPROWADZENIE

Stłuszczeniowa choroba wątroby (*steatotic liver disease* – SLD) to poważny problem kliniczny i epidemiologiczny. Ze względu na częstość występowania stanowi ona zagrożenie dla zdrowia publicznego na całym świecie, jak też wyzwanie dla funkcjonowania systemów opieki zdrowotnej. Wynika to z częstego współistnienia SLD i innych chorób, które mogą stanowić zarówno jeden z czynników warunkujących wystąpienie choroby wątroby, następstwo wspólnych czynników ryzyka, jak też mogą być przyczyną pozawątrobowych konsekwencji zdrowotnych. Następstwa zdrowotne i zwiększona chorobowość i umieralność – przede wszystkim z powodów sercowo-naczyniowych, ale także zaawansowanej choroby wątroby i raka wątrobowokomórkowego (*hepatocellular carcinoma* – HCC) – wymagają szybkiej diagnostyki oraz podjęcia działań przez specjalistów różnych dziedzin. Od wielu lat postulowano potrzebę zmiany dotychczas stosowanego terminu niealkoholowe stłuszczenie wątroby (*non-alcoholic fatty liver disease* – NAFLD). W 2020 roku sformułowano definicję stłuszczeniowej choroby wątroby związanej z zaburzeniami metabolicznymi (*metabolic dysfunction associated fatty liver disease* – MAFLD) [1,2], a w czerwcu 2023 roku nastąpiła kolejna zmiana nazewnictwa i wprowadzono zmiany w kryteriach diagnostycznych. Nawiązując one co prawda do tych opisanych w definicji MAFLD, ale pozwalając także na wydzielenie innych podtypów stłuszczeniowej choroby wątroby [3].

Stłuszczenie wątroby może mieć liczne przyczyny, z których część trzeba wykluczyć, aby rozpoznać stłuszczeniową chorobę wątroby o podłożu metabolicznym. Przede wszystkim chodzi o stosowanie niektórych leków, zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C, wrodzone zaburzenia lipidowe i inne, rzadziej spotykane, jednostki chorobowe, często o podłożu genetycznym.

Najnowsza, pochodząca z końca czerwca 2023 roku, terminologia SLD zmienia wcześniej przyjęty porządek nomenklatury i diagnostyczny, choć podstawowe stwierdzenie, że zaburzenia metaboliczne stoją u podstawy patogenezy tej choroby, pozostaje niezmienione. Zwrócenie uwagi na problemy metaboliczne pacjenta umożliwiło także powiązanie patologii wątroby z innymi pozawątrobowymi jednostkami chorobowymi. Nie jest to *novum*, gdyż te związki od dość dawna były opisywane i udowodnione. Stłuszczeniowa choroba wątroby związana z zaburzeniami me-

tabolicznymi (*metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease* – MASLD) w postaci czystej, jak też współistnienie MASLD i nadmiernego spożycia alkoholu (MetALD), obejmują dość szerokie spektrum patologii wątroby, począwszy od izolowanego stłuszczenia wątroby charakteryzującego się wewnątrzwątrobową akumulacją trójglicerydów, do stłuszczenia ze stanem zapalnym i uszkodzeniem hepatocytów włącznie (stłuszczeniowe zapalenie wątroby związane z zaburzeniami metabolicznymi [*metabolic dysfunction-associated steatohepatitis* – MASH]) [3,4]. MASH może w różnym tempie prowadzić do zwłóknienia wątroby, którego skrajnym nasileniem jest marskość wątroby i jej konsekwencje, jak schyłkowa niewydolność wątroby i, potencjalnie, HCC.

MASLD jest ściśle powiązana z zespołem metabolicznym, otyłością centralną, dyslipidemią i cukrzycą typu 2 (*type 2 diabetes mellitus* – T2DM). W przeszłości NAFLD postrzegano jako wątrobową manifestację zespołu metabolicznego, jednak istnieją liczne przesłanki naukowe świadczące o tym, że stłuszczeniowa choroba wątroby, obecnie definiowana jako MASLD, może w rzeczywistości być istotną przyczyną zespołu metabolicznego, który należałoby traktować jako jej manifestację pozawątrobową [5,6]. MASLD wykazuje również istotny wpływ na układ sercowo-naczyniowy, nerki i układ hormonalny, a także zwiększa ryzyko nowotworów pozawątrobowych. Główną przyczyną zgonu pacjentów z MASLD są choroby układu krążenia, następnie nowotwory pozawątrobowe, a w dalszej kolejności śmiertelność związana z wątrobą [7]. Bardzo istotne jest uważne podejście do pacjenta z MASLD w oparciu o jego indywidualny profil ryzyka.

ZESPÓŁ METABOLICZNY

Zespół metaboliczny zazwyczaj definiuje się na podstawie obecności co najmniej trzech z następujących czynników ryzyka:

- otyłość centralna (brzuszna),
- nadciśnienie tętnicze,
- wysokie stężenie cukru we krwi,
- wysokie stężenie trójglicerydów w surowicy,
- niski poziom cholesterolu o dużej gęstości (*high density lipoprotein* – HDL) w surowicy [6].

Obecność zespołu metabolicznego wiąże się z wysokim ryzykiem wystąpienia MASH i ciężkiego zwłóknienia u osób z rozpoznaną MASLD. Badanie przeprowadzone przez NASH Clinical Research Network

wykazało, że w przebiegu zespołu metabolicznego istnieje o 40% zwiększone ryzyko wystąpienia NASH (według kryteriów histologicznych) [8]. W analizie przeprowadzonej na podstawie badania National Health and Nutrition Examination and Survey (NHANES) III [9], zespół metaboliczny został niezależnie powiązany z większym ryzykiem ogólnej śmiertelności wśród osób z NAFLD (badanie przeprowadzone w oparciu o kryteria rozpoznania NAFLD).

Związek dwukierunkowy pomiędzy MASLD i zespołem metabolicznym wydaje się dość oczywisty. Takie są przynajmniej wnioski z badania Framingham Heart Study, które wykazało, że osoby z NAFLD na początku badania były obciążone w okresie późniejszym większym ryzykiem rozwoju nadciśnienia i cukrzycy typu 2 niż osoby bez NAFLD [10]. W badaniu Kwon i wsp. związek ten był jeszcze silniejszy w przypadku osób z prawidłowym BMI w porównaniu do osób z otyłością lub nadwagą [11]. Jedna z metaanaliz wykazała, że obecność NAFLD istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia zespołu metabolicznego – w okresie 5-letniej obserwacji [12].

CUKRZYCA TYPU 2

Oczywiste jest, że MASLD i T2DM mają wspólne szlaki patogenetyczne, w tym związek z otyłością i insulinoopornością. MASLD i związana z nią insulinooporność ograniczają prawidłową kontrolę nad wytwarzaniem glukozy w wątrobie, dlatego chorzy z nakładającymi się T2DM i MASLD często mają istotnie gorszą kontrolę glikemii w porównaniu do pacjentów z izolowaną T2DM (bez MASLD) [13,14]. Metaanaliza przeprowadzona w oparciu o dane prawie 300 tys. pacjentów wykazała, że NAFLD/MASLD znacząco zwiększa ryzyko wystąpienia T2DM (ryzyko względne [*hazard ratio* – HR] wynosi 2,22, przedział ufności [*confidence interval* – CI] 95%) [15]. Ryzyko wystąpienia cukrzycy zwiększa się ze stopniem nasilenia zmian w wątrobie. U około 75% pacjentów z T2DM współistnieje MASLD, natomiast rozpoznanie MASLD u osób z T2DM ponad 2-krotnie zwiększa ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny [16]. Co ciekawe, mikronaczyniowe powikłania cukrzycowe również częściej obserwuje się u osób z T2DM i współistniejącą MASLD. Częściej także (w porównaniu do osób bez tej choroby) występują u nich nefropatia cukrzycowa i retinopatia [17]. Wydaje się, że T2DM, która jest czynnikiem predykcyjnym występowania MASH i zaawansowa-

nego zwłóknienia wątroby, wywiera także wpływ na progresję MASLD.

CHOROBY UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO

Klasyczne czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (*cardiovascular disease* – CVD), takie jak nadciśnienie, dyslipidemia, insulinooporność, palenie tytoniu i otyłość centralna, są w dużym stopniu wspólne zarówno dla zespołu metabolicznego jak i dla MASLD [18,19]. W ostatnich latach obserwacje kliniczne dostarczyły więcej dowodów na to, że obecność MASLD zwiększa niezależnie ryzyko chorób sercowo-naczyniowych [20]. Opisano także dodatkowe wspólne czynniki ryzyka dla MASLD i CVD, takie jak nieprawidłowe wartości poziomu interleukiny 6 (IL-6), adiponektyny, czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF- α), witaminy D, fibrynogenu, plazminogenu, cząsteczek adhezji naczyniowej i białka C-reaktywnego [21,22].

Obecność MASLD sprzyja rozwojowi blaszek miażdżycowych. Wykazano zależność pomiędzy MASLD i zwiększoną grubością błony środkowej tętnicy szyjnej, co jest powszechnie uznanym narzędziem do oceny miażdżycy u pacjentów bez objawów, pozwalającym prognozować ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych [23].

W jednej z metaanaliz obejmującej dane około 3500 pacjentów potwierdzono, że rozpoznanie MASLD w oparciu o wyniki badania ultrasonograficznego wykazuje związek z grubością błony środkowej tętnicy szyjnej oraz obecnością blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych [24]. Obecność MASLD niezależnie zwiększa ryzyko:

- miażdżycy naczyń wieńcowych,
- niewydolności serca,
- nadciśnienia tętniczego,
- udaru mózgu.

Wykazano również związek MASLD ze wzrostem sztywności ścian tętnic, a także zmianami w obrębie śródbłonna naczyń [25]. W dużych badaniach kohortowych ustalono związek pomiędzy MASLD definiowaną w oparciu o wyniki badań ultrasonograficznych a zwapnieniem tętnicy wieńcowej, niezależnie od klasycznych czynników ryzyka wieńcowego [26]. Badania te obejmowały ponad 20 tys. pacjentów, u których oceniono zwapnienia tętnic wieńcowych za pomocą tomografii komputerowej lub angiografii tętnic wieńcowych. Bardzo ważnym wnioskiem była opinia, że

MASLD odgrywa istotną rolę w początkowym okresie tworzenia zwapnień w tętnicach wieńcowych u osób, u których wcześniej takich zmian nie stwierdzano.

Na podstawie analiz epidemiologicznych stwierdzono, że istnieje związek pomiędzy MASLD a ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych. W jednym z badań obejmującym ponad 17 tys. pacjentów, obecność NAFLD była powiązana z podwyższonym 10-letnim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych, oszacowanym za pomocą skali ryzyka Framingham (Framingham Risk Score – FRS), niezależnie od klasycznych czynników ryzyka [27]. NAFLD charakteryzowała się ilorazem szans (*odds ratio* – OR) wynoszącym 1,35 (95% CI: 1,10–1,65) wyższego ryzyka CVD w ciągu 10 lat przy FRS >20% w modelu wieloczynnikowym. W przypadku NAFLD o znacznym stopniu zaawansowania choroby wątroby obserwowano większe prawdopodobieństwo wystąpienia śmiertelnych zdarzeń CVD (OR, 2,58; 95% CI: 1,78–3,75). To i inne badania [28] potwierdziły, że zaawansowane włóknienie wątroby oraz obecność MASH są związane z większym ryzykiem zgonów – zarówno związanych z CVD, jak i z chorobami wątroby, w zależności od fazy marskości wątroby i czynników ryzyka rozwoju HCC.

Podsumowując, u osób z MASLD występuje wysokie ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, w tym miażdżycy tętnic szyjnych i wieńcowych, wykraczające poza to, co można wytłumaczyć klasycznymi czynnikami ryzyka chorób układu krążenia, otyłością brzuszną i zespołem metabolicznym. U osób z zaawansowanym włóknieniem wątroby ryzyko to jest jeszcze wyższe. Dlatego pacjenci z MASLD powinni być poddawani ocenie kardiologicznej.

PRZEWLEKŁA CHOROBA NEREK

Powszechnie uznana definicja przewlekłej choroby nerek (*chronic kidney disease* – CKD) obejmuje osoby z szacunkowym współczynnikiem filtracji kłębuszkowej (*estimated glomerular filtration rate* – eGFR) poniżej 60 ml/min/1,73 m², nieprawidłową albuminurią lub jawnym białkomoczem. Częstość występowania CKD w przebiegu MASLD ocenia się na 20–50%, podczas gdy u osób bez MASLD odsetek ten waha się w zakresie 5–25% [17,29]. Liczne analizy potwierdziły, że wzrost częstości występowania CKD w tej populacji chorych nie zależał od powszechnie uznanych czynników ryzyka przewlekłej choroby nerek, takich jak nadciśnienie tętnicze czy cukrzyca typu 2. Meta-

analiza obejmująca łącznie prawie 64 tys. pacjentów wykazała, że NAFLD zdiagnozowana za pomocą nieinwazyjnych kryteriów diagnostycznych, obrazowania lub badania histologicznego, była związana z około 2-krotnym zwiększeniem częstości występowania CKD (OR, 2,12; 95% CI: 1,69–2,66) [30].

Upośledzenie czynności nerek wiąże się szczególnie z obecnością NASH rozpoznanej w oparciu o kryteria histologiczne (HR, 2,12; 95% CI: 1,42–3,17) oraz z zaawansowanym włóknieniem wątroby (OR, 5,20; 95% CI: 3,14–8,61). Co ważne, wykazano, że u pacjentów z NASH (potwierdzoną biopsją wątroby), gdy zmienili styl życia, w ciągu roku obserwowano poprawę histologiczną w zakresie NASH i poprawę czynności nerek.

Zależności patomechanizmu rozwoju MASLD i CKD obejmują:

- zmienioną aktywność enzymu konwertującego angiotensynę 2,
- upośledzoną obronę antyoksydacyjną za pośrednictwem jądrowego czynnika transkrypcyjnego pochodzenia erytroidalnego typu 2 (*nuclear factor erythroid 2-related factor 2* – NRF2), który jest jednym z kluczowych elementów odpowiedzi komórki na stres oksydacyjny),
- dysmetabolizm lipoprotein,
- zmienioną integralność bariery jelitowej,
- zaburzenia mikrobiomu [31,32].

Pewne znaczenie w procesie uszkodzenia nerek może mieć także miażdżycza naczyń.

Przedstawione obserwacje dotyczące zależności pomiędzy MASLD i CKD mają olbrzymie znaczenie kliniczne, ponieważ poprawa w zakresie choroby wątroby może również wpływać pozytywnie na przebieg choroby nerek. Z drugiej strony, diagnostyka i leczenie przewlekłej choroby nerek i jej następstw powinny zostać uwzględnione w procesie opieki nad pacjentami z MASLD.

ZESPÓŁ POLICYSTYCZNYCH JAJNIKÓW

Częstość występowania zespołu policystycznych jajników (*polycystic ovary syndrome* – PCOS) wynosi według różnych autorów 5–18%. Choroba ta charakteryzuje się przede wszystkim hiperandrogenizmem (nadmierne owłosienie, trądzik, zmiana sylwetki), obecnością wielotorbielowości jajników oraz zaburzeniami miesiączkowania [33].

W analizach epidemiologicznych wykazano, że częstość występowania MASLD w populacji kobiet

z PCOS wynosi 15–55% – w zależności od kryteriów diagnostycznych i populacji badanej [34]. Również częstość występowania NASH w tej grupie chorych znacznie przekracza obserwowaną w populacji ogólnej. Podobnie jak MASLD, PCOS jest powiązany z T2DM i insulinoopornością, przy czym ta ostatnia występuje u około 50–80% kobiet z PCOS. Insulinooporność może być ważnym elementem patogenezy PCOS [35]. Około 60% kobiet z PCOS ma otyłość lub istotną nadwagę, a u 50% stwierdza się zespół metaboliczny [36]. Istnieją jednak dowody na to, że u kobiet z PCOS, częściej niż u osób bez tej choroby występuje MASLD, również w populacji osób nieotyłych [37]. Hiperandrogenizm jest czynnikiem ryzyka MASLD u kobiet nieotyłych – niezależnie od wieku, otyłości, profilu lipidowego, insulinooporności czy statusu glikemicznego. Sugeruje to niezależny udział hiperandrogenizmu w patogenezie MASLD u kobiet, które nie są otyłe, ale chorują na PCOS.

NIEDOCZYNNOŚĆ TARCZYCY

Związek pomiędzy funkcją tarczycy i MASLD wynika z tego, że tarczyca odgrywa integralną rolę w utrzymaniu homeostazy metabolicznej, przez co wpływa między innymi na rozwój otyłości i dyslipidemii [38].

Co ciekawe, w jednym z badań porównanie przypadków niedoczynności tarczycy z grupą kontrolną (dobraną pod względem wieku i płci) stwierdzono większą częstość występowania MASLD zarówno u osób z subkliniczną niedoczynnością tarczycy, jak i jawną klinicznie niedoczynnością tarczycy [38]. Analiza wieloczynnikowa wykazała, że subkliniczna oraz jawna klinicznie niedoczynność tarczycy są ściśle powiązane z MASLD i nie zależą od metabolicznych czynników ryzyka. W jednym z badań przeprowadzonych w kohorcie pacjentów z NAFLD (potwierdzoną biopsją wątroby), niedoczynność tarczycy wykazano u 21% osób, podczas gdy w grupie kontrolnej dobranej pod względem wieku, płci, pochodzenia etnicznego, BMI i składowych zespołu metabolicznego – NAFLD występowała u 9,5% osób [39].

Ponadto częstość występowania NASH i zaawansowanego włóknienia wątroby była znacząco większa u osób z niedoczynnością tarczycy w porównaniu z grupą pacjentów z prawidłową czynnością tarczycy (52,4% vs. 37,2% dla NASH oraz 21,0% vs. 10,6% dla zaawansowanego włóknienia, $p < 0,01$) [40]. W innym badaniu opartym na danych z US NHANES

2007–2012 częstość występowania zaawansowanego włóknienia wątroby była znacznie większa u osób z subkliniczną niedoczynnością tarczycy niż u osób z prawidłową czynnością tarczycy (OR, 2,05; 95% CI: 1,01–4,16) [41].

Ostatnio sformułowano hipotezę, że receptor hormonu tarczycy może aktywować komórki gwiazdźiste wątroby. Sugeruje to potencjalną rolę sygnalizacji hormonu tarczycy w procesie fibrogenyzy wątroby [42]. Uzasadnia to prace nad wykorzystaniem cząsteczki agonisty receptora β hormonu tarczycy w leczeniu NASH i hiperlipidemii [43].

ŁUSZCZYCA

Łuszczyca jest przewlekłą chorobą zapalną, której częstość występowania w populacji ogólnej jest szacowana na 2–3%. Zaobserwowano, że występuje częściej u osób ze współistniejącymi zaburzeniami metabolicznymi i/lub otyłością [44]. Wykazano, że MASLD obserwuje się również częściej u osób z łuszczycą. W jednym z badań z udziałem 129 chorych na łuszczycę lub łuszczycowe zapalenie stawów stwierdzono, że NAFLD występowała u około 47% chorych na łuszczycę, a u 22% z nich potwierdzono także NASH [45]. W innym badaniu obejmującym osoby powyżej 55. roku życia wykazano skorygowany OR na poziomie 1,7 dla NAFLD (zidentyfikowanej ultrasonograficznie), niezależnie od spożycia alkoholu, palenia tytoniu i obecności zespołu metabolicznego [46].

Co ciekawe, występowanie NAFLD było również powiązane z ciężkością łuszczycy, niezależnie od wieku, płci, BMI, czasu trwania łuszczycy i spożycia alkoholu. W przypadku NAFLD związanej z łuszczycą częściej stwierdzano wyższe ryzyko włóknienia wątroby [47]. Toczą się dyskusje na temat zależności pomiędzy tymi chorobami. Wydaje się, że podstawą tego związku jest przewlekły stan zapalny i obwodowa insulinooporność [48]. Nadal jednak potrzebne są badania prospektywne, aby określić wpływ leczenia biologicznego łuszczycy na przebieg MASLD.

PODSUMOWANIE

Przedstawione dane kliniczne i laboratoryjne, jak również analiza zależności patogenetycznych, wyraźnie pokazują, że MASLD jest chorobą o klinicznym spektrum znacznie wykraczającym poza patologię zwią-

zaną z wątrobą. Występuje dwukierunkowa zależność pomiędzy MASLD i problemami pozawątrobowymi, w tym CVD, przewlekłą chorobą nerek, T2DM, niedoczynnością tarczycy, PCOS, łuszczycą i zespołem metabolicznym. Chociaż większość dotychczasowych przesłanek naukowych ma charakter obserwacyjny i retrospektywny, powiązania te mają istotne znaczenie kliniczne, w tym związane z prowadzeniem badań przesiewowych, modyfikacją czynników ryzyka i potencjalnych terapii.

KOFLIKT INTERESÓW

Autor nie zgłasza konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO

1. Eslam M, Sanyal AJ, George JA, on behalf of an international consensus panel: MAFLD: A consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology* 2020;158:1999-2014.
2. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol* 2020; 73: 202-209.
3. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*:10.1097/HEP.0000000000000520, June 24, 2023
4. Karlsen TH, Sheron N, Zelber-Sagi S et al. The EASL-Lancet Liver Commission: protecting the next generation of Europeans against liver disease complications and premature mortality. *Lancet* 2022; 399: 61-116.
5. Kim D, Tournas A, Kim WR. Nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Clin Liver Dis* 2018; 22: 133-140.
6. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*. 2003; 37: 917-923.
7. Li AA, Ahmed A, Kim D. Extrahepatic Manifestations of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gut Liver* 2020; 15: 168-178.
8. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA et al. NASH Clinical Research Network (CRN) Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology* 2011; 53: 810-820.
9. Stepanova M, Rafiq N, Younossi ZM. Components of metabolic syndrome are independent predictors of mortality in patients with chronic liver disease: a population-based study. *Gut*. 2010; 59: 1410-1415.
10. Ma J, Hwang SJ, Pedley A et al. Bi-directional analysis between fatty liver and cardiovascular disease risk factors. *J Hepatol*. 2017; 66: 390-397.
11. Kwon YM, Oh SW, Hwang SS et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with components of metabolic syndrome according to body mass index in Korean adults. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107: 1852-1858.
12. Ballestri S, Zona S, Targher G et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 936-944.
13. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 330-344.
14. Targher G, Bertolini L, Padovani R et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007; 30: 1212-1218.
15. Mantovani A, Byrne CD, Bonora E et al. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2018; 41: 372-382.
16. Adams LA, Harmsen S, St Sauver JL et al. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of death among patients with diabetes: a community-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1567-1573.
17. Targher G, Bertolini L, Chonchol M et al. Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and retinopathy in type 1 diabetic patients. *Diabetologia* 2010; 53: 1341-1348.
18. Gastaldello A, Kozakova M, Hvalbyund K et al. Fatty liver is associated with insulin resistance, risk of coronary heart disease, and early atherosclerosis in a large European population. *Hepatology* 2017; 49: 1537-1544.
19. Alexander M, Loomis AK, van der Lei J et al. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *Journal of Hepatology* 2016; 65: 589-600.
20. Anstee QM, Targher G, Day CP. Nonalcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extra-hepatic diseases. *Gut*. 2017; 66: 1138-1153.
21. Chatrath H, Vuppalanchi R, Chalasani N. Dyslipidemia in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2012; 32: 22-29.
22. Hui JM, Hodge A, Farrell GC et al. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? *Hepatology* 2004; 40: 46-54.
23. Fracanzani AL, Burdick L, Raselli S et al. Carotid artery intima-media thickness in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Med* 2008; 121: 72-78.
24. Sookoian S, Pirola CJ. Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: a systematic review. *J Hepatol* 2008; 49: 600-607.
25. Chung GE, Choi SY, Kim D et al. Nonalcoholic fatty liver disease as a risk factor of arterial stiffness measured by the cardioankle vascular index. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e654.
26. Salvi P, Ruffini R, Agnoletti D et al. Increased arterial stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: the Cardio-GOOSE study. *J Hypertens*. 2010; 28: 1699-1707.
27. Choi SY, Kim D, Kim HJ et al. The relation between non-alcoholic fatty liver disease and the risk of coronary heart disease in Koreans. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1953-1960.
28. Targher G, Byrne CD, Lonardo A et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Hepatol* 2016; 65: 589-600.
29. Ahn AL, Choi JK, Kim MN, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and chronic kidney disease in Koreans aged 50 years or older. *Korean J Fam Med* 2013; 34: 199-205.
30. Musso G, Gambino R, Tabibian JH et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease:

- a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2014; 11: e1001680.
31. Vilar-Gomez E, Calzadilla-Bertot L, Friedman SL et al. Improvement in liver histology due to lifestyle modification is independently associated with improved kidney function in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 332–344.
32. Musso G, Cassader M, Cohnhey S et al. Fatty liver and chronic kidney disease: novel mechanistic insights and therapeutic opportunities. *Diabetes Care*. 2016; 39: 1830–1845.
33. March WA, Moore VM, Willson KJ et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod* 2010; 25: 544–551.
34. Kelley CE, Brown AJ, Diehl AM et al. Review of nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 14172–14184.
35. Brzozowska MM, Ostapowicz G, Weltman MD. An association between non-alcoholic fatty liver disease and polycystic ovarian syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 243–247.
36. Ramezani-Binabaj M, Motalebi M, Karimi-Sari H et al. Are women with polycystic ovarian syndrome at a high risk of non-alcoholic Fatty liver disease; a meta-analysis. *Hepat Mon* 2014; 14: e23235.
37. Kim JJ, Kim D, Yim JY et al. Polycystic ovary syndrome with hyperandrogenism as a risk factor for non-obese non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 1403–1412.
38. Chung GE, Kim D, Kim W et al. Non-alcoholic fatty liver disease across the spectrum of hypothyroidism. *J Hepatol* 2012; 57: 150–156.
39. Pagadala MR, Zein CO, Dasarathy S et al. Prevalence of hypothyroidism in nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 528–534.
40. Kim D, Kim W, Joo SK et al. Subclinical hypothyroidism and low-normal thyroid function are associated with nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018; 16: 123–131.
41. Kim D, Yoo ER, Li AA et al. Low-normal thyroid function is associated with advanced fibrosis among adults in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 2379–2381.
42. Manka PP, Coombes JD, Bechmann LP et al. Thyroid hormone receptor regulates hepatic stellate cell activation. *J Hepatol* 2017; 66: S582.
43. Kelly MJ, Pietranico-Cole S, Larigan JD et al. Discovery of 2-[3,5-dichloro-4-(5-isopropyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)oxy]phenyl]-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro[1,2,4]triazine-6-carbonitrile (MGL-3196), a highly selective thyroid hormone receptor β agonist in clinical trials for the treatment of dyslipidemia. *J Med Chem* 2014; 57: 3912–3923.
44. Mallbris L, Ritchlin CT, Ståhle M. Metabolic disorders in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2006; 8: 355–363.
45. Roberts KK, Cochet AE, Lamb PB et al. The prevalence of NAFLD and NASH among patients with psoriasis in a tertiary care dermatology and rheumatology clinic. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 293–300.
46. van der Voort EA, Koehler EM, Dowlatshahi EA et al. Psoriasis is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease in patients 55 years old or older: results from a population-based study. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 517–524.
47. Gisondi P, Targher G, Zoppini G et al. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol* 2009; 51: 758–764.
48. Prussick RB, Miele L. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with psoriasis: a consequence of systemic inflammatory burden? *Br J Dermatol* 2018; 179: 16–29.

PRZEWLEKŁE CHOROBY I MARSKOŚĆ WĄTROBY

Pierwotny zespół Budda i Chiariego w Europie

Primary Budd-Chiari syndrome in Europe

Dorota Kozielowicz^{1, 2}, Julita Skrzypek²

¹ Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Wydział Lekarski Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
² Oddział Chorób Wątroby, Wojewódzki Szpital Obserwacyjno-Zakaźny im. T. Browicza w Bydgoszczy

ADRES DO KORESPONDENCJI: dr hab. n. med. Dorota Kozielowicz, prof. UMK, e-mail: d.kozielowicz@wsoz.pl

STRESZCZENIE

Pierwotny zespół Budda i Chiariego (*Budd-Chiari syndrome* – BCS) to rzadka choroba, której główną przyczyną w Europie jest dziedziczny lub nabyty stan nadkrzepliwości prowadzący do zaburzenia odpływu krwi żyłnej z wątroby, na odcinku od najdrobniejszych żył wątrobowych aż do połączenia żyły głównej dolnej z prawym przedsionkiem serca. Średni wiek pacjentów w chwili rozpoznania wynosi 35–40 lat, a choroba dotyczy obu płci w równym stopniu. Nowotwory mieloproliferacyjne bez obecności genu *BCR-ABL*, spośród nich czerwienica prawdziwa, są najczęstszą przyczyną BCS w Europie. Manifestacja kliniczna BCS jest bardzo zróżnicowana, a diagnostyka oparta na badaniach obrazowych: ultrasonografii dopplerowskiej, tomografii komputerowej i rezonansie magnetycznym. Terapia przeciwzakrzepowa prowadzona jest razem z zabiegami zwiększającymi odpływ żylny z wątroby realizowanymi według strategii progresywnego leczenia. Ważne jest leczenie choroby zasadniczej. Śmiertelność u pacjentów nieleczonych wynosi 80% w ciągu 3 lat. Wczesne rozpoznanie i leczenie BCS dają szansę 5-letniego przeżycia u 80% pacjentów.

SŁOWA KLUCZOWE: zespół Budda i Chiariego, żyły wątrobowe, nowotwory mieloproliferacyjne, antykoagulacja, ultrasonografia dopplerowska

ABSTRACT

Primary Budd-Chiari syndrome (BCS) is a rare disease caused by an inherited or acquired hypercoagulable state leading to impaired hepatic venous outflow tract. Changes concern from the small hepatic veins up to the ostial of the inferior vena cava into right atrium of the heart. The median patient's age at diagnosis is 35 to 40 years. Both sexes are affected equally. Myeloproliferative neoplasms without the presence of the *BCR-ABL* gene, among them polycythemia vera, are the most common cause of BCS in Europe. The clinical manifestation of BCS is extremely varied and diagnosis is based on imaging studies: Doppler ultrasound, computed tomography and magnetic resonance imaging. Life-long anticoagulation is carried out together with treatment of restoration of hepatic venous outflow tract according to a progressive treatment strategy. Therapy of the underlying disease is important. The mortality rate in untreated patients is 80% within 3 years. Early diagnosis and treatment of BCS give 80% of patients a chance of 5-year survival.

KEY WORDS: Budd-Chiari syndrome, hepatic veins, myeloproliferative neoplasms, anticoagulation, color-doppler ultrasonography

WPROWADZENIE

Pierwsza wzmianka o zespole Budda i Chiariego (*Budd-Chiari syndrome* – BCS) pochodzi z 1842 roku i zawdzięczamy ją Karlowi von Rokitanskiemu. Trzy lata później angielski lekarz – profesor King's College –

George Budd w dziele *Diseases of the Liver* opisał zamknięcie żyły wątrobowej powodujące bolesne powiększenie wątroby, nieuleczalne wodobrzusze i ostatecznie niewydolność wątroby [1]. Choć nie był pierwszym, jednak bardzo dokładnie przedstawił przebieg BCS, co spowodowało, że został upamiętniony w na-

zwie choroby. Z kolei w 1899 roku austriacki patolog Hans Chiari opisał zmiany patologiczne występujące w wątrobie towarzyszące zmianom wyszczególnionym przez Budda. Aktualnie zespół Budda i Chiariego jest definiowany jako zaburzenia odpływu krwi żyłnej z wątroby na odcinku od najdrobniejszych żył wątrobowych aż do połączenia żyły głównej dolnej z prawym przedsionkiem serca. Definicja nie obejmuje zespołu niedrożności zatok wątrobowych oraz prawokomorowej niewydolności serca i zaciskającego zapalenia osierdza jako przyczyn uszkodzenia wątroby. Zespół Budda i Chiariego dzieli się na pierwotny, w którym zaburzenia przepływu spowodowane są zakrzepicą lub procesami toczącymi się w ścianie naczyń, i wtórny, w którym zaburzenia zlokalizowane są poza światłem naczyń [2]. Wtórne postaci BCS są rzadkie, stanowią mniej niż 1% wszystkich przypadków [3].

ANATOMIA ŻYL WĄTROBOWYCH

Żyły wątrobowe (*hepatic veins* – HV) rozpoczynają się w zrazikach wątroby drobnymi gałązkami, żyłami śródzrazikowymi, zbierającymi krew z otaczającego je miąższu, skanalizowanego przez włosowate naczynia zatokowe. Łącząc się, przechodzą w żyły podzrazikowe, które w dalszym przebiegu tworzą trzy żyły wątrobowe uchodzące skośnie do żyły głównej dolnej (*inferior vena cava* – IVC) przed jej przejściem przez przeponę. Prawa żyła wątrobowa drenażuje krew z segmentów 6, 7 oraz z części 5 i 8. Jej pień o długości 11–12 cm utworzony jest z około 11 ramion i wpływa do prawego brzegu żyły głównej dolnej. Najczęstszym wariantem anatomicznym żył wątrobowych jest dodatkowa prawa żyła wątrobową dolną (10–20%), która drenażuje segment 6 i samodzielnie wpada do IVC. Żyła wątrobową środkową drenażuje segmenty 4, 5 i 8. Uchodzi do lewego brzegu IVC, zazwyczaj tworząc wspólny pień z lewą żyłą wątrobową (90%), lub rzadziej samodzielnie (10%). Lewa żyła wątrobową drenażuje segmenty 2, 3 i tylną część 4. Żyły płata ogoniastego (segment 1) o dużej zmienności lub pojedyncze naczynie zazwyczaj uchodzą bezpośrednio do żyły głównej dolnej. Żyły wątrobowe wykazują dużą zmienność anatomiczną. Dotyczy ona zarówno liczby gałęzi tworzących poszczególne żyły, jak i przebiegu głównych pni. Różna jest liczba małych żył drenażujących segmenty prawej i lewej części wątroby (w tym segmentu 1), które wpadają bezpośrednio do IVC. Po-

szczególne żyły wątrobowe mogą uchodzić do części piersiowej żyły głównej dolnej lub nawet, w bardzo rzadkich przypadkach, do prawego przedsionka serca. Mogą też łączyć się w jeden wspólny pień spływający do IVC powyżej przepony, lub bezpośrednio do przedsionka obok jej ujścia [4,5].

EPIDEMIOLOGIA ZESPOŁU BUDDA I CHIARIEGO

Pierwotny BCS należy do chorób rzadkich, ponieważ częstość jego występowania szacuje się na 1 przypadek na 1 mln osób rocznie. Średni wiek pacjentów w chwili rozpoznania wynosi 35–40 lat, a choroba dotyczy obu płci w równym stopniu [6]. Podstawowym zaburzeniem występującym u około 75% chorych w Europie jest dziedziczny lub nabyty stan nadkrzepliwości.

PRZYZYNY ZESPOŁU BUDDA I CHIARIEGO

Nowotwory mieloproliferacyjne

Nowotwory mieloproliferacyjne (*myeloproliferative neoplasms* – MPN) bez obecności genu *BCR-ABL1* są najczęstszą przyczyną BCS w Europie. Rozpoznaje się je u 16–62% chorych. Najbardziej rozpowszechniona spośród nich jest czerwienica prawdziwa (*polycythemia vera* – PVA) (18–43% pacjentów), następnie nadpłytkowość samoistna (*essential thrombocythosis* – ET) (8–14% chorych), najmniej – mielofibroza (*myelofibrosis* – MF). U 26–52% chorych z MPN stwierdza się obecność mutacji V617F genu *JAK2* kodującego kinazę tyrozynową. Częstość jej występowania jest wyższa w PVA (95%) niż ET (57%) i MF (50%) [2,7,8].

Wykazano, że w momencie rozpoznania BCS częściej występuje utajony (obecność mutacji z prawidłową morfologią krwi) niż jawny (obecność mutacji z podwyższonym stężeniem hemoglobiny, liczby białych krwinek i/lub płytek krwi) MPN [9,10]. Jednakże u 41% chorych z zespołem Budda i Chiariego i obecną mutacją *JAK2* V617F w ciągu 7 lat obserwacji dochodzi do rozwoju charakterystycznych laboratoryjnych lub morfologicznych cech MPN. W badaniach przesiewowych mutacji *JAK2* V617F u pacjentów z zakrzepicą żył trzewnych bez typowych cech hematologicznych MPN chorobę zidentyfikowano odpowiednio u 17,1% i 15,4% badanych pacjentów z BCS i zakrzepicą żyły wrotnej (*portal vein* – PV). Wyniki te potwierdzają zasadność rutynowego badania mutacji

JAK2 V617F w tej grupie chorych [11]. U około 2,9% pacjentów z BCS wykrywa się mutację kalretikuliny (*CALR*). Aktualnie zaleca się jej oznaczenie u chorych spełniających następujące kryteria:

- wielkość śledziony ≥ 16 cm,
- liczba płytek krwi > 200 tys.,
- brak mutacji *JAK2 V617F* [12].

Trzecia z mutacji związana z MPN to mutacja genu dla receptora trombopoetyny (*MPL 515*). Identyfikuje się ją najrzadziej u chorych z BCS. Częstość jej występowania u chorych na ET i MF szacuje się odpowiednio na 5% i 5–10% [11].

Oznaczenia tych mutacji wykonuje się z reguły sekwencyjnie. W przypadku niewykrycia mutacji *JAK2 V617F*, w następnej kolejności przeprowadza się test na mutację w eksonie 12 *JAK2* oraz *CALR* i *MPL*. Niestety konwencjonalne testy genetyczne (testy identyfikujące konkretne mutacje, metody przesiewowe, tradycyjne metody sekwencjonowania) mogą dać wynik fałszywie ujemny z powodu niskiej ekspresji alleli lub obecności mutacji niekanonicznych, tj. innych niż *JAK2*, *CALR* i *MPL*. Istnieje wówczas ryzyko błędnej klasyfikacji nowotworu mieloproliferacyjnego jako potrójnie ujemnego lub jego wykluczenia. Zapobiega temu wykorzystanie metod wysokoprzepustowych i obejmujących cały genom – jak mikromacierze DNA i RNA – oraz sekwencjonowanie następnej generacji (*next generation sequencing* – NGS). Dzięki temu można przeprowadzić z wysoką czułością bezpośrednią analizę wszystkich genów [6].

Wrodzone trombofilie

Wrodzone trombofilie są spowodowane mutacjami, które zwiększają podatność na zakrzepicę poprzez wzrost wytwarzania trombiny lub zmniejszenie zdolności jej neutralizacji. Najczęstszą dziedziczną trombofilią, a zarazem drugim co do częstości czynnikiem prozakrzepowym stwierdzanym u chorych z BCS, jest mutacja czynnika V Leiden. Powoduje ona powstanie białka opornego na działanie białka C, które hamuje proces krzepnięcia krwi. Chorobę wykrywa się u około 22–32% pacjentów z BCS w Europie [13]. Niedobór białka C, białka S i antytrombiny stwierdzono odpowiednio u 13%, 6% i 4% pacjentów z BCS. Aktywność tych białek syntetyzowanych w wątrobie może być obniżona w zaawansowanej chorobie wątroby oraz w przypadku stosowania niektórych leków, np.: doustnych środków antykoncepcyjnych czy antagonistów witaminy K (*vitamin K antagonists* – VKA), co należy

uwzględnić w interpretacji wyniku. Pomocna w oszacowaniu deficytu może być ocena ich stężenia w porównaniu ze stężeniem pozostałych białek syntetyzowanych w wątrobie. Stosunek jednego z nich do innych białek wątrobowych ($[\text{czynniki II} + \text{czynniki X}] \div 2$) mniejszy niż 0,7 sugeruje obecność dziedzicznego niedoboru [12]. Niemniej jednak najlepszym narzędziem diagnostycznym pozostają badania genetyczne. Najrzadziej wśród chorych z BCS stwierdza się mutację genu protrombiny *G20210A* [14].

Zespół antyfosfolipidowy

Przeciwciała antyfosfolipidowe występują u 18–25% chorych z BCS, co czyni zespół antyfosfolipidowy (*antiphospholipid syndrome* – APS) drugą najczęstszą nabytą przyczyną omawianej choroby w Europie. Spośród przeciwciał najbardziej swoisty jest antykoagulant toczniowy, następnie przeciwciała przeciw $\beta 2$ glikoproteinie i antykardiolipinowe [14].

Inne czynniki

Nocna napadowa hemoglobinuria (*paroxysmal nocturnal hemoglobinuria* – PNH) jest trzecim po MPN i APS nabytym czynnikiem powodującym BCS. Częstość jej występowania szacuje się na 7–12% [14]. Spośród innych chorób związanych z BCS wymienia się m.in. chorobę Behçeta, hiperhomocysteinemię, mastocytozę, sarkoidozę oraz celiakię. W przypadku tej ostatniej doniesienia pochodzą głównie z Europy Południowej i Afryki Północnej [15]. Pewną rolę w rozwoju BCS odgrywają również czynniki lokalne, czyli zakażenia, urazy oraz procesy zapalne toczące się w jamie brzusznej, np. w przebiegu ostrego zapalenia trzustki, jelit lub dróg żółciowych [14].

OBRAZ KLINICZNY

Manifestacja kliniczna BCS jest bardzo zróżnicowana, a objawy nierzadko niespecyficzne. Ból brzucha współistniejący z gorączką, nagłym powiększeniem wątroby i wodobrzuszem nie są wcale powszechne, choć uważa się je za typowe dla BCS. Izolowane wodobrzusze stwierdza się u 62–83% pacjentów. U około 10% chorych występuje krwawienie z żyłaków. Nierzadko przebieg jest bezobjawowy [14].

Objawy BCS różnią się w zależności od lokalizacji niedrożności. Gdy dotyczy ona HV, początek jest z reguły gwałtowny, a w obrazie klinicznym dominuje ból brzucha, powiększenie wątroby, żółtaczką i krwawienia z żyłaków przełyku będące wynikiem rozwijającego się nadciśnienia wrotnego. Obustronne obrzęki i sinica kończyn dolnych, głównie stóp oraz goleni, poszerzenie naczyń żylnych jamy brzusznej, bezpłodność (przekrwienie narządów jamy brzusznej), żylaki powrózka nasiennego i rzadziej moszny sugerują zajęcie IVC. W tym przypadku narastanie objawów jest wolniejsze [14].

BCS może występować w formie ostrej, podostrej lub przewlekłej. Zespół ten rzadko jest przyczyną ostrej niewydolności wątroby (*acute liver failure* – ALF). Rokowanie jest niepomyślne, ponieważ śmiertelność wewnątrzzpitalna sięga 60% [16]. U 5% chorych może się rozwinąć ostra, nałożona na przewlekłą, niewydolność wątroby (*acute on chronic liver failure* – ACLF). Najczęstszym powodem jest zakrzepica w stencie [14].

Rak wątrobowokomórkowy (*hepatocellular carcinoma* – HCC) występuje u około 11% europejskich pacjentów. Czynniki ryzyka jego rozwoju są płeć męska, niedrożność IVC i mutacje czynnika V. Niejednokrotnie trudność sprawia odróżnienie HCC od łagodnych guzków regeneracyjnych. Klasyczne radiologiczne kryterium, jak *washout* w fazie żyłnej, ma małą wartość diagnostyczną w BCS, podobnie jak w innych chorobach naczyniowych wątroby [17]. Podejrzenie HCC jest większe, gdy średnica guzka/guzków przekracza 3 cm, a stężenie alfa-fetoproteiny (*alpha-fetoprotein* – AFP) w surowicy krwi jest wyższe niż 15 ng/ml. Rak wątrobowokomórkowy w zespole Budda i Chiariego jest zazwyczaj wysoko zróżnicowany, zlokalizowany w obwodowych częściach wątroby i rzadziej – niż np.: w przebiegu zakażenia HBV – doprowadza do inwazji żyły wrotnej [18].

DIAGNOSTYKA

Badania obrazowe

Diagnostyka zespołu Budda i Chiariego oparta jest na badaniach obrazowych. Powszechnie wykorzystuje się ultrasonografię dopplerowską (*color-doppler ultrasonography* – CDUS), tomografię komputerową (TK) i rezonans magnetyczny (*magnetic resonance imaging* – MRI). CDUS służy do oceny przepływu w HV i IVC. Czułość i swoistość metody wynosi odpowied-

nio 89% i 68% [19]. TK daje możliwość oceny lokalizacji i stopnia zwężenia światła HV przez zakrzep oraz anatomii naczyń, co jest pomocne w przypadku zastosowania zabiegu przeszłyjnego wewnątrzwątrobowego zespolenia wrotno-układowego (*transjugular intrahepatic portosystemic shunt* – TIPS). MRI pozwala uwidocznąć wtórne do okluzji HV/IVC zmiany w mięszu wątroby i ocenić charakter guzków związanych z BCS [20,21].

Wyniki badań obrazowych różnią się w fazie ostrej, podostrej i przewlekłej choroby. W ostrej fazie BCS w obrazie CDUS:

- HV jest poszerzona, wypełniona w całości lub częściowo przez hipoechogeniczną skrzepinę, lub niewidoczna, bez przepływu,
- wątroba jest powiększona, jej miąższ niejednorodny, hipoechogeniczny lub heterogeniczny, segment 1 niepowiększony lub nieznacznie powiększony może uciskać IVC,
- pojawiają się poszerzenia powyżej 3 mm w żyłę płata ogoniastego (w prawidłowych warunkach niewidoczne),
- występuje wodobrzusze,
- w żyłę wrotną obserwuje się zwolnienie przepływu, ciągły przepływ bez oscylacji widma dopplerowskiego lub przepływ odwrotny (hepatofugalny) [21]. W fazie przewlekłej widać:
- znaczny kompensacyjny przerost segmentu 1,
- zanik części bocznych obu płatów wątroby,
- przerost segmentów centralnych, czyli 8 i 4a,
- odcinkowe pseudoguzowate przerosty miąższu,
- wzrost echogeniczności.

Żyły wątrobowe z reguły są niewidoczne, niedrożne lub częściowo drożne ze zwężeniami. Następuje odwrócenie kierunku przepływu o jednofazowym widmie oraz w odcinkach drożnych żył wątrobowych re-dystrybucja krwi poprzez wewnątrzwątrobowe kolaterale do drożnych żył dodatkowych. Przepływ w PV może być zwolniony, odwrócony lub nieobecny z powodu współistniejącej zakrzepicy, rozwija się nadciśnienie wrotne [21].

Elastografia

Wykorzystanie elastografii w rutynowej diagnostyce BCS nie jest do końca zdefiniowane. Dotychczas pomiar sztywności wątroby był wykorzystywany do oceny poprawy przekrwienia po interwencji wewnątrznacyniowej [22].

Biopsja wątroby

Wraz z postępem, jaki dokonał się w technikach obrazowania wątroby, zmalało znaczenie biopsji. Obecnie nie stanowi ona składowej algorytmu diagnostycznego BCS, z wyjątkiem postaci choroby dotyczącej drobnych naczyń żylnych (*small-vein BCS*). W tym przypadku ocena histologiczna biopsji narządu jest konieczna, aby postawić rozpoznanie [14]. Typowe zmiany histopatologiczne to:

- niedokrwienność martwica komórek wątrobowych,
- rozszerzenie sinusoidalne spowodowane zastojem przepływu krwi i zwłóknienie okołozatokowe przeważające w części środkowej zrazika.

Rozwijające się zwłóknienie z czasem doprowadza do marskości wątroby. Często występuje guzkowy rozrost regeneracyjny i ogniskowy rozrost guzkowy. Oprócz HCC opisano gruczolaki wątrobowokomórkowe. Zmiany te są nierównomiernie rozmieszczone w wątrobie [6]. Do oceny charakteru guzków może być wykorzystana biopsja celowana, choć podkreśla się, że przy obecności wielu guzków często nie jest wiadome, które z nich należy poddać ocenie. Przeprowadzenie biopsji wątroby:

- przezskórnej wiąże się ze zwiększonym ryzykiem krwawień,
- przezszyjnej może być trudne technicznie ze względu na obecność zakrzepicy żył trzewnych [23].

Badania laboratoryjne

Wyniki badań laboratoryjnych są zróżnicowane. Aktywność aminotransferaz jest zwykle znacząco podwyższona w ostrej fazie choroby. Ich szybkie obniżenie świadczy o ostrym niedokrwieniu narządu. Testy oceniające czynność wątroby (stężenie bilirubiny, albuminy w surowicy, INR) wykazują różny stopień zmian. Parametry morfologii krwi mogą wykazywać zmiany typowe dla hypersplenizmu, nowotworów mieloproliferacyjnych, będących główną przyczyną rozwoju BCS, lub pozostawać w granicach normy. Jak już wcześniej wspomniano stężenie AFP powyżej 15 ng/ml może sugerować obecność HCC wśród guzków regeneracyjnych. Dlatego u pacjentów z przewlekłym BCS zalecane jest jej oznaczanie co 6 miesięcy.

Inne badania

Badania te wykonuje się, aby wykryć następstwa nadciśnienia wrotnego, w tym wodobrzusze (US, paracen-

teza, analiza płynu puchlinowego), żylaki przełyku, żołądka, gastropatię wrotną (endoskopia przewodu pokarmowego).

LECZENIE

Istotą postępowania terapeutycznego w BCS jest osiągnięcie dwóch podstawowych celów. Po pierwsze, zapobieganie progresji zakrzepicy poprzez leczenie przeciwwzakrzepowe prowadzone z reguły do końca życia – ze względu na istniejący stan prokoagulacyjny. Po drugie, poprawa (zwiększenie/przywrócenie) odpływu żylnego z wątroby – głównie dzięki zabiegom endowaskularnym. Są one realizowane według tzw. strategii progresywnego leczenia, która polega na zastosowaniu w początkowym etapie małoinwazyjnych zabiegów z możliwością stopniowego zwiększania ich inwazyjności w zależności od odpowiedzi klinicznej. Nie mniej ważne jest leczenie choroby zasadniczej. W MPN i PNH daje ono lepsze wyniki niż sama terapia przeciwkrzepliwa. Leczenie powikłań nadciśnienia wrotnego prowadzi się zgodnie z obowiązującymi standardami.

Antykoagulacja

Wszyscy pacjenci z BCS powinni otrzymywać leki przeciwkrzepliwe, nawet w przypadku braku rozpoznanego zaburzenia prozakrzepowego. Leczenie powinno być rozpoczęte tak szybko, jak to możliwe po wykryciu zakrzepicy. Głównym jego celem jest zapobieganie progresji zakrzepicy. Prawdopodobieństwo rekanalizacji niedrożnych żył wątrobowych jest bardzo niskie. Terapię rozpoczyna się z reguły od heparyny drobnocząsteczkowej (*low-molecular weight heparin* – LMWH), a następnie kontynuuje doustnymi antykoagulantami – według ogólnie przyjętych zasad. Najlepiej zbadane jest stosowanie VKA, głównie warfaryny. Docelowe jest osiągnięcie wartości INR w zakresie 2–3 [6,24]. Istnieje obawa o stosowanie tych preparatów w przypadku zaburzeń krzepnięcia i żylaków. Aby zminimalizować ryzyko wystąpienia krwawienia, przed rozpoczęciem leczenia przeciwwzakrzepowego należy wykonać endoskopię górnego odcinka przewodu pokarmowego w celu oceny żylaków. Przeprowadzenie inwazyjnych interwencji endoskopowych związanych z dużym ryzykiem krwawienia (np.: podwiązanie żylaków przełyku opaskami elastycznymi, obli-

teracja klejami cyjanoakrylowymi w monoterapii lub w połączeniu z wprowadzeniem coili naczyniowych w żyłach żołądkach) powinno nastąpić przed rozpoczęciem leczenia przeciwkrzepliowego, a u chorych już przyjmujących leki przeciwzakrzepowe – zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami [25].

Sharma i wsp. wykazali, że pacjenci, u których krwawienie z żyłaków było pierwszą manifestacją BCS, mogą bezpiecznie rozpocząć terapię przeciwkrzepliową po przeprowadzeniu endoskopowego leczenia żyłaków i interwencji wewnątrznaczyniowej (angioplastyka ± stent, *shunt*). Częstość występowania nawrotów krwawień z żyłaków u tych pacjentów była porównywalna z obserwowaną w grupie kontrolnej, którą stanowili chorzy z BCS i wodobrzuszem, bez krwawień (12,5% vs. 7,5%) [26]. Bezpośrednie doustne inhibitory krzepnięcia (*direct oral anticoagulant inhibitors* – DOAC), np.: rywaroksaban, dabigatran, apiksaban, nie wymagają monitorowania parametrów krzepnięcia, co stanowi ich niewątpliwą zaletę. Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tych leków przeprowadzono w badaniu VALDIG, w którym chorzy z BCS stanowili 14%. Stwierdzono, że DOAC są bezpieczne i skuteczne porównywalnie do VKA [27]. Sharma i wsp. poddali analizie także ryzyko wystąpienia poważnych krwawień podczas stosowania dabigatranu lub warfaryny. Okazało się ono porównywalne i wynosiło po 6 miesiącach 3,5% dla dabigatranu i 2% dla warfaryny, a po 12 miesiącach – odpowiednio 3,5% i 6,5% [28].

Z kolei w badaniu Semmler i wsp. poważne krwawienia spontaniczne i po procedurach medycznych wystąpiły odpowiednio u 18,2% i 2,2% leczonych DOAC przez ponad 2 lata w porównaniu z 10,3% i 7,7% pacjentów w grupie leczonej LMWH lub VKA. Skuteczność wszystkich terapii była porównywalna, ale u chorych z MPN okazała się najniższa, niezależnie od jej rodzaju [29].

Istnieją sytuacje kliniczne, w których stosowanie DOAC nie jest zalecane lub ich dawkowanie powinno być zmodyfikowane. U chorych z zespołem antyfosfolipidowym nadal powinno się stosować preparaty, które są antagonistami witaminy K. Próby zastąpienia w profilaktyce przeciwzakrzepowej VKA przez DOAC (rywaroksaban, apiksaban) w zakrzepowym APS zakończyły się niepowodzeniem. Wśród chorych leczonych DOAC, w porównaniu do chorych przyjmujących warfarynę, obserwuje się wyraźnie zwiększoną częstość epizodów zakrzepowych i ich nawrotów [30].

Monoterapia antykoagulantami jest wystarczająca w kontroli łagodnych postaci choroby, czyli u około

15% pacjentów. W pozostałych przypadkach należy rozważyć dodatkowe metody terapeutyczne.

Interwencje wewnątrznaczyniowe

Zabiegi endowaskularne mają na celu zwiększyć odpływ żylny z wątroby. Najczęściej stosowana jest angioplastyka, zespolenia (*shunt*) a najrzadziej tromboliza. Preferowane są zabiegi małoinwazyjne, które pozwalają przywrócić prawidłowy przepływ krwi w wątrobie. Angioplastykę HV i/lub IVC (ze stentowaniem lub bez niego) wykonuje się obecnie u 40–93% pacjentów z BCS na świecie. Zazwyczaj mamy do czynienia z zakrzepicą kilku żył wątrobowych. Wytyczne nie określają, ile HV należy udrożnić, ale obowiązuje zasada przywrócenia w pierwszej kolejności przepływu w największej żyły wątrobowej. U pacjentów z niedrożnością HV i IVC zaleca się postępowanie, w którym pierwszym etapem jest uzyskanie przepływu w żyły głównej dolnej. U części chorych, zwłaszcza tych, u których żyły pęta ogoniastego wątroby uchodzą do IVC poniżej przeszkody, wiąże się to z osiągnięciem poprawy [14].

W jednym badaniu klinicznym z randomizacją i grupą kontrolną, w którym uczestniczyło 88 pacjentów z BCS, wykazano lepsze 3-letnie przeżycie bez ponownego zwężenia (restenoza) w grupie chorych, którzy poddano rutynowemu stentowaniu HV łącznie z angioplastyką, w porównaniu do pacjentów, u których przeprowadzono tylko zabieg angioplastyki (96% vs. 60,4%) [31]. Jednak stentowanie może ograniczyć zastosowanie TIPS na późniejszym etapie leczenia, dlatego zgodnie z aktualną strategią, w pierwszej kolejności zalecana jest angioplastyka balonowa. Jej nieskuteczność stanowi wskazanie do wprowadzenia stentu [14].

U pacjentów, u których choroba postępuje lub rekanalizacja żył wątrobowych jest niemożliwa albo okazała się niewystarczająca w ograniczeniu objawów klinicznych choroby, kolejnym krokiem jest wykonanie przeszzyjnego wewnątrzwątrobowego zespolenia wrotno-układowego. Garcia-Pagán i wsp. wykazali 5-letnie przeżycie bez przeszczepienia wątroby u 78% badanych po zastosowaniu TIPS [32]. Modyfikacją TIPS jest bezpośrednie wewnątrzwątrobowe zespolenie wrotno-układowe (*direct intrahepatic porto-systemic shunt* – DIPS) polegające na połączeniu IVC z gałęzią PV. Wskazaniem do jego zastosowania jest niedrożność kilku żył wątrobowych.

Tromboliza ogólnoustrojowa lub miejscowa żył wątrobowych/żyły głównej dolnej jest obecnie rzad-

ko wykorzystywaną metodą leczenia chorych z BCS. Jej przeprowadzenie powinno być ograniczone do wyspecjalizowanych ośrodków – ze względu na ryzyko powikłań krwotocznych, które mogą być śmiertelne. Opisano korzystne efekty po podaniu lokalnie środka trombolitycznego w przypadku wystąpienia ostrej zakrzepicy w stencie [33]. Najczęstszym powikłaniem zabiegów wewnątrznaczyniowych są krwaki, które mogą powstać w miejscu nakłucia, w wątrobie, jamie opłucnej lub otrzewnej. Ponadto istnieje ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca, posocznicy, ostrego uszkodzenia nerek związanego z podaniem kontrastu i nakłucia dróg żółciowych [14]. Poważnym powikłaniem ograniczającym skuteczność TIPS jest wcześniej wspomniana ostra zakrzepica w stencie lub jego nieprawidłowe położenie, a także encefalopatia wątrobowa. Częstość ich występowania szacuje się na 18–27% [34]. W bezpośrednim okresie po zabiegu może dojść do rozwoju ostrej dekompensacji funkcji wątroby.

Zabiegi chirurgiczne

Zespolenia wrotno-układowe wykonywane metodą chirurgiczną (zespolenie żyły krezkowej górnej z IVC – krezkowo-czecz; żyły krezkowej z prawym przedsionkiem serca – krezkowo-przedsionkowe) są obarczone znaczną liczbą powikłań i wysoką śmiertelnością. Dlatego, gdy wprowadzono zabiegi wewnątrznaczyniowe, straciły na znaczeniu i zostały zaniechane [6].

Przeszczepienie wątroby

Przeszczepienie wątroby (*liver transplantation* – LT) wykonywane jest tylko w wybranych sytuacjach klinicznych. Zazwyczaj stanowi ostatnią opcję dla pacjentów, u których inne metody leczenia nie przyniosły spodziewanych rezultatów (np. utrzymują się objawy przewlekłego BCS mimo leczenia wewnątrznaczyniowego) lub dla chorych, którzy nie kwalifikują się do alternatywnych metod leczenia. Wskazaniem do LT jest także ALF, HCC. W europejskim badaniu obejmującym 248 pacjentów z BCS, u których jako pierwszą metodę leczenia zastosowano transplantację wątroby, roczne, 5-letnie i 10-letnie przeżycie wynosiło odpowiednio 76%, 71% i 68% [35]. Z kolei, gdy wykorzystano strategię progresywnego leczenia, to ostatecz-

nie przeszczepienia wątroby wymagało 7% chorych, a wskaźniki przeżycia były u nich zbliżone do tych, jakie osiągnięto w pierwszej grupie. [32]. Nawroty BCS po LT występują u 7–11% pacjentów. Wiele ośrodków zaleca prowadzenie leczenia przeciwzakrzepowego po LT do końca życia pacjentów [35,36].

ZESPÓŁ BUDDA I CHIARIEGO A CIĄŻA

Kobiety w wieku rozrodczym stanowią część chorych z BCS. Częstość występowania BCS u ciężarnych może sięgać 21% i jest wyższa w krajach Azji niż Europy i Ameryki Północnej. Ciąża i połóg związane są z większym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Wyniki badań wskazują, że ciąża nie jest jedynym czynnikiem odpowiedzialnym za wystąpienie zakrzepicy żył wątrobowych. U większości pacjentek stwierdza się istnienie co najmniej dwóch innych czynników prozakrzepowych. Ciąża nie jest przeciwwskazana u kobiet z BCS. Wykazano jednak związane z nią zwiększone ryzyko wystąpienia poronień lub przedwczesnych porodów. Szansa urodzenia żywego dziecka wzrasta po osiągnięciu 20. tygodnia ciąży. Leczenie przeciwzakrzepowe powinno być kontynuowane zarówno w czasie jej trwania jak i w okresie poporodowym. Wskazana jest LMWH, ponieważ VKA wykazują działanie teratogenne. Stosowania warfaryny należy unikać podczas całej ciąży, ale jest bezwzględnie przeciwwskazana podczas pierwszego trymestru (ze względu na ryzyko wystąpienia płodowego zespołu warfarynowego i wad rozwojowych ośrodkowego układu nerwowego) oraz ostatnich czterech tygodni ciąży (w związku ze zwiększeniem ryzyka krwawienia u matki i płodu oraz wzrostem umieralności płodu zwłaszcza podczas porodu) [37].

Acenokumarol nie może być podawany w trakcie całej ciąży [38]. Warfaryna nie przenika do mleka matki i w razie konieczności można ją stosować w okresie karmienia piersią [37]. Natomiast acenokumarol przenika do pokarmu kobiecego w ilości, która nie wpływa na dziecko. Mimo to decyzję o jego zastosowaniu w okresie laktacji należy podejmować indywidualnie, z zachowaniem ostrożności, a dziecku podawać profilaktycznie 1 mg witaminy K₁ [38].

U pacjentek, które nie otrzymywały wcześniej leków przeciwzakrzepowych, decyzja o ich wprowadzeniu powinna być podjęta w oparciu o ocenę stanu prozakrzepowego oraz historię położniczą. W jednym z badań wykazano, że leczenie przeciwkrzepliwie było zwią-

zane z krwawieniem poporodowym, które jednak nie wpływało na ogólną śmiertelność [39]. Pacjentki należy badać pod kątem nadciśnienia wrotno-płucnego, które może się zwiększyć w czasie ciąży. Ponadto w drugim trymestrze zaleca się przeprowadzenie badania przesiewowego w kierunku żylaków przełyku. Jeżeli ciężarna nie stosowała wcześniej β -blokerów, należy rozpocząć ich profilaktyczne podawanie. Rekomendowany jest poród drogą pochwową, a w razie potrzeby użycie kleszczy lub próżnociągu. Opiekę nad ciężarną powinien sprawować wielodyscyplinarny zespół, w którym kluczową rolę odgrywa położnik mający doświadczenie w prowadzeniu ciąży wysokiego ryzyka [6,40].

ROKOWANIE

Charakterystyczna dla zespołu Budda i Chiariego jest wysoka śmiertelność szacowana na 80% w ciągu 3 lat – u pacjentów nieleczonych. Rokowanie znacznie się poprawia, jeżeli choroba zostanie wcześniej zdiagnozowana i leczona. Wówczas szansa na 5-letnie przeżycie wzrasta do 80%. Skale prognostyczne (Clichy Prognostic Score, New Clichy Prognostic Score, Rotterdam Score, BCS Survival Score), choć przydatne w ocenie klasyfikacji ciężkości BCS, nie powinny być wykorzystywane do wyboru opcji leczenia dla danego pacjenta. Dotyczy to także skali prognostycznej BCS-TIPS [6].

PODSUMOWANIE

Zespół Budda i Chiariego jest rzadką chorobą rozpoznawaną głównie u młodych dorosłych. Najczęstszą przyczyną w Europie są nowotwory mieloproliferacyjne, zespół antyfosfolipidowy oraz nocna napadowa hemoglobiuria. Diagnostyka opiera się głównie na badaniach obrazowych, z których rolę przesiewowego odgrywa ultrasonografia dopplerowska. W leczeniu zastosowanie mają leki przeciwkrzepliwie podawane wszystkim chorym z reguły do końca życia oraz zabiegi endowaskularne. U wybranych pacjentów wykonuje się TIPS lub przeszczepienie wątroby. U pacjentów nieleczonych rokowanie jest niepomyślne – 3-letnie przeżycie wynosi 20%.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorki nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Haubrich WS. Budd of the Budd-Chiari Syndrome. *Gastroenterology* 2000; 118: 1050.
2. Darwish Murad S, Plessier A, Hernandez-Guerra M et al. Etiology, management, and outcome of the Budd-Chiari syndrome. *Ann Intern Med* 2009; 151: 167-175.
3. Zhang W, Qi X, Zhang X et al. Budd-Chiari syndrome in China: a systemic analysis of epidemiological features based on the Chinese literature survey. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015: 738548A.
4. Łasiński W, Reicher Anatomia człowieka. Red. A. Bochenek, M. Reicher Wydawnictwo Lekarskich PZWL 1993, tom II: 291-295.
5. Bismuth H.: Surgical anatomy of the liver. In: *Liver Surgery*. Ed. S. Bengmark, LH Blumgart. Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne and New York 1986; 12: 1-7.
6. Garcia-Pagan JC, Valla DC. Primary Budd-Chiari Syndrome. *N Engl J Med* 2023; 388: 1307-1316.
7. Xavier SG, Gadelha T, Pimenta G et al. JAK2V617F mutation in patients with splanchnic vein thrombosis. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1770-1777.
8. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 2005; 365: 1054-1061.
9. Westbrook RH, Lea NC, Mohamedali AM et al. Prevalence and clinical outcomes of the 46/1 haplotype, Janus kinase 2 mutations, and ten-eleven translocation 2 mutations in Budd-Chiari syndrome and their impact on thrombotic complications post liver transplantation. *Liver Transpl* 2012; 18: 819-827.
10. Goulding C, Uttenthal B, Foroni L et al. The JAK2V617F tyrosine kinase mutation identifies clinically latent myeloproliferative disorders in patients presenting with hepatic or portal vein thrombosis. *Int J Lab Hematol* 2008; 30: 415-419.
11. Smalberg JH, Arends LR, Valla DC et al. Myeloproliferative neoplasms in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood* 2012; 120: 4921-4928.
12. Poisson J, Plessier A, Kiladjian J-J et al. Selective testing for calreticulin gene mutations in patients with splanchnic vein thrombosis: a prospective cohort study. *J Hepatol* 2017; 67: 501-507.
13. Deltenre P, Denninger MH, Hillaire S et al. Factor V Leiden related Budd-Chiari syndrome. *Gut* 2001; 48: 264-268.
14. Sharma A, Keshava SN, Eapen A et al. An Update on the Management of Budd-Chiari Syndrome. *Dig Dis Sci* 2021; 66: 1780-1790.
15. Kochhar R, Masoodi I, Dutta U et al. Celiac disease and Budd-Chiari syndrome: report of a case with review of literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21: 1092-1094.
16. O'Grady JG. Budd-Chiari syndrome and acute liver failure: a complex condition requiring a rapid response. *Liver Transpl* 2017; 23: 133-134.
17. Van Wettere M, Purcell Y, Bruno O et al. Low specificity of washout to diagnose hepatocellular carcinoma in nodules showing arterial hyperenhancement in patients with Budd-Chiari syndrome. *J Hepatol* 2019; 70: 1123-1132.
18. Moucari R, Rautou P-E, Cazals-Hatem D et al. Hepatocellular carcinoma in Budd-Chiari syndrome: characteristics and risk factors. *Gut* 2008; 57: 828-835.
19. Porrello G, Mamone G, Miraglia R. Budd-Chiari Syndrome Imaging Diagnosis: State of the Art and Future Perspectives. *Diagnostics (Basel)* 2023, 13, 2256.

20. Das CJ, Soneja M, Tayal S et al. Role of radiological imaging and interventions in management of Budd–Chiari syndrome. *Clin Radiol* 2018; 73: 610–624.
21. Bansal V, Gupta P, Sinha S et al. Budd–Chiari syndrome: imaging review. *Br J Radiol* 2018; 91: 20180441.
22. Mukund A, Pargewar SS, Desai SN et al. Changes in liver congestion in patients with Budd–Chiari syndrome following endovascular interventions: assessment with transient elastography. *J Vasc Interv Radiol* 2017; 28: 683–687.
23. Valla DC. The diagnosis and management of the Budd–Chiari syndrome: consensus and controversies. *Hepatology* 2003; 38: 793–803.
24. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: vascular diseases of the liver. *J Hepatol* 2016; 64: 179–202.
25. Nowakowska-Duława E., Szczepanek M.: Endoskopia przewodu pokarmowego u chorych przyjmujących leki przeciwzakrzepowe – podsumowanie aktualizacji wytycznych British Society of Gastroenterology i European Society of Gastrointestinal Endoscopy z uwzględnieniem wytycznych American College of Gastroenterology, Canadian Association of Gastroenterology i European Society of Cardiology. *Med. Prakt* 2023; 2: 47–68.
26. Sharma A, Goel A, Moses V et al. Anticoagulating Budd–Chiari syndrome patients presenting with variceal bleed: a retrospective study. *J Gastroenterol Hepatol* 2020; 35: 1397–1403.
27. De Gottardi A, Trebicka J, Klinger C et al. Antithrombotic treatment with direct-acting oral anticoagulants in patients with splanchnic vein thrombosis and cirrhosis. *Liver Int* 2017; 37: 694–699.
28. Sharma S, Kumar R, Rout G et al. Dabigatran as an oral anticoagulant in patients with Budd–Chiari syndrome post-percutaneous endovascular intervention. *J Gastroenterol Hepatol* 2020; 35: 654–662.
29. Semmler G, Lindorfer A, Schäfer B et al. Outcome of Budd–Chiari Syndrome Patients Treated With Direct Oral Anticoagulants: an Austrian Multicenter Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023; 21: 978–987.e2.
30. Musiał J. DOAC — nie u każdego i czasem w innych dawkach. *J. Transf. Med* 2022; 15: 154–158.
31. Wang Q, Li K, He C et al. Angioplasty with versus without routine stent placement for Budd–Chiari syndrome: a randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4: 686–697.
32. Garcia-Pagán JC, Heydtmann M, Raffa S et al. TIPS for Budd–Chiari syndrome: long-term results and prognostic factors in 124 patients. *Gastroenterology* 2008; 135: 808–815.
33. Sharma S, Texeira A, Texeira P et al. Pharmacological thrombolysis in Budd–Chiari syndrome: a single centre experience and review of the literature. *J Hepatol* 2004; 40: 172–180.
34. Hayek G, Ronot M, Plessier A et al. Long-term outcome and analysis of dysfunction of transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement in chronic primary Budd–Chiari syndrome. *Radiology* 2016; 283: 280–292.
35. Mentha G, Giostra E, Majno PE et al. Liver transplantation for Budd–Chiari syndrome: a European study on 248 patients from 51 centres. *J Hepatol* 2006; 44: 520–528.
36. Ulrich F, Pratschke J, Neumann U et al. Eighteen years of liver transplantation experience in patients with advanced Budd–Chiari syndrome. *Liver Transpl* 2008; 14: 144–150.
37. Charakterystyka Produktu Leczniczego - warfaryna. <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl>
38. Charakterystyka Produktu Leczniczego – acenokumarol. <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl>
39. Rautou PE, Plessier A, Bernuau J et al. Pregnancy: a risk factor for Budd–Chiari syndrome? *Gut* 2009; 58: 606–608.
40. Bissonnette J, Durand F, de Raucourt E et al. Pregnancy and vascular liver disease. *J Clin Exp Hepatol* 2015; 5: 41–50.

PRZEWLEKŁE CHOROBY I MARSKOŚĆ WĄTROBY

Wybrane szczepienia u pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby

Selected vaccinations for patients with chronic liver diseases

Justyna Janocha-Litwin^{1, 2}, Sandra Mróz²,
Krzysztof Simon^{1, 2}

¹ Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet
Medyczny we Wrocławiu

² I Oddział Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Wojewódzki
Szpital Specjalistyczny im. J. Gromkowskiego we Wrocławiu

ADRES DO KORESPONDENCJI: dr n. med. Justyna Janocha-Litwin, e-mail: justyna.janocha-litwin@umw.edu.pl

STRESZCZENIE

U pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby, zwłaszcza z marskością wątroby, w przebiegu dodatkowej infekcji wirusowej lub bakteryjnej występuje znacznie większe ryzyko dekompensacji funkcji wątroby, śmierci, a także cięższego przebiegu infekcji niż w populacji ogólnej. Szczepienia odgrywają istotną rolę w zmniejszeniu tego ryzyka, jednak ich skuteczność w tej grupie pacjentów może być ograniczona. Podstawowym problemem jest niewłaściwe wdrażanie tych szczepień – głównie z powodu niewystarczającej komunikacji i zaleceń lekarzy, w tym hepatologów. Dodatkową przeszkodą jest koszt szczepionek, co uniemożliwia zaszczepienie znacznej części pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby. Dążenie do usunięcia tych barier jest istotne dla poprawy działań zapobiegawczych i ochrony zdrowia tej grupy chorych.

SŁOWA KLUCZOWE: szczepienia, odporność, przewlekłe choroby wątroby, wirusowe zapalenie wątroby typu A i B, pneumokoki

ABSTRACT

Patients with chronic liver diseases, particularly those with liver cirrhosis, face a heightened risk of liver function decompensation and mortality when afflicted with superimposed viral or bacterial infections. Furthermore, they are prone to experiencing more severe superinfections compared to the general population. Vaccination plays a crucial role in mitigating these risks, yet its efficacy in this patient cohort may be constrained. Despite the safety of vaccines, their effectiveness in this group is limited. A primary challenge lies in the inadequate implementation of vaccination protocols, largely attributable to insufficient communication and recommendations from physicians, including hepatologists. Additionally, the prohibitive cost of vaccines impedes widespread immunization among patients with chronic liver diseases, exacerbating the issue further. Efforts to address these barriers are essential to enhance preventive measures and safeguard the health of this vulnerable population.

KEY WORDS: vaccinations, immunization, chronic liver disease, hepatitis A and B, pneumococci

WPROWADZENIE

Szczepienia pełnią podstawową rolę w profilaktyce wielu chorób zakaźnych, co jest szczególnie ważne dla pacjentów narażonych na ciężki przebieg tych chorób. Jednocześnie szczepienia stanowią ochronę populacyjną, prowadząc do zmniejszenia zapadalności na

daną chorobę (np. odrę), jak i eliminacji poszczególnych patogenów (np. wirusa ospy prawdziwej).

Populacja pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby (PChW) jest bardzo zróżnicowana pod względem:

- epidemiologicznym,
- stopnia zaawansowania choroby wątroby, czy
- chorób współtowarzyszących patologii wątroby.

W warunkach polskich są to, przede wszystkim pacjenci:

- przewlekłe zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus* – HBV) i C (*hepatitis C virus* – HCV),
- ze stłuszczeniową chorobą wątroby związaną z dysfunkcją metaboliczną (*metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease* – MASLD),
- z toksyczną alkoholową chorobą wątroby (*alcohol-related liver disease* – ALD),
- polekowym uszkodzeniem wątroby (*drug-induced liver injury* – DILI),
- autoimmunizacyjnymi rzadziej genetycznymi chorobami wątroby.

W każdej z tych grup ze względu na stopień zaawansowania choroby wątroby należy wyodrębnić osoby z dokonaną wyrównaną lub zdekompensowaną marskością wątroby, często wikłaną nowotworem wątrobowokomórkowym (*hepatocellular carcinoma* – HCC) oraz szczególną subpopulację pacjentów po przeszczepieniu wątroby, którzy pozostają w terapii immunosupresyjnej. Osoby z PChW znajdują się w grupie istotnego ryzyka dekompensacji ujawniającej chorobę wątroby lub wikłającej rozpoznaną marskość w przebiegu większości infekcji wirusowych lub bakteryjnych. Śmiertelność w przebiegu zakażeń bakteryjnych wśród pacjentów z marskością wątroby jest 3,75-krotnie wyższa niż w populacji osób zdrowych (38% vs. 10%) [1-3].

Niniejszy artykuł ma na celu przypomnieć, jak ważna jest realizacja zalecanych szczepień w subpopulacji pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby, a szczególnie tych z marskością wątroby. Należy traktować ich jak osoby z obniżoną odpornością, u których wzrasta ryzyko nabycia i przebiegu zakażenia, a jednocześnie skuteczność szczepień spada wraz z postępem choroby wątroby. Na bardzo złożony patomechanizm, określanej jako dysfunkcja układu odpornościowego w przebiegu marskości wątroby (*cirrosis-associated immune dysfunction* – CAID), składa się wiele patofizjologicznych mechanizmów immunodepresji:

- zmniejszenie aktywności dopełniacza,
- upośledzenie funkcji makrofagów,
- nieprawidłowa synteza immunoglobulin,
- dysfunkcja układu siateczkowo-śródbłonkowego,
- zmniejszenie liczby komórek pamięci i pomocniczych CD4 oraz wyczerpanie limfocytów T.

Zaburzenia te wynikają z m.in. z ubytku czynnej masy wątroby, nieprawidłowego jej ukrwienia, zmian metabolizmu, upośledzonej syntezy i utraty białek,

niedożywienia, hipersplenizmu, zmian mikrobioty jelitowej [4].

Pomimo tego, że marskość wątroby jest formą upośledzenia odporności, nie ma przeciwwskazań do szczepień profilaktycznych szczepionkami żywymi. Jedynymi pacjentami, u których istnieją takie przeciwwskazania, są osoby po przeszczepieniu wątroby i innych narządów pozostające w intensywnym leczeniu immunosupresyjnym, pacjenci w trakcie chemioterapii i 3 miesiące po niej, pacjenci stosujący wysokie dawki leków immunosupresyjnych w leczeniu autoimmunizacyjnych chorób wątroby (ponad 2-tygodniowe leczenie prednizonem >20 mg/dobę, metotreksatem >0,4 mg/kg/tydzień, azatiopryną >3 mg/kg/dzień). Niemniej po szczepionkach atenuowanych, żywych, zaobserwowano większe ryzyko wystąpienia różnorodnych działań niepożądanych w grupie pacjentów z marskością wątroby.

U pacjentów z PChW nie ma natomiast przeciwwskazań do zastosowania szczepionek zabitych, inaktywowanych, a ogólne przeciwwskazania nie różnią się od tych w populacji ogólnej (np. uczulenia na składniki szczepionki, ostra choroba infekcyjna, zaostrzenie choroby przewlekłej). Zaleca się, by – w celu uzyskania optymalnej odpowiedzi immunologicznej – szczepienia realizować na wczesnym etapie choroby wątroby. Dane kliniczne pokazują, że same szczepienia nie powodują uszkodzenia wątroby ani nie są przyczyną ostrej niewydolności wątroby, cholestazy, zwiększenia aktywności aminotransferaz, upośledzenia wytwarzania białek czy skazy osoczowej.

Niestety jednak wśród pacjentów z PChW obserwuje się niski poziom wyszczepialności. Jest to konsekwencją m.in.:

- wysokich kosztów szczepionek,
- braku refundacji szczepionek,
- niewystarczającej informacji przekazywanej przez lekarzy o korzyściach wynikających ze szczepień i o ich bezpieczeństwie.

Przeprowadzono badania oceniające wskaźniki szczepień 700 pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby pozostających pod opieką lekarzy rodzinnych oraz placówek specjalistycznych. Wyniki wskazywały na to, że pacjenci pozostający pod opieką lekarzy pierwszego kontaktu częściej byli szczepieni przeciwko grypie i pneumokokom, natomiast w grupie pacjentów z ośrodków specjalistycznych (gastroenterologicznych i hepatologicznych) podatnych na zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu A (*hepatitis A virus* – HAV) lub wirusem zapalenia wątroby typu B – HBV częściej realizowano szczepienie przeciwko tym wirusom [5].

Sugeruje się polepszenie komunikacji pomiędzy lekarzem pierwszego kontaktu a lekarzem specjalistą sprawującym opiekę nad chorym. Pomoże to usprawnić realizację szczepień, wydanie konkretnych wytycznych z zalecanymi szczepieniami u danego pacjenta oraz skonkretyzowanie procesu realizacji tych szczepień (odstępów czasowych i miejsca szczepień).

Rekomendacje dotyczące szczepień, w tym dla poszczególnych grup pacjentów w zależności od wieku czy obciążeń chorobowych, publikuje Amerykański Komitet Doradczy do Spraw Szczepień (Advisory Committee on Immunization Practices – ACIP). W Polsce od lat na podstawie corocznie aktualizowanego Komunikatu Głównego Inspektora Sanitarnego powstaje Program Szczepień Ochronnych zawierający listę szczepień obowiązkowych oraz zalecanych. Dodatkowo Amerykańskie i Europejskie Towarzystwa Hepatologiczne (American Association for the Study of Liver Diseases – AASLD i European Association for the Study of the Liver – EASL) stanowią autorytet w tej kwestii [6].

Tym artykułem chcemy zwrócić uwagę na potrzebę aktualizacji wiedzy hepatologów na temat szczepień, a tym samym na ich realizację w szczególnej grupie pacjentów, którymi się opiekują.

SZCZEPIENIE PRZECIWKO WIRUSOWEMU ZAPALENIU WĄTROBY TYPU A

Szczepionki przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A (WZW A) są zalecane osobom z PChW. Chodzi o ochronę przed ryzykiem zgonu z powodu tego zakażenia/nadkażenia (od 28–35% w zależności od publikacji), dekompensacją oraz zaostrzeniem przewlekłej niewydolności wątroby (*acute on chronic liver failure* – ACLF) [7,8].

ACIP zaleca szczepienie przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu A (HAV) każdego pacjenta z przewlekłą chorobą wątroby [2]. Nie zaleca rutynowego badania miana przeciwciał po immunizacji u osób z prawidłową odpornością.

Szczepionki zawierają inaktywowanego wirusa. Są zalecane nie tylko chorym z przewlekłą chorobą wątroby, ale także wyjeżdżającym do krajów o wysokiej i pośredniej endemiczności, zatrudnionym przy produkcji i dystrybucji żywności, usuwaniu odpadów komunalnych i płynnych nieczystości oraz przy konserwacji urządzeń służących do tego celu, a także osobom podejmującym ryzykowne kontakty seksualne czy biorącym narkotyki. Szczepionki są dobrze to-

lerowane, dają minimalną liczbę łagodnych działań niepożądanych. Schemat szczepienia polega na podaniu dwóch dawek w miesiąc naramienny w odstępie 6–36 (60) miesięcy (w zależności od charakterystyki produktu leczniczego – CHPL), najlepiej pomiędzy 6 a 12 miesiącem [9,10]. U osób z małopłytkowością i zaburzeniami krzepnięcia dopuszcza się podanie podskórne (s.c.) ze względu na ryzyko krwawienia po podaniu domięśniowym (i.m.). Szczepienie to jest także przeznaczone dla osób nieuodpornionych – po kontakcie z chorymi na ostre WZW typu A, w ramach profilaktyki poekspozycyjnej należy je wykonać jak najszybciej (do 14 dni od ekspozycji).

Chorych z PChW najlepiej zaszczepić zanim dojdzie do dekompensacji funkcji wątroby. Jest to ważne, ponieważ szczepionka ma zmniejszoną skuteczność u osób z zaawansowaną postacią choroby (serokonwersja wynosi od 49–66% vs. 95% ogólnie wśród pacjentów z chorobami wątroby vs. 98% w populacji ogólnej) [11,12].

Obserwacje kliniczne nie potwierdziły większej skuteczności szczepionek skojarzonych przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu A (HAV) i typu B (HBV) w porównaniu z preparatami nieskojarzonymi. Szczepienie skojarzone p/HAV i HBV realizuje się w schemacie 3-dawkowym: 0, 1, 6 miesięcy lub przyspieszonym 4 dawkowym: 0, 7, 21 dni + 12 miesięcy.

SZCZEPIENIE PRZECIWKO WIRUSOWI ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B

ACIP zaleca to szczepienie wszystkim pacjentom z PChW bez marskości wątroby lub z marskością, którzy nie byli wcześniej szczepieni [2].

Ostre wirusowe zapalenie wątroby typu B (WZW B) w połączeniu z marskością wątroby lub mniej zaawansowaną chorobą wątroby może doprowadzić do nagłej dekompensacji, rozwinięcia się ACFL czy zwiększenia ryzyka zgonu. Ponadto wśród pacjentów z koinfekcją HBV/HCV wzrasta ryzyko raka wątrobowokomórkowego, a wśród biorców wątroby – ryzyko odrzucenia narządu.

Szczepienia te w ramach obowiązkowych szczepień w Programie Szczepień Ochronnych (PSO) zostały wprowadzone w latach 90. XX wieku dla populacji dziecięcej (wyrównawcze) i noworodków. Ponadto obowiązek szczepienia mają:

- dorośli wykonujący zawody medyczne stwarzające ryzyko zakażenia,

- osoby szczególnie narażone na zakażenie w wyniku styczności z osobą zakażoną HBV,
- chorzy dializowani i/lub z postępującą przewlekłą chorobą nerek z GFR <30 ml/min/1,73 m²),
- osoby zakażone HCV,
- osoby przed lub po splenektomii, przeszczepieniu komórek krwiotwórczych, narządów litych. Szczepienia przeciwko WZW B są zalecane:
- osobom podatnym na zakażenie, które ze względu na tryb życia lub wykonywane zajęcia są narażone na zakażenia związane z uszkodzeniem ciągłości tkanek lub poprzez kontakt seksualny (np. wyjeżdżającym w rejony endemicznego występowania WZW typu B, podejmującym ryzykowne zachowania seksualne, uzależnionym od narkotyków przyjmowanych dożylnie),
- przewlekłe chorym o dużym ryzyku zakażenia HBV (np. z niedoborem odporności, w tym w wyniku leczenia immunosupresyjnego, **chorym na przewlekłe choroby wątroby**, cukrzycę),
- nieszczepionym w ramach szczepień obowiązkowych,
- chorym przygotowywanym do zabiegów operacyjnych i inwazyjnych procedur medycznych,
- chorym na nowotwory układu krwiotwórczego,
- kobietom planującym ciążę,
- **wszystkim nieszczepionym dotąd osobom dorosłym, zwłaszcza w wieku podeszłym** [6].

Szczepionki przeciwko WZW B, zawierają rekombinowany antygen HBs, należą więc do kategorii „martwych”, inaktywowanych. W przypadku osób z PChW szczepionkę przeciwko WZW B należy podać w standardowym schemacie (0, 1, 6 miesięcy) lub w schemacie przyspieszonym 0, 7, 21 dni, 12 miesięcy albo 0, 1, 2, 12 miesięcy. Wiele przeprowadzonych badań wśród pacjentów z marskością wątroby, po przeszczepieniu wątroby, z toksycznym lub metabolicznym uszkodzeniem wątroby wskazuje na niższą odpowiedź na szczepienie w porównaniu do populacji ogólnej (>90%). W badaniach serokonwersja po 3-dawkowym cyklu szczepienia u pacjentów z marskością wątroby wynosiła 16–79% [13,14].

W podgrupie pacjentów z utajonym zakażeniem HBV (anty-HBc *total* dodatni, anty-HBs dodatni lub ujemni) nie ma wskazań do podejmowania szczepień przeciwko WZW B. Natomiast podkreśla się znaczenie profilaktyki reaktywacji zakażenia HBV entekawirem lub tenofowirem w przypadku stosowanej chemioterapii i leczenia immunosupresyjnego.

Niestety pomimo zaleceń ACIP odsetek pacjentów z PChW zaszczepionych przeciwko WZW B jest niski (około 30%) [15].

SZCZEPIENIE PRZECIWKO TĘŻCOWI, BŁONICY, KRZTUŚCOWI

Pełny cykl szczepień i dawek przypominających realizowany jest w ramach obowiązkowego Programu Szczepień Ochronnych do 18.–19. r.ż., kiedy otrzymuje się ostatnią obowiązkową dawkę szczepienia przeciw tężcowi. W kolejnych latach życia dawki przypominające powinny być realizowane co 10 lat, co niestety w Polsce w praktyce wykonywane jest stosunkowo rzadko z wyjątkiem postępowania poekspozycyjnego po zranieniach. Osoba, która nie otrzymała nigdy wcześniej serii szczepień podstawowych przeciwko tężcowi, błonicy lub krztuścowi powinna zostać zaszczepiona schematem: 1 dawka Tdap (*tetanus, diphtheria, acellular pertussis*), następnie 1 dawka Td lub Tdap co najmniej 4 tygodnie później i trzecia dawka Td lub Tdap 6 do 12 miesięcy później (Tdap można zastąpić dowolną dawką Td, ale preferowana jest jako pierwsza dawka), następnie co 10 lat Td lub Tdap [6].

ACIP zaleca szczepienia przypominające przeciwko tężcowi, błonicy i krztuścowi co 10 lat u wszystkich dorosłych, w tym w grupie pacjentów z PChW.

SZCZEPIENIE PRZECIWKO ODRZE, ŚWINCE, RÓŻYCZCE

Szczepionka skojarzona jest obowiązkowa w wieku dziecięcym, realizuje się ją w ramach PSO w schemacie 2-dawkowym.

Zalecenia dla dorosłych pacjentów z PChW są takie jak dla populacji ogólnej. Należy rozważyć zaszczepienie osób, które nigdy nie były szczepione lub miały zrealizowane tylko 1 dawkę szczepionki szczególnie przeciwko odrze. Szczepionka jest preparatem „żywym”, należy więc pamiętać o ogólnych przeciwwskazaniach do jego stosowania (stan po przeszczepieniu wątroby/ narządów litych, do 3 miesięcy po chemioterapii, wysokie – powyżej 3 mg/kg mc. dawki azatiopryny, rozsiana choroba nowotworowa, steroidoterapia w dużych dawkach >14 dni).

SZCZEPIENIE PRZECIWKO GRYPIE

Liczba pacjentów hospitalizowanych w przebiegu zakażenia wirusem grypy każdego roku na świecie jest bardzo wysoka, a śmiertelność sięga 650 000 przypad-

ków rocznie. Wirus występuje kosmopolitycznie, sezonowo w okresie jesienno-zimowym, co na półkuli północnej ma miejsce od października do kwietnia, na półkuli południowej od maja do września. Wyróżniamy 3 typy wirusa powodujące zachorowania u ludzi: A, B i C. Typ A dzieli się na podtypy w zależności od budowy białek powierzchniowych: N-neuraminidazy i H – hemaglutyniny, np. H1N1 lub H3N2.

Do zakażenia wirusem grypy dochodzi drogą kropelkową, a przebieg choroby może mieć objawy łagodnego przeziębienia (ból głowy, gorączka, bóle mięśniowe), ale też może powodować zapalenie ucha, krtani, kaszel. Celem szczepień sezonowych przeciw typom A i B grypy jest:

- zmniejszenie:
 - transmisji wirusa grypy,
 - liczby hospitalizacji i zgonów,
 - ryzyka licznych powikłań pogrypowych, takich jak: zapalenie płuc, niewydolność oddechowa, zaostrzenie niewydolności serca, zapalenie mięśnia sercowego, zaostrzenie przewlekłych chorób układu oddechowego oraz – w przypadku pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby – dekompensacje funkcji wątroby, zaostrzenie niewydolności wątroby, zwiększenie podatności na nadkażenia bakteryjne, a także
- ochrona osób narażonych na powikłania,
- ograniczenie kosztów:
 - bezpośrednio związanych z leczeniem grypy i jej powikłań,
 - pośrednio związanych z absencją w pracy i spadkiem produktywności chorych.

Liczba zgonów wśród pacjentów chorujących na marskość wątroby i zakażonych wirusem grypy jest 3–4 krotnie wyższa niż wśród pacjentów bez marskości [16,17].

ACIP rekomenduje szczepienie przeciwko grypie wszystkim pacjentom z PChW.

Szczepionka „żywa”, atenuowana donosowa przeciwko grypie dla pacjentów z PChW nie jest zalecana z powodu braku badań klinicznych w tej grupie. Szczepionka inaktywowana, czterowalenta jest produkowana kilka miesięcy przed sezonem epidemiologicznym grypy. Szczepienie należy przyjmować każdego roku kilka tygodni przed przewidywanym sezonem zachorowań. Na podstawie raportu WHO *Global Influenza Surveillance and Response System* corocznie ustalany jest skład szczepionki i dobór odpowiednich antygenów powierzchniowych różnych szczepów wirusa grypy A i B, co w rezultacie daje ochronę przeciw-

ko czterem szczepom wirusa grypy (dwóm szczepom wirusa A i dwóm szczepom wirusa B), wchodzącym w skład danej szczepionki. Odporność po podaniu szczepionki rozwija się w ciągu 2–3 tygodni i utrzymuje się przez 6–12 miesięcy.

Skuteczność szczepionki w populacji osób zdrowych wynosi ok. 90% (choć nie zawsze udaje się trafić ze składem szczepionki na dominujący na danym terenie i w danym sezonie typ i szczep wirusa grypy). Na podstawie metaanalizy 12 badań oceniających skuteczność i serokonwersję po szczepieniu przeciwko grypie u pacjentów z PChW wykazano, że wskaźnik serokonwersji dla szczepu A/H1N1 wyniósł 80%, a dla szczepu B 87%. Nie wykazano wpływu na redukcję śmiertelności w podgrupach chorych z marskością wątroby szczepionych i nieszczepionych, choć potwierdzono zmniejszenie liczby hospitalizacji o 27% [18]. Szczepionka jest dobrze tolerowana. Najczęstszym łagodnym objawem poszczepiennym jest rumień w miejscu podania szczepionki, objaw ten nie występuje częściej wśród pacjentów z PChW w porównaniu z grupą kontrolną.

SZCZEPIENIE PRZECIWKO SYNCYTIALNEMU WIRUSOWI NABŁONKA ODDECHOWEGO

Pacjenci z przewlekłymi chorobami wątroby, stosujący leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu wątroby są narażeni na ciężki przebieg zakażenia syncytialnym wirusem nabłonka oddechowego (*respiratory syncytial virus* – RSV). Objawy choroby są zróżnicowane: od łagodnego przeziębienia, poprzez zapalenie oskrzeli, oskrzelików, płuc, duszności, po niewydolność oddechową, zaburzenia pracy serca. Infekcja RSV zwiększa ryzyko hospitalizacji, wentylacji mechanicznej, zdarzeń sercowo-naczyniowych (ostry zespół wieńcowy, zaburzenia rytmu serca, zaostrzenie niewydolności krążenia) oraz śmierci. Niestety nie ma leczenia przyczynowego.

Przełomem w profilaktyce zakażenia RSV okazał się rok 2023, w którym Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency – EMA) zaaprobowała 2 szczepionki przeciwko RSV stosowane w schemacie 1-dawkowym:

- rekombinowana z adiuwantem, zawiera glikoproteinę F oraz adiuwant ASO1E stymulujący swoistą odpowiedź limfocytów CD4, **RSVPreF3 OA**. Zalecana jest osobom starszym >60. r.ż.,
- rekombinowana zawiera glikoproteinę F podtypu A i B w konformacji przedfuzyjnej **RSVpreF**.

Zalecana osobom starszym powyżej 65. r.ż. oraz jako skuteczna bierna ochrona niemowląt w pierwszych 6 miesiącach życia (szczepi się ciężarne pomiędzy 32. a 36. tygodniem ciąży). Ta szczepionka od końca kwietnia 2024 roku jest dostępna w Polsce. [19,20].

Aktualnie dostępne są wyniki badań klinicznych rejestracyjnych szczepionek, brak dalszych badań, tzw. *real life*, oraz na poszczególnych podgrupach pacjentów, np. po przeszczepieniu narządów litych [21,22]. Potwierdzono korzystny profil bezpieczeństwa szczepionek. Preparaty charakteryzowały się większą liczbą niepożądanych odczynów poszczepiennych (NOP) niż placebo, ale głównie były to typowe miejscowe i ogólnoustrojowe objawy o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, które ustępowały w ciągu kilku dni.

Wydaje się, że pacjenci z PChW powyżej 60. r.ż. należący do grupy ryzyka ciężkiego przebiegu infekcji RSV mogą odnieść korzyści z takiego szczepienia. **ACIP wydało zalecenia dotyczące rozważenia szczepienia przeciwko RSV wśród osób starszych powyżej 60. r.ż. Decyzja o zaszczepieniu pacjenta powinna opierać się na dyskusji pomiędzy lekarzem a pacjentem [23].**

SZCZEPIENIE PRZECIWKO COVID-19

Wszyscy pacjenci z chorobami wątroby powinni zostać zaszczepieni przeciwko COVID-19 [24]. Ta grupa chorych obarczona jest około 3-krotnie większym ryzykiem zgonu związanego z COVID-19 niż osoby bez chorób wątroby. Ryzyko śmierci wśród osób z marskością wątroby jest nawet 5-krotnie wyższe w porównaniu do osób bez marskości. Ponadto u 20–50% pacjentów z marskością wątroby częściej dochodzi do powikłań czy niewyrównania funkcji wątroby w postaci wodobrzusza, encefalopatii, samoistnego zapalenia otrzewnej, krwawienia z żyłaków przełyku lub ACLF [25]. Niemniej aktualnie dominujące warianty SARS-CoV-2 są zdecydowanie mniej patogenne.

Obecnie większość towarzystw zajmujących się chorobami wątroby zaleca, aby pacjenci z przewlekłymi chorobami wątroby i osoby po przeszczepieniu tego narządu otrzymali pełne szczepienie przeciwko COVID-19 oraz dawkę przypominającą. Od września 2022 r. jedyną dozwoloną szczepionką przypominającą jest jedna dawka dwuwalentnej szczepionki mRNA (Moderna lub Pfizer). Kandydaci do zabiegu przeszczepienia wątroby powinni, jeśli to możliwe, otrzymać

szczepionkę przeciwko COVID-19 przed przeszczepieniem. Osoby z przeszczepioną wątrobą powinny być zaszczepione po 3 miesiącach po przeszczepieniu [26].

Szczepionki są na ogół dobrze tolerowane, a najczęstszym działaniem niepożądanym jest ból w miejscu wstrzyknięcia. Udokumentowane poważne działania niepożądane występują bardzo rzadko.

SZCZEPIENIE PRZECIWKO PNEUMOKOKOM

Szczepienie jest zalecane u chorych z chorobami wątroby. Inwazyjna choroba pneumokokowa (*invasive pneumococcal disease* – IPD) może przebiegać pod postacią: sepsy, bakteriemii, zapalenia płuc, neuroinfekcji czy spontanicznego zapalenia płynu otrzewnowego (*spontaneous bacterial peritonitis* – SBP). Ryzyko inwazyjnej choroby pneumokokowej jest 2-krotnie wyższe wśród pacjentów z PChW, szczególnie po 60. r.ż., a śmiertelność wysoka [27]. *Streptococcus pneumoniae* jest najczęstszą bakteryjną przyczyną zapalenia płuc w tej grupie pacjentów i trzecią w kolejności po *E. coli* i *Klebsiella* przyczyną SBP [28].

W ciągu ostatnich lat dostępność szczepionek przeciwko pneumokokom bywa zmienna. Dlatego z uwagi na inne preparaty niż w Stanach Zjednoczonych, wytyczne ACIP należy dostosować do aktualnej sytuacji na rynku szczepionek w Polsce.

Obecnie w Polsce dostępne są 3 preparaty:

- 13-walentna szczepionka skoniugowana (PCV13),
- 20-walentna szczepionka skoniugowana (PCV20) – nowość od 2023 roku,
- 23-walentna szczepionka polisacharydowa (PPSV23).

Najnowsze zalecenia ACIP dla wszystkich grup pacjentów zostały zaktualizowane w 2023 r. i uwzględniają różne warianty schematów opracowane na podstawie już zrealizowanych szczepień oraz preparatów dostępnych w danym kraju – w zależności od grup wiekowych pacjentów i chorób współistniejących (tab. 1 i 2) [29].

Skuteczność powyższych szczepień w grupie pacjentów hepatologicznych jest słabo zbadana. Realizacja szczepień przeciwko pneumokokom wśród tych chorych pozostaje niska (w jednym z badań opublikowanych w 2005 r. zostało zaszczepionych 39% pacjentów pozostających pod opieką lekarzy rodzinnych i 19% w opiece specjalistycznej) [5].

TABELA 1. Zalecenia szczepień przeciwko pneumokokom dla dorosłych wieku 19–64 lat, dodatkowo obciążonych schorzeniami przewlekłymi: alkoholizmem, przewlekłą chorobą serca, przewlekłą chorobą wątroby, przewlekłą chorobą płuc – w tym przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, rozemną płuc i astmą, paleniem papierosów lub cukrzycą

Historia szczepień	Dostępna szczepionka PCV20	Dostępne szczepionki PCV13 i PPSV23
Brak	1 dawka PCV20	W pierwszej kolejności PCV13, a po co najmniej roku PPSV23
PPSV23	Po minimum roku należy podać 1 dawkę PCV20	Po co najmniej roku należy podać 1 dawkę PCV13
PCV13	Po minimum roku należy podać 1 dawkę PCV20	Po co najmniej roku należy podać 1 dawkę PPSV23. Koniecznie trzeba sprawdzić aktualne rekomendacje, gdy pacjent osiągnie wiek >65. r.ż.
PCV13 i PPSV23	Brak dodatkowych dawek szczepień. Koniecznie należy sprawdzić aktualne zalecenia, gdy pacjent osiągnie wiek >65. r.ż.	
PCV13 – 13-walentna szczepionka skoniugowana, PCV20 – 20-walentna szczepionka skoniugowana, PPSV23 – 23-walentna szczepionka polisacharydowa		

TABELA 2. Zalecenia szczepień przeciwko pneumokokom dla dorosłych wieku ≥ 65 . r.ż. bez chorób lub z chorobami dodatkowymi (przewlekła niewydolność nerek, wrodzony lub nabyty brak śledziony, wrodzony lub nabyty niedobór odporności, uogólniony nowotwór złośliwy, zakażenie wirusem HIV, choroba Hodgkina, jatrogena immunosupresja – w tym choroba wymagająca leczenia lekami immunosupresyjnymi, takimi jak długotrwałe kortykosteroidy ogólnoustrojowe i radioterapia, białaczka, chłoniak, szpiczak mnogi, zespół nerczycowy, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa lub inne hemoglobinopatie, przeszczepienie narządu stałego)

Historia szczepień	Bez lub z obciążeniami, ≥ 65 . r.ż. Dostępna szczepionka PCV20	Bez obciążeń ≥ 65 . r.ż. Dostępne szczepionki PCV13 i PPSV23	Z obciążeniami ≥ 65 . r.ż. Dostępne szczepionki PCV13 i PPSV23
Brak	1 dawka PCV20	W pierwszej kolejności należy zastosować PCV13, a po co najmniej roku PPSV23	Należy podać pojedynczą dawkę PCV13, następnie po ≥ 8 tygodniach od podania PCV13 – pojedynczą dawkę PPSV23
PPSV23	Po minimum roku należy podać 1 dawkę PCV20	Po co najmniej roku od szczepienia PPSV23 podać 1 dawkę PCV13	Podać pojedynczą dawkę PCV13 po upływie ≥ 1 roku od ostatniej dawki PPSV23
PCV13	Po minimum roku należy podać 1 dawkę PCV20	Po co najmniej roku od szczepienia PCV13 należy podać 1 dawkę PPSV23	Należy podać pojedynczą dawkę PPSV23 po ≥ 8 tygodniach od ostatniej dawki PCV13
PCV13 i PPSV23 w dowolnej kolejności, bez dodatkowej dawki PPSV23 w wieku ≥ 65 . r.ż.	Po minimum 5 latach od ostatniej dawki PCV13 lub PPSV23 należy podać 1 dawkę PCV20	Należy podać pojedynczą dawkę PPSV23 po upływie ≥ 1 roku od ostatniej dawki PCV13 i ≥ 5 lat od ostatniej dawki PPSV23	Należy podać pojedynczą dawkę PPSV23 po ≥ 8 tygodniach od ostatniej dawki PCV13 i ≥ 5 latach od ostatniej dawki PPSV23
PCV13 i PPSV23 w dowolnej kolejności oraz PPSV23 przyjęta w wieku ≥ 65 . r.ż.	Lekarz powinien wspólnie z pacjentem zdecydować o podaniu pojedynczej dawki PCV20 dorosłym w wieku ≥ 65 . r.ż., którzy otrzymali już PCV13 w dowolnym wieku oraz PPSV23 w wieku ≥ 65 . r.ż. Odstęp powinien wynosić ≥ 5 lat od ostatniej dawki PCV13 lub PPSV23.	Nie dotyczy	Nie dotyczy
PCV13 – 3-walentna szczepionka skoniugowana, PCV20 – 20-walentna szczepionka skoniugowana, PPSV23 – 23-walentna szczepionka polisacharydowa			

SZCZEPIENIE PRZECIWKO PÓŁPAŚCOWI

Częstość występowania półpaśca wśród chorych z PChW jest niska, choć nieco wyższa niż w populacji ogólnej. Szczegółowe dane epidemiologiczne w Polsce nie są znane, ponieważ nie ma obowiązku zgłaszania przypadków rozpoznanej choroby do Powiatowych Stacji Sanitarno-Epidemiologicznych.

Rozwój półpaśca jest wynikiem reaktywacji wirusa ospy wietrznej i półpaśca (*varicella-zoster virus* – VZV) po wcześniejszym zakażeniu pierwotnym pod postacią ospy wietrznej. VZV pozostaje utajony w komórkach zwojowych rdzenia nerwowego i zwojach nerwów czaszkowych, a w przypadku czynników sprzyjających, takich jak obniżenie odporności, ulega reaktywacji [30]. Czynniki zwiększającymi ryzyko rozwoju półpaśca są:

- wiek >50. r.ż.,
- choroby nowotworowe,
- choroby autoimmunizacyjne,
- stan po przeszczepieniu narządowym oraz przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku,
- chemioterapia, radioterapia,
- leczenie immunomodulujące i immunosupresyjne,
- zakażenie HIV oraz inne nabyte i wrodzone niedobory odporności.

W Polsce dostępna jest od marca 2023 r. inaktywowana, rekombinowana, adiuwantowa 2-dawkowa szczepionka przeciwko półpaścowi (*recombinant zoster vaccine* – RZV) do podawania w odstępie 2 miesięcy (dopuszczalny odstęp pomiędzy dawkami wynosi 1–6 miesięcy). Szczepienie zalecane jest u osób powyżej 50. r.ż. i osób powyżej 18. r.ż. o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec. Szczepienie zapobiega zachorowaniu na półpasiec oraz neuralgii półpaścowej u osób, które w przeszłości chorowały na ospę wietrzną. Nie ma wskazań do badań w kierunku przebytej ospy wietrznej przed szczepieniem. Szczepionka nie chroni przed zachorowaniem na ospę wietrzną.

Badania nad szczepionką wykazały skuteczność:

- przeciw półpaścowi – >90% we wszystkich grupach ≥50 lat,
- przeciw neuralgii półpaścowej – 91,2% u osób w wieku ≥50 lat i 88,8% u osób w wieku ≥70 lat [31].

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po podaniu szczepionki są: ból w miejscu wstrzyknięcia, bóle mięśni, zmęczenie i ból głowy.

Na I kwartał 2024 r. jednym z kryteriów refundacyjnych szczepionki inaktywowanej w Polsce jest wiek ≥65. r.ż. i większa podatność na rozwój choroby.

Wśród pacjentów z PChW jedynie pacjentom z chorobami nowotworowymi oraz po przeszczepieniu wątroby (grupa pacjentów po przeszczepieniu narządu litego) przysługuje 50% refundacji na tę szczepionkę [32].

Inna szczepionka przeciwko półpaścowi zawiera żywy, atenuowany wirus VZV (*live zoster vaccine* – LVZ). Została zarejestrowana od 2006 r. w Stanach Zjednoczonych dla dorosłych w wieku >60. r.ż. (ten preparat nie jest jeszcze dostępny w Polsce).

ACIP zaleca, aby przeciwko półpaścowi szczepić pacjentów z PChW > 50. r.ż. oraz biorców wątroby i osoby po przeszczepieniu wątroby w wieku >18 lat [2].

INNE SZCZEPIENIA

ACIP w swych rekomendacjach nie uwzględnia szczepienia przeciwko meningokokom oraz *Haemophilus influenzae* w grupie pacjentów z PChW. Jednak wśród osób, u których planowana jest splenektomia takie szczepienia powinny zostać rozważone. Natomiast szczepień przeciwko ospie małpiej czy wirusowi brodawczaka ludzkiego (*human papilloma virus* – HPV) nie zaleca się wszystkim osobom dorosłym, w tym pacjentom z chorobami wątroby. Decyzję o ich realizacji należy podejmować indywidualnie w oparciu o dodatkowe czynniki ryzyka.

PODSUMOWANIE

U osób z PChW szczepienia profilaktyczne przeciwko chorobom zakaźnym są bardzo ważne, ze względu na zmniejszenie ryzyka śmiertelności, powikłań, nieskuteczności leczenia czy zaostrzenia choroby podstawowej. Obecnie największym problemem jest ich realizacja. Przyczyną jest brak komunikacji z pacjentami i zaleceń dotyczących szczepień ze strony lekarzy prowadzących, w tym hepatologów. Dodatkową przeszkodę mogą stanowić koszty szczepionek.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Gustot T, Felleiter P, Pickkers P et al. EPIC II Group of Investigators. Impact of infection on the prognosis of critically ill cirrhotic patients: results from a large worldwide study. *Liver Int* 2014; 34: 1496-503.
- Murthy N, Wodi AP, McNally V et al. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older - United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2023; 72: 141-144.
- Alukal JJ, Naqvi HA, Thuluvath PJ. Vaccination in Chronic Liver Disease: An Update. *J Clin Exp Hepatol* 2022; 12: 937-947.
- Albillos A, Martin-Mateos R, Van der Merwe S et al. Cirrhosis-associated immune dysfunction. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2022; 19: 112-134.
- Jacobs RJ, Meyerhoff AS, Saab S. Immunization needs of chronic liver disease patients seen in primary care versus specialist settings. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 1525-31.
- Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 27 października 2023 r. w sprawie programu szczepień ochronnych na rok 2024.
- Keeffe EB. Is hepatitis A more severe in patients with chronic hepatitis B and other chronic liver diseases? *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 201-205.
- Vento S, Garofano T, Renzini C et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med*. 1998 29; 338:286-290. <https://doi.org/10.1056/NEJM199801293380503>.
- Axavim, Summary of Product Characteristics. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210223151110/anx_151110_en.pdf.
- Havrix, Summary of Product Characteristics. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/havrix>.
- Arguedas MR, Johnson A, Eloubeidi MA et al. Immunogenicity of hepatitis A vaccination in decompensated cirrhotic patients. *Hepatology*. 2001; 34:28-31.
- Keeffe EB, Iwarson S, McMahon BJ et al. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in patients with chronic liver disease. *Hepatology*. 1998; 27:881-886.
- Roni DA, Pathapati RM, Kumar AS et al. Safety and efficacy of hepatitis B vaccination in cirrhosis of liver. *Adv Virol*. 2013; 2013: 196704.
- Aggeletopoulou I, Davoulou P, Konstantakis C et al. Response to hepatitis B vaccination in patients with liver cirrhosis. *Rev Med Virol* 2017. 27, e1942.
- Yue X, Black CL, O'Halloran A et al. Hepatitis A and hepatitis B vaccination coverage among adults with chronic liver disease. *Vaccine* 2018; 36: 1183-1189.
- Duchini A, Viernes ME, Nyberg LM et al. Hepatic decompensation in patients with cirrhosis during infection with influenza A. *Arch Intern Med* 2000. 10; 160: 113-115.
- Liu WD, Yeh CY, Shih MC et al. Clinical manifestations and risk factors for mortality of patients with severe influenza during the 2016-2018 season. *Int J Infect Dis* 2020; 95: 347-351.
- Härmälä S, Parisinos CA, Shallcross L et al. Effectiveness of influenza vaccines in adults with chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2019, 9, e031070.
- Arexvy, Summary of Product Characteristics. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/arexvy>.
- Abrysvo, Summary of Product Characteristics. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abrysvo>.
- Papi A, Ison MG, Langley JM et al. AReSVi-006 Study Group. Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med* 2023. 16; 388: 595-608.
- Walsh EE, Pérez Marc G, Zareba AM et al. RENOIR Clinical Trial Group. Efficacy and Safety of a Bivalent RSV Prefusion F Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med* 2023; 388: 1465-1477.
- Melgar M, Britton A, Roper LE et al. Use of Respiratory Syncytial Virus Vaccines in Older Adults: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023; 72:793-801.
- Fix OK, Hameed B, Fontana RJ 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: 287-304.
- Singh S, Khan A. Clinical Characteristics and Outcomes of Coronavirus Disease 2019 Among Patients with Preexisting Liver Disease in the United States: A Multicenter Research Network Study. *Gastroenterology* 2020; 159: 768-771.
- Cornberg M, Buti M, Eberhardt CS et al. EASL position paper on the use of COVID-19 vaccines in patients with chronic liver diseases, hepatobiliary cancer and liver transplant recipients. *J Hepatol* 2021; 74: 944-951.
- Baxter R, Yee A, Aukes L et al. Risk of underlying chronic medical conditions for invasive pneumococcal disease in adults. *Vaccine* 2016. 5; 34: 4293-4297.
- Addo Smith JN, Yau R, Russo HP et al. Bacteremia in patients with liver cirrhosis: prevalence and predictors of multidrug resistant organisms. *J Clin Gastroenterol* 2018; 52: 648-654.
- Kobayashi M, Pilishvili T, Farrar JL et al. Pneumococcal Vaccine for Adult Aged ≥19 Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunizations Practices, United States, 2023. *MMWR Recomm Rep* 2023; 72: 1-39.
- Janocha-Litwin J. Półpasiec - nowe spojrzenie na epidemiologię, leczenie i profilaktykę. *Dermatologia Po Dyplomie* 2023; 14: 5:16.
- Strezova A, Diez-Domingo J, Al Shawafi K et al. Long-term Protection Against Herpes Zoster by the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine: Interim Efficacy, Immunogenicity, and Safety Results up to 10 Years After Initial Vaccination. *Open Forum Infectious Diseases* 2022; 9(10).
- <https://indeks.mp.pl/leki/subst.html?id=6201&phrase=Shingrix>.

PRZEWLEKŁE CHOROBY I MARSKOŚĆ WĄTROBY

Rak wątrobowokomórkowy – jakie czynniki wpływają na długie przeżycie?

Factors of long survival among patients suffering from hepatocellular carcinoma

Monika Pazgan-Simon^{1, 2}¹ I Oddział, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny
im. J. Gromkowskiego we Wrocławiu² Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet
Medyczny im. Piastów Śląskich we WrocławiuADRES DO KORESPONDENCJI: dr n. med. Monika Pazgan-Simon, e-mail: monika.pazgan.simon@gmail.com

STRESZCZENIE

Rak wątrobowokomórkowy (*hepatocellular carcinoma* – HCC) jest piątym co do częstości rozpoznania nowotworem na świecie i trzecim co do częstości zgonów. Długie przeżycie chorego na raka wątrobowokomórkowego oznacza przeżycie co najmniej 5-letnie od ustalenia rozpoznania. Niestety, tylko u niektórych chorych udaje się je uzyskać. Szansę stwarza wczesne rozpoznanie choroby i szybkie poddanie się leczeniu chirurgicznemu (resekcji, przeszczepieniu). Korzystny jest brak mikrop przerzutów w usuniętym materiale i nacieku na naczynia. Po skutecznym zabiegu stężenie α -fetoproteiny (*alpha-fetoprotein* – AFP) powinno się znormalizować. Ważne jest szybkie uchwycenie wznowy i ponowne leczenie dostępnymi metodami chirurgicznymi, jeśli nie jest możliwe leczenie systemowe. W prowadzeniu pacjenta, z uwagi na to, że HCC najczęściej rozwija się w wątrobie marskiej, nie należy zapominać o leczeniu nadciśnienia wrotnego i jego powikłań (żylaków przełyku, żołądka), leczeniu żywieniowym oraz leczeniu zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV) i wirusem zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus* – HBV) – jeśli przyczyną przewlekłej choroby wątroby było zakażenie tymi wirusami.

SŁOWA KLUCZOWE: rak wątrobowokomórkowy, długie przeżycie, wczesne rozpoznanie, leczenie wielotorowe

ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the fifth most frequently diagnosed type of cancer in the world and the third most common cancer in the world. Long-term survival in patients with liver cancer equals five years or more post diagnosis. Unfortunately, only selected patients achieve long-term survival. Circumstances in favor of long-term survival include: early diagnosis of cancer and quick surgical treatment (resection, transplantation). It is also an advantage if the removed sections lack micro metastases and vascular infiltration. After a successful treatment, AFP concentration should normalize. Any recurrence should be quickly detected and treated with available surgical methods or, if this is not possible, with systemic treatment. Since HCC most often develops in the cirrhotic liver, in managing the patient one should not forget to treat both portal hypertension with its complications (esophageal and gastric varices), to apply nutritional treatment, and to treat any existing hepatitis C virus (HCV) and hepatitis B virus (HBV) infections, should they be the cause of chronic liver disease.

KEY WORDS: hepatocellular carcinoma, long survival, early diagnosis, multi-track treatment

WPROWADZENIE

Rak wątrobowokomórkowy (*hepatocellular carcinoma* – HCC) jest piątym pod względem częstości

rozpoznań nowotworem na świecie i trzecim co do częstości zgonów. Rokowanie u chorych z zaawansowanymi/mnogimi postaciami HCC jest ogólnie złe, a 5-letnie przeżycie dotyczy <10% z nich. W Polsce od

kilkunastu lat narasta liczba pacjentów z tym nowotworem [1]. Celem terapii jest – jeśli to możliwe – wyleczenie albo wydłużenie życia chorego w komforcie psychofizycznym. Długie przeżycie oznacza czas życia ponad 5 lat od rozpoznania choroby, ale naprawdę długie przeżycie oznacza 10-letni okres od pierwszej diagnozy do zgonu.

Wczesne rozpoznanie HCC oznacza wykrycie nowotworu w pierwszym stadium w skali Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) – pojedynczej zmiany o wymiarze <2 cm. Zwiększa ono szansę na wieloletnie przeżycie pacjenta po resekcji lub przeszczepieniu wątroby. Po transplantacji wątroby z ogniskami HCC <3 cm 5-letnie przeżycie sięga 83% [2]. Jednak jest szereg istotnych ograniczeń terapii zabiegowej:

- ze strony pacjenta: wiek, choroby współistniejące, zaawansowana marskość wątroby w skali Childa, Turcotte’a i Pugh’a (Child Turcotte’a-Pugh’a score – CTP) – B lub C,
- związanych z przebiegiem całego procesu postępowania – nieodpowiednia/rzadka grupa krwi, brak dawcy, czas oczekiwania na przeszczep, brak doświadczonych operatorów.

W grupie chorych z przewlekłą chorobą wątroby i marskością regularne badania przesiewowe pozwalają rozpoznać HCC często na wczesnym etapie. Jednak w części przypadków już pierwszym badaniu obrazowym zmiana ma więcej niż 3 cm lub stwierdza się od razu kilka zmian w wątrobie [3].

Kilkanaście lat temu przedstawiono kryteria mediolańskie kwalifikacji pacjentów do zabiegu przeszczepienia wątroby. Zgodnie z nimi wielkość pojedynczej zmiany nie powinna przekraczać 5 cm. Zabieg jest możliwy również, jeśli występują nie więcej niż 3 guzy, a żaden nie jest większy niż 3 cm [2]. W polu operacyjnym zmiany mogą być większe niż w badaniu radiologicznym, istnieją też inne niekorzystne dla długiego przeżycia czynniki rozpoznawane śródoperacyjnie, jak mikroinwazja czy zakrzepica naczyń zlewiska żyły wrotnej. Rozszerzanie kryteriów mediolańskich niestety zwiększa ryzyko niepowodzenia leczenia chirurgicznego.

Ważne jest także leczenie przeciwwirusowe. Jeżeli marskość wątroby była związana z zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV), to należy i można wyleczyć je lekami o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (*direct-acting antivirals* – DAA), a jeżeli z zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus* – HBV), to należy bezwzględnie kontynuować terapię analogami

nukleozydowymi lub nukleotydowymi do końca życia pacjenta – choć nie eliminują one wirusa, a jedynie hamują jego replikację [4-6]. Istotne jest także leczenie następstw nadciśnienia wrotnego, chorób towarzyszących czy leczenie żywieniowe [7,8].

Kluczem do sukcesu w leczeniu HCC jest planowa profilaktyka. Nie chodzi tu o badania przesiewowe pacjentów z marskością wątroby, tylko o badania dotyczące całej populacji [9]. Każda osoba co najmniej raz w życiu powinna wykonać badanie na obecność wirusów hepatotropowych HBV, HCV. Podobnie USG jamy brzusznej powinno być wykonane w wieku dorosłym i powtarzane co kilka lat, w zależności o potrzeb czy wskazań [10]. W artykule omawiam czynniki zwiększające szansę długiego przeżycia u chorych na raka wątrobowokomórkowego.

WIEK

Wiek odgrywa rolę w długości przeżycia chorych na HCC, choć doniesienia na ten temat są zróżnicowane. Punktem odcięcia w wielu artykułach jest wiek <55 lat dla osób młodych. Za osoby starsze uważa się pacjentów w wielu 65–80 lat. Osoby po 65. roku życia często są obciążone chorobami współwystępującymi (zwłaszcza chorobami serca, układu oddechowego czy cukrzycą typu 2), stosują przewlekłe leczenie – co wpływa na przebieg choroby nowotworowej. U osób starszych częściej dochodzi do problemów z wybudzeniem po zabiegu operacyjnym oraz do tragicznych powikłań leczenia chirurgicznego. Z drugiej strony, u osób młodych często w momencie rozpoznania choroba jest bardziej zaawansowana, dochodzi do mikroinwazji naczyń czy zakrzepicy układu wrotnego. W wielu publikacjach wykazano, że osoby starsze w momencie rozpoznania HCC miały większe szanse na dłuższe przeżycie niż młodszy chorzy [11,12].

OBECNOŚĆ LUB BRAK MARSKOŚCI WĄTROBY

Zaawansowanie choroby wątroby ma znaczenie przy wyborze terapii. Pacjenci z marskością w skali CTP B i C nie kwalifikują się najczęściej do zabiegów radykalnych. Często po zabiegu dochodzi do dekompenсации funkcji wątroby, co może doprowadzić do śmierci. U pacjentów z marskością proces nowotworzenia może przebiegać w wielu miejscach jednocześnie. Dlatego, jeżeli jest to możliwe, należy w pierwszej kolej-

ności wykonać przeszczepienie wątroby. Z kolei pacjenci bez marskości wątroby nie podlegają regularnemu skryningowi onkologicznemu. Dlatego, niestety, zdarza się, że u tych chorych rozpoznaje się HCC w wyższym stopniu zaawansowania, a rokowanie jest gorsze w porównaniu do osób z marskością wątroby.

GUZKI SATELITARNE

U części chorych na HCC z marskością wątroby zmiany pierwotnej towarzyszą małe guzki satelitarne, zwykle mniejsze niż 1 cm. Obecność tych zmian ma niestety niekorzystny wpływ na długość przeżycia i uniemożliwia przeprowadzenie radykalnej resekcji nowotworu.

MIKROINWAZJA NACZYŃ

Mikroinwazja drobnych naczyń rozpoznawana jest najczęściej anatomopatologicznie podczas badania usuniętego guza i tkanek otaczających. Znaleźisko to ma niekorzystne znaczenie rokownicze.

STĘŻENIE α -FETOPROTEINY

Wysokie stężenie α -fetoproteiny (*alpha-fetoprotein* – AFP) $>350 \mu\text{g/l}$ jest przeciwwskazaniem do przeszczepienia wątroby, czasem też do resekcji, ponieważ wskazuje na proces mikroinwazji w obrębie naczyń. W długim okresie wysokie wyjściowe stężenie AFP sprzyja krótszemu przeżyciu [13]. Po skutecznym zabiegu (resekcja, embolizacja, ablacja prądem) stężenie AFP powinno powrócić do normy. Ponowne jego zwiększenie świadczy o wznowie procesu nowotworowego [14,15].

ZASTOSOWANE LECZENIE

Wybór leczenia dla pacjenta zależy od bardzo wielu elementów. Pod uwagę należy wziąć wielkość guza, zaawansowanie histologiczne, obecność przerzutów, wydolność wątroby w skali CTP i Model of End-Stage Liver Disease (MELD), wiek chorego, współistniejące choroby (zwłaszcza serca, płuc czy cukrzycę), stężenie AFP, sprawność (w skali Eastern Cooperative Oncology Group – ECOG). Dla długiego przeżycia

pacjenta najważniejsze jest pierwsze skuteczne leczenie chirurgiczne.

Leczenie chirurgiczne

Leczenie chirurgiczne jest najskuteczniejszym sposobem leczenia chorych na HCC. Jeżeli jest możliwy zabieg obejmujący zmianę z marginesem, pacjent może zostać wyleczony całkowicie lub żyć kolejnych kilka lat bez choroby nowotworowej. Wznowa pojawia się u połowy pacjentów po około 2 latach [16]. Podobnie wysoce skuteczne jest przeszczepienie wątroby [17].

W przypadku wznowy lub ponownego ogniska nowotworowego najbardziej korzystne jest przeszczepienie (lub ponowne przeszczepienie) wątroby. Jeżeli nie jest możliwe przeszczepienie, wtedy postępowaniem z wyboru jest resekcja i dalsze metody leczenia miejscowego – np. chemoembolizacja, termoablacja. Te metody jednak tylko u części chorych pozwalają uzyskać całkowitą remisję choroby. Najczęściej po kilku miesiącach, rzadziej latach, nowotwór nawraca [18].

Leczenie systemowe

Pacjenci, którzy przeszli kilka faz leczenia chirurgicznego, dalej leczeni są systemowo. Obecnie leczenie systemowe jest wysoce skuteczne. Leki pierwszej linii to: inhibitory punktów kontroli immunologicznej, w tym dostępny w Polsce atezolizumab, w połączeniu bewacyzumabem. U niektórych chorych nawet w przypadku choroby zaawansowanej (w skali BCLC B–C) terapia pozwala osiągnąć remisję na wiele miesięcy, a nawet lat [19,20]. Lek, który w przeszłości był jedynym dostępnym dla tej grupy pacjentów – sorafenib, u części z nich pozwala osiągnąć kolejne lata przeżycia.

Terapia przeciwwirusowa

Leczenie zakażenia HCV

U chorych, u których rak wątrobowokomórkowy rozwinął się na tle zakażenia HCV, początkowo nie było jasności co do czasu przeprowadzenia terapii przeciwwirusowej (przed czy po resekcji HCC). Część danych wskazywała na szybką progresję choroby nowotworowej i zgon pacjentów po włączeniu terapii przeciwwirusowej, co prawdopodobnie było związane

już z obecnością wielu ognisk HCC w wątrobie [4,5]. Jednak stosunkowo długi czas obserwacji prowadzenia terapii DAA wskazuje, że chorych z rakiem wątrobowokomórkowym można leczyć na każdym etapie choroby pod warunkiem, że szacowany czas przeżycia przekracza 2 miesiące. Zawsze należy indywidualizować czas rozpoczęcia terapii DAA u pacjentów z HCC.

W przypadku resekcji, embolizacji, chemoembolizacji, ablacji DAA najkorzystniej zacząć po zabiegu. Zwłaszcza zabiegi nieradykalne są często wykonywane u pacjentów z bardziej zaawansowaną chorobą wątroby, dlatego w konsekwencji dochodzi do dekompenсации choroby wątroby [6]. Wtedy, po ustabilizowaniu stanu pacjenta, jak najszybciej powinno się zacząć terapię przeciwwirusową. Obecnie terapia przeciwwirusowa trwa 2–3 miesiące – w zależności od zastosowanych leków. Jeśli okres oczekiwania na planowany zabieg chirurgiczny jest wielomiesięczny, leczenie przeciwwirusowe można rozpocząć wcześniej.

Leczenie zakażenia HBV

U chorych na HCC zakażonych HBV leczenie przeciwwirusowe stosuje się w dwóch sytuacjach klinicznych. U osób z marskością wątroby aktywnie replikujących HBV (niezależnie od poziomu wirerii) terapię analogami nukleozydowymi/nukleotydomi prowadzi się do końca życia. Natomiast u chorych z utajonym zakażeniem HBV i gdy wirus nie replikuje się aktywnie, należy zastosować leki przeciwwirusowe i kontynuować terapię jeszcze przez 6 miesięcy po zakończeniu danego leczenia (terapii systemowej, chemoembolizacji, resekcji, także po przeszczepieniu) [7]. Chodzi o ochronę tych pacjentów przed reaktywacją zakażenia i możliwą następową ostrą niewydolnością wątroby w trakcie chemioterapii. Leczenie przeciwwirusowe stabilizuje stan wątroby, wycisza proces immunologiczny i zwiększa szanse pacjentów na przejście przez terapię onkologiczną oraz wydłuża czas ich życia.

Terapia nadciśnienia wrotnego

Pacjenci z HCC, zwłaszcza z marskością wątroby, wymagają oceny endoskopowej obecności nadciśnienia wrotnego i żyłaków przewodu pokarmowego – szczególnie przełyku i żołądka. Osoby z żyłakami przełyku 3 stopnia czy z *red spots* na ścianie żylaka (w każdym

stopniu jego zaawansowania) wymagają obliteracji żyłaków w trybie planowym przyspieszonym przed dalszym leczeniem onkologicznym. W przeciwnym razie po skutecznym zabiegu onkologicznym mogą umrzeć z powodu krwotoku z żyłaków przełyku czy żołądka, rzadziej odbytnicy [21].

Systematyczna kontrola endoskopowa jest nadal potrzebna także w trakcie leczenia onkologicznego. Ponowne pojawienie się zaawansowanych żyłaków świadczy często o progresji nowotworu. Okresowa kontrola żyłaków przełyku, a także obliteracja (w razie potrzeby) również wpływają na wydłużenie i jakość życia chorych.

Terapia żywieniowa

Ważne jest regularne odżywianie się chorych z marskością wątroby i rakiem wątroby. W zróżnicowanej diecie powinni oni otrzymywać dużo lekkostrawnego białka (białko 1,2 g/kg mc. (u pacjentów z BCLC 0, w pozostałych stadiach nawet do 2 g/kg mc.), węglowodanów (45–60% całego zapotrzebowania, w tym >30 g błonnika) i tłuszczów (25–30% dziennego zapotrzebowania) – głównie w postaci tłuszczów wielonienasyconych. Na rynku są dostępne preparaty białkowe uzupełniające dietę, jak Protifar, Fresubin czy Nutridrinki. Należy unikać żywności przetworzonej, ciężkostrawnej, alkoholu [22,23]. Stałym elementem tej diety powinny być warzywa spożywane w każdym posiłku, owoce i orzechy.

Pacjenci w trakcie terapii nowotworowej najczęściej mają zwiększone zapotrzebowanie kaloryczne o 30–40 kcal/kg mc., a równocześnie prezentują działania niepożądane, które utrudniają właściwe odżywianie. W przypadku nasilonych wymiotów czy jadłowstrętu warto rozważyć żywienie pozajelitowe.

Równie ważne jak odżywianie jest podtrzymywanie codziennej aktywności. Wysiłek fizyczny powinien być regularny i dostosowany do wydolności chorego.

PODSUMOWANIE

Długie przeżycie można uzyskać jedynie u niektórych chorych na raka wątrobowokomórkowego. Podstawowym warunkiem sukcesu terapeutycznego jest jak najwcześniejsze rozpoznanie HCC, najlepiej na etapie pojedynczego guza do 3 cm, z niskimi wartościami AFP. Wykonany wówczas zabieg chirurgiczny (resekcja,

transplantacja) oraz brak mikroinwazji raka sprzyjają przeżyciu. Konieczne są regularne kontrole po leczeniu chirurgicznym, aby rozpoznać ewentualną wznowę, i dalsze leczenie aktualnie dostępnymi metodami.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorka nie zgłasza konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO

- Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2018; 391: 1301-1314.
- Mazzaferro V, Regalia E, Doci R et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693-699.
- Thompson Coon J, Rogers G, Hewson P et al. Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma: a cost-utility analysis. *Br J Cancer* 2008; 98: 1166-1175.
- Kawaguchi T, Ide T, Koga H et al. Rapidly growing hepatocellular carcinoma after direct-acting antiviral treatment of chronic hepatitis C. *Clin J Gastroenterol* 2018; 11: 69-74.
- Mashiba T, Joko K, Kurosaki M et al. Does interferon-free direct-acting antiviral therapy for hepatitis C after curative treatment for hepatocellular carcinoma lead to unexpected recurrences of HCC? A multicenter study by the Japanese Red Cross Hospital Liver Study Group. *PLoS One* 2018; 13: e0194704.
- Gao X, Zhan M, Wang L et al. Timing of DAA Initiation After Curative Treatment and Its Relationship with the Recurrence of HCV-Related HCC. *J Hepatocell Carcinoma* 2020; 7: 347-360.
- European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017; 67: 370-398.
- Couri T, Pillai A. Goals and targets for personalized therapy for HCC. *Hepatol Int* 2019; 13: 125-137.
- Singal AG, Zhang E, Narasimman M et al. HCC surveillance improves early detection, curative treatment receipt, and survival in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *J Hepatol* 2022; 77: 128-139.
- Singal AG, Lampertico P, Nahon P. Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: New trends. *J Hepatol* 2020; 72: 250-261.
- Tan LLY, Chew VTW et al. Effect of age on the short- and long-term outcomes of patients undergoing curative liver resection for HCC. *Eur J Surg Oncol* 2022; 48: 1339-1347.
- Liu YY, Lin CL, Weng CH et al. Older Age and High α -Fetoprotein Predict Higher Risk of Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis-B-Related Cirrhotic Patients Receiving Long-Term Nucleos(t)ide Analogue Therapy. *Diagnostics* 2022; 12: 2085.
- Wang W, Wei C. Advances in the early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Genes Dis* 2020; 7: 308-319.
- Özdemir F, Baskiran A. The Importance of AFP in Liver Transplantation for HCC. *J Gastrointest Cancer* 2020; 51: 1127-1132.
- Luo P, Wu S, Yu Y et al. Current Status and Perspective Biomarkers in AFP Negative HCC: Towards Screening for and Diagnosing Hepatocellular Carcinoma at an Earlier Stage. *Pathol Oncol Res* 2020; 26: 599-603.
- Tabrizian P, Jibara G, Shrager B et al. Recurrence of hepatocellular cancer after resection: patterns, treatments, and prognosis. *Ann Surg* 2015; 261: 947-955.
- Rajendran L, Ivanics T, Claassen MP et al. The management of post-transplantation recurrence of hepatocellular carcinoma. *Clin Mol Hepatol* 2022; 28: 1-16.
- Ippolito D, Maino C, Gatti M et al. Radiological findings in non-surgical recurrent hepatocellular carcinoma: From loco-regional treatments to immunotherapy. *World J Gastroenterol* 2023; 29: 1669-1684.
- Llovet JM, Castet F, Heikenwalder M et al. Immunotherapies for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol* 2022; 19: 151-172.
- Chen Y, Hu H, Yuan X et al. Advances in Immune Checkpoint Inhibitors for Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Front Immunol* 2022; 13: 896752.
- Thabut D, Kudo M. Treatment of portal hypertension in patients with HCC in the era of Baveno VII. *J Hepatol* 2023; 78: 658-662.
- Ruis-Margain A, Roman-Calleja BM, Moreno-Guillen P et al. Nutritional therapy for hepatocellular carcinoma. *World Journal Gastrointest Oncology* 2021; 13: 1440-1452.
- Silva DMD, Henz AC, Fernandes SA et al. Nutritional diagnosis of patients with hepatocellular carcinoma – what is the best method? *Nutr Hosp* 2019; 36: 884-889.

WĄTROBA A LEKI

Hepatotoksyczność wybranych leków przeciwbólowych u chorych z marskością wątroby i bez niej

Hepatotoxicity of selected painkillers in patients with and without liver cirrhosis

Marta Rorat^{1, 3}, Wojciech Szymański^{2, 3},
Aleksander Zińczuk³

¹ Katedra Nauk Społecznych i Chorób Infekcyjnych,
Wydział Medyczny, Politechnika Wrocławska

² Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet
Medyczny we Wrocławiu

³ I Oddział Chorób Zakaźnych, Wojewódzki Szpital
Specjalistyczny im. J. Gromkowskiego we Wrocławiu

ADRES DO KORESPONDENCJI: dr hab. n. med. Marta Rorat, e-mail: marta.rorat@pwr.edu.pl

STRESZCZENIE

Leki przeciwbólowe należą do z najczęściej stosowanych na świecie produktów leczniczych. Wiele z nich dostępnych jest bez recepty, co sprawia, że są istotną przyczyną zdarzeń niepożądanych, w tym polekowego uszkodzenia wątroby. Zidentyfikowano wiele czynników ryzyka modulujących odpowiedź organizmu na leki. Są to: obecność przewlekłej choroby wątroby (w szczególności w fazie marskości i niewydolności) oraz duże zaawansowanie choroby wątroby (które przekłada się na efektywność enzymów metabolizujących leki, czas półtrwania, ryzyko kumulacji, a w konsekwencji siłę działania i bezpieczeństwo). W artykule omówiono hepatotoksyczność paracetamolu, metamizolu, nie-steroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) oraz tramadolu, z uwzględnieniem pacjentów z marskością wątroby. Za najbardziej bezpieczny lek w dawkach standardowych uznaje się paracetamol, a w drugiej kolejności, w doraźnym leczeniu, metamizol. Największy potencjał hepatotoksyczny wykazują NLPZ. Leków tych, z wyjątkiem formy topikalnej, nie należy stosować u pacjentów z marskością wątroby. Pomimo stosunkowo niskiego potencjału hepatotoksycznego w populacji ogólnej, tramadol nie jest lekiem zalecanym w grupie chorych z marskością wątroby z uwagi na nieprzewidywalność działania. Skuteczne i bezpieczne leczenie bólu należy do fundamentalnych praw pacjenta. Leki należy stosować adekwatnie do wskazań, nie przekraczając dopuszczalnych dawek, zwracając uwagę na interakcje z innymi lekami, ściśle monitorując działania niepożądane.

SŁOWA KLUCZOWE: działania niepożądane leku, toksyczność leku, leki przeciwbólowe, cytochrom P450, niewydolność wątroby

ABSTRACT

Painkillers are among the most commonly used medical products worldwide. Many are available over-the-counter, which can lead to their abuse and consequently to various adverse events, including drug-induced liver injury. A number of risk factors have been confirmed to modify organism's response to drugs, which include the presence of chronic liver disease, particularly in cirrhosis and liver failure stage. The severity of liver disease translates into the efficiency of drug-metabolising enzymes, half-life, risk of accumulation and, consequently, strength of impact and safety of use. This article discusses the hepatotoxicity of paracetamol, metamizol, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and tramadol, with a focus on patients with cirrhosis. Paracetamol is considered to be the safest drug when used in standard doses and metamizol is seen as second one in short-term treatment. NSAIDs have the greatest hepatotoxic potential. These drugs, with the exception of the topical form, should not be used in patients with cirrhosis. Despite its relatively low hepatotoxic potential, tramadol is not recommended in cirrhotic patients, due to unpredictability of the drug's effect. Effective and safe pain management is a fundamental patient's right. Medication should be used ap-

appropriately in the approved indications. Permissible doses should not be exceeded. One should also always consider interactions with other drugs and closely monitor adverse effects.

KEY WORDS: adverse drug reaction, drug toxicity, analgesic drugs, cytochrome P450, liver insufficiency

WPROWADZENIE

Działania niepożądane leków (*adverse drug reaction* – ADR) stanowią istotny problem kliniczny zarówno w opiece ambulatoryjnej jak i szpitalnej. Odpowiedź na stosowane leki jest indywidualna i zależy od wielu czynników, takich jak: wiek, płeć, masa ciała, czynniki genetyczne, choroby przewlekłe, palenie papierosów, czynność nerek i wątroby. Jeśli do tego dochodzą zmiany hormonalne, metaboliczne, koadministracja leków czy coraz chętniej stosowanych suplementów o nieznanym składzie i działaniu, potencjalne efekty leku mogą być nieprzewidywalne. Zarówno przy zlecaniu terapii danym lekiem, jak i w dochodzeniu przyczyny wystąpienia ADR należy wziąć pod uwagę farmakokinetykę leku – w uproszczeniu, co organizm robi z lekiem – oraz farmakodynamikę – co lek robi z organizmem [1].

W ostatnich latach coraz więcej uwagi poświęca się kwestiom predyspozycji genetycznych. Szacuje się, że ponad 98% ludzi jest nosicielami co najmniej jednego wariantu farmakogenetycznego [2]. Duża zmienność genów biorących udział w absorpcji, dystrybucji, metabolizmie i eliminacji leków może wpływać na profil farmakokinetyczny i odmienną odpowiedź na lek, jego działanie w miejscu docelowym i poza nim. Na to wszystko nakładają się zmiany w genach modułujących farmakodynamikę [1].

Wobec wielu czynników wpływających na skutki farmakoterapii, wnioskowanie na temat związku wystąpienia objawów klinicznych ze stosowanym lekiem może być trudne. W tym celu w pierwszej kolejności wskazane jest dokładne zapoznanie się z charakterystyką produktu leczniczego, a w dalszej kolejności przegląd piśmiennictwa medycznego i baz ADR.

Polekowe uszkodzenia wątroby (*drug-induced liver injury* – DILI) są ważną przyczyną chorobowości i hospitalizacji. Rzeczywista częstość zjawiska jest trudna do określenia, a rozpoznanie kłopotliwe – ze względu na stosunkowo niską częstość występowania, różnorodność fenotypu klinicznego, brak specyficznych biomarkerów, podobieństwo przebiegu do innych chorób wątroby oraz potencjał hepatotoksyczny wielu stosowanych leków, w tym przeciwbólowych. W Europie DILI najczęściej spowodowane jest przyjmowaniem

konwencjonalnych leków, szczególnie antybiotyków. Choć zdecydowana większość pacjentów, u których wystąpi DILI, w pełni wyzdrowieje klinicznie i biochemicznie, u części z nich może dojść do rozwoju przewlekłej choroby, włącznie z niewydolnością wątroby i zgonem [3]. Istotnymi czynnikami gorszego rokowania jest uprzednio występująca choroba wątroby, wystąpienie żółtaczki oraz wątrobowo-komórkowy typ uszkodzenia (z wysoką aktywnością aminotransferaz). Wśród leków przeciwbólowych najczęściej powodujących DILI dominują niesteroidowe leki przeciwzapalne, szczególnie ibuprofen i diklofenak [3,4,5].

Grupą, wobec której należy zachować szczególną ostrożność przy doborze terapii, w tym przeciwbólowej, są chorzy z marskością wątroby. Ból u chorych z marskością wątroby ma zróżnicowaną etiologię. Może być zależny bezpośrednio od choroby wątroby (ból receptorowy), mieć charakter zapalny lub nie mieć związku z chorobą podstawową. W przebiegu marskości dochodzić może do powiększenia narządów jamy brzusznej oraz rozwoju wodobrzusza. Inne często obserwowane problemy zdrowotne obejmują bóle mięśniowo-stawowe, kostne, często o charakterze neuropatycznym. Główne przyczyny to sarkopenia, osłabienie siły mięśniowej, zaburzenia elektrolitowe, osteoporoza, zmiany zwyrodnieniowe, brak aktywności fizycznej i cukrzyca [6].

Wątroba odgrywa kluczową rolę w metabolizmie większości leków przeciwbólowych, który w znacznej mierze oparty jest na reakcjach oksydacyjno-redukcyjnych z udziałem cytochromu P450, sprzęgania i glukuronidacji [7]. Efektywność procesu usuwania leków przez wątrobę jest zależna od przepływu krwi przez narząd, wydajności enzymów wątrobowych i wiązania przez białka osocza. Zmniejszony przepływ krwi przez wątrobę i przeciek wrotno-systemowy zmniejszają metabolizm pierwszego przejścia i klirens leku, zwiększając tym samym biodostępność po podaniu doustnym, co prowadzi do wydłużenia okresu półtrwania, akumulacji toksycznych metabolitów i zwiększenia ryzyka działań niepożądanych [8,9]. Zmniejszenie stężenia białek wiążących w surowicy skutkuje zwiększeniem ilości wolnego leku, który może się gromadzić w tkankach, co przekłada się na wzrost objętości dystrybucji i wydłużenie okresu półtrwania.

Powikłanie marskości pod postacią niewydolności nerek może eskalować ryzyko wystąpienia ADR poprzez zwiększenie stężenia leku w surowicy [7].

Choroby wątroby w różnym stopniu przekładają się na funkcje poszczególnych enzymów metabolizujących. Te o łagodnym przebiegu nie wpływają zazwyczaj na metabolizm leków. W przypadku marskości wątroby obserwuje się jednak istotne zmniejszenie aktywności metabolicznej wszystkich izoform cytochromu P450, glukuronidacja pozostaje w znacznej mierze zachowana [7,9]. Powyższe zmiany sprawiają, że leczenie bólu u pacjentów z marskością wątroby jest trudniejsze, wiąże się z większym ryzykiem działań niepożądanych leków i wymaga dużej czujności i ostrożności ze strony lekarza, również przy łączeniu z innymi lekami [9].

PARACETAMOL

Paracetamol (acetaminofen) jest jednym z najczęściej stosowanych na świecie leków o działaniu przeciwbólowym i przeciwgorączkowym. W większości krajów lek jest dostępny bez recepty (*over the counter* – OTC) w wielu postaciach farmaceutycznych. Mechanizm działania paracetamolu nie został do końca poznany. Uważa się, że ośrodkowe zahamowanie syntezy prostaglandyn ma wpływ na temperaturę ciała, natomiast efekt przeciwbólowy może wynikać także z aktywacji zstępujących szlaków serotoninergicznych [10,11].

Zastosowanie paracetamolu w standardowej dopuszczalnej dawce terapeutycznej (4 g/dobę) jest bezpieczne i efektywne. Pomimo powszechnego użycia ma on jednak wąski margines bezpieczeństwa w porównaniu z innymi przeciwbólowymi OTC. Przedawkowanie leku, już od dawki 10 g/dobę, może prowadzić do ciężkiego uszkodzenia wątroby, niewydolności i zgonu [11,12]. Paracetamol jest odpowiedzialny za około 7,3% przypadków polekowego uszkodzenia wątroby, z największym odsetkiem w Stanach Zjednoczonych (ok. 30%) i Pakistanie (ok. 16%) [11]. Około 2–5% przypadków DILI związanych z paracetamolem przebiega z niewydolnością wątroby, w tym 0,2–0,5% kończy się zgonem [11]. Dane statystyczne ze Stanów Zjednoczonych wskazują, że prawie połowa przypadków przedawkowania paracetamolu jest niezamierzona i ma związek z próbą uśmierzania bólu – przy zastosowaniu formy jednotabletkowej leku w połączeniu z opioidami [13].

Paracetamol jest praktycznie w całości metabolizowany w wątrobie w procesie glukuronidacji (70%

metabolizmu) oraz sulfuryzacji (ok. 30% metabolizmu), a metabolity usuwane są przez nerki. W warunkach prawidłowych jedynie znikoma ilość leku podlega procesom z zaangażowaniem cytochromu P450 (przede wszystkim CYP2E1), w efekcie których powstaje potencjalnie toksyczny związek N-acetylo-p-benzochinonoimina (NAPQI), który jest szybko neutralizowany przez glutation i wydalany bez szkody dla organizmu [11,12]. W niektórych stanach może jednak dochodzić do uszkodzenia hepatocytów w mechanizmie syntezy NAPQI przy zastosowaniu standardowych dawek paracetamolu, co ma związek z nadmierną aktywacją cytochromu P450 i/lub niedoborem glutationu. Do stanów takich należą towarzyszące ostre i przewlekłe choroby wątroby, alkoholizm, ciężkie niedożywienie oraz zastosowanie leków będących induktorami cytochromu P450: ryfampicyny, ryfabutyliny, izoniazydu, fenobarbitalu, karbamazepiny, glikokortykosteroidów, omeprazolu, fenytoiny i ziele dziurawca [11,12,14,15]. Na podstawie nielicznych badań klinicznych ustalono bezpieczeństwo zastosowania paracetamolu w dawkach nieprzekraczających 2 g/dobę w przewlekłych chorobach wątroby, w tym w marskości wątroby [16,17]. Stanowisko takie zawarte jest także w zaleceniach American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) [18]. Rejestr Food and Drug Administration (FDA) Drug Induced Liver Injury Rank (DILIRank) klasyfikuje paracetamol w grupie leków o potwierdzonym istotnym związku z wystąpieniem DILI (*most-DILI-concern*) [19].

Przedawkowanie paracetamolu prowadzi do szybkiego wzrostu stężenia NAPQI, co wpływa na tworzenie adduktów białkowych będących istotnym elementem odpowiedzialnym za uszkodzenie hepatocytów. Martwica komórek wątrobowych indukowana przedawkowaniem paracetamolu dotyczy przede wszystkim komórek otaczających żyłę centralną w zrazikach wątrobowych. Komórki te są poddawane zwiększonej aktywności cytochromu P450, a zawartość glutationu jest w tej lokalizacji najmniejsza [20]. Do martwicy komórek wątrobowych w mechanizmie przedawkowania paracetamolu dochodzi w wyniku kilku procesów: programowanej nekrozy (dominuje), apoptozy, ferroptozy, pyroptozy [21]. Rezydualne makrofagi wątrobowe (komórki Kupffera) oraz neutrofile obwodowe są zaangażowane w usuwanie martwych hepatocytów w efekcie tzw. sterylnej odpowiedzi zapalnej. Zasadniczo proces ten ma działanie naprawcze, jednak w przypadku znacznego przedawkowania leku pogłębia uszkodzenie wątroby i nasila niewydolność

narządu [12,22]. Obraz kliniczny ostrego przedawkowania paracetamolu jest zależny od spożytej dawki leku i może ono przebiegać bezobjawowo. W ciężkich postaciach występują nudności, wymioty, ból w prawej okolicy podżebrzowej, a w badaniach laboratoryjnych już w ciągu 8 godzin od przyjęcia leku zauważalne są hiperbilirubinemia oraz istotne zwiększenie aktywności aminotransferaz, ze znacznie wyższym ich poziomem (przekraczającym 1000 IU/l) w porównaniu z innymi lekami uszkadzającymi wątrobę [11,14]. Zatrucie paracetamolem może być także przyczyną ostrego uszkodzenia nerek. Nefrotoksyczność zależna jest od martwicy cewek nerkowych powodowanej przez NAPQI lub jest efektem rozwoju zespołu wątrobowo-nerkowego [11].

Leczenie uszkodzenia wątroby zależnego od paracetamolu

Dotychczas nie ustalono jednolitego standardu postępowania w zakresie diagnostyki i leczenia pacjentów, u których doszło do przedawkowania paracetamolu, w tym z toksycznym uszkodzeniem wątroby. Zastosowanie prekursora glutationu, jakim jest N-acetylocysteina (NAC) w ciągu 10 godzin od przedawkowania paracetamolu pozwala uzyskać korzystne efekty leczenia, co potwierdzono w badaniach przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych i Wielkiej Brytanii już pod koniec lat 70. XX wieku [23,24]. Mechanizm działania NAC polega na zwiększeniu syntezy glutationu, nie ma natomiast bezpośredniego wpływu na toksyczne metabolity, m. in. NAPQI. Jak dotąd NAC pozostaje jedynym zarejestrowanym lekiem. Proponowano różne protokoły z użyciem preparatów doustnych i pozajelitowych [22]. Skuteczność NAC istotnie spada, jeśli lek jest zastosowany >10 godzin od przyjęcia toksycznej dawki paracetamolu, dlatego poszukuje się kolejnych, bardziej uniwersalnych, metod leczenia [25].

Kilka lat temu skupiono uwagę na fomepizolu (4-metylpirazol), który jest zarejestrowany do leczenia zatrucia glikolem etylenowym i metanolem. Jego mechanizm terapeutyczny polega na inhibicji aktywności cytochromu CYP2E1 [26]. Okno terapeutyczne dla tego preparatu jest dłuższe – wynosi 18 godzin od przyjęcia dawki toksycznej paracetamolu, dodatkowo fomepizol wykazuje ochronne działanie w kontekście uszkodzenia nerek zależnego od paracetamolu, czego nie obserwuje się przy zastosowaniu NAC [26,27]. Fomepizol jest obecnie używany jedy-

nie *off-label* w grupie pacjentów z dużym ryzykiem zgonu w przebiegu przedawkowania paracetamolu. Prowadzone jest badanie kliniczne III fazy, w efekcie którego może dojść do oficjalnej rejestracji tego leku w tym wskazaniu [28].

Kolejnym obiecującym lekiem jest kalmangafodipir – lek wykazujący aktywność mimetyczną wobec dysmutazy ponadtlenkowej, w efekcie czego zapobiega toksycznemu uszkodzeniu mitochondriów przez produkty metabolizmu paracetamolu [29]. Satysfakcjonujące wyniki uzyskano w jedynym dotychczas przeprowadzonym badaniu klinicznym II fazy, w którym oceniono ten lek w kontekście leczenia toksyczności paracetamolu [30].

METAMIZOL

Metamizol (dipiron) należący do grupy pirazolonów jest wielofunkcyjnym związkiem chemicznym o działaniu przeciwbólowym, przeciwgorączkowym i spazmolitycznym. Wskazaniem do zastosowania leku zgodnie z rejestracją European Medicines Agency (EMA) jest silny, ostry lub przewlekły ból oraz gorączka niereagujące na inne leczenie [31]. Lek jest stosowany powszechnie, choć w większości krajów dostępny wyłącznie na receptę. Jednak w Polsce, Chinach, Izraelu czy Rosji – jako OTC. Ze względu na działania niepożądane, przede wszystkim zagrażającą życiu agranulocytozę, został wycofany z użycia między innymi w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie, Australii, Wielkiej Brytanii oraz krajach skandynawskich [32,33]. Jest jednym z chętniej stosowanych leków uśmierzających ból w ramach samoleczenia, co potwierdzają dane pochodzące z Brazylii [34]. Mechanizm działania metamizolu nie jest do końca poznany. Najbardziej prawdopodobna jest inhibicja syntezy prostaglandyn (podobnie jak inhibitory cyklooksygenazy – COX) oraz wpływ na ośrodkowy (ośrodek termoregulacji) i obwodowy układ nerwowy. Maksymalna dobową dawkę leku doustnego wynosi 4 g podzieloną na 3–4 podania po 0,5–1 g, natomiast dla drogi pozajelitowej – 5 g, wówczas maksymalna jednorazowa dawka to 2,5 g – zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [35].

Metamizol jest dostępny w postaciach doustnych, doodbytniczych oraz pozajelitowych. Po przyjęciu doustnym lek jest praktycznie w całości hydrolizowany w obrębie ściany przewodu pokarmowego do pierwszego z aktywnych metabolitów – 4-metylaminoan-

typiryny (4-MAA). Biodostępność preparatów doustnych jest bliska 100% [36]. Najwyższe stężenie 4-MAA obserwuje się po 1–2 godzin od przyjęcia leku. W następnym etapie 4-MAA metabolizowana jest w wątrobie przy udziale cytochromu P450 – CYP3A4 do kolejnych dwóch metabolitów: aktywnego – 4-aminoantypiryny (4-AA) oraz nieaktywnego – 4-formylaminoantypiryny (4-FAA) [33,37]. Istnieją także dowody na udział w tych procesach innych wariantów wątrobowego cytochromu P450 (CYP2B6, CYP2C8 oraz CYP2C9), a także innych enzymów pozawątrobowych – np. mieloperoksydazy granulocytów i ich prekursorów [38]. Siła działania przeciwbólowego 4-AA jest słabsza od metabolitu pierwotnego (4-MAA), natomiast czas osiągnięcia maksymalnego stężenia w surowicy oraz okres półtrwania dłuższy. Takie właściwości dwóch aktywnych metabolitów metamizolu zapewniają zarówno szybkie jak i przedłużone działanie leku [37].

Budowa chemiczna metamizolu z obecnością grup aktywnych jest przyczyną występowania interakcji z białkami organizmu oraz innymi lekami. Uznaje się, że lek jest induktorem różnych wariantów cytochromu P450 [39]. Zagrożającym życiu, choć rzadkim działaniem niepożądanym związanym z metamizolem jest agranulocytoza wywołana przez obecność zależnych od leku autoprzeciwciał skierowanych przeciwko neutrofilom [40]. Efekt ten w przypadku metamizolu nie zależy od dawki leku, drogi podania, a nawet czasu podania – większość przypadków agranulocytozy obserwuje się w ciągu tygodnia, jednak może ona wystąpić nawet po kilku miesiącach od zastosowania leku [33,41]. Pozostałe najczęstsze działania niepożądane obejmują objawy ze strony układu oddechowego (bronchospazm), krążenia (spadek ciśnienia tętniczego, zaburzenia rytmu serca) oraz skóry (wysypka plamisto-grudkowa lub pokrzywka alergiczna) [33,42].

Prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań wątrobowych po zastosowaniu metamizolu jest możliwe, biorąc pod uwagę liczne przemiany metaboliczne, którym ulega. Jak dotychczas wiedza na temat hepatotoksyczności metamizolu oparta jest na retrospektywnej analizie pojedynczych przypadków lub ich serii, nie ma przekrojowych prospektywnych danych w tym zakresie. W bazie DILIrank także nie ustalono jego statusu, prawdopodobnie z powodu braku dostępu do leku na rynku farmaceutycznym w Stanach Zjednoczonych [19]. Wskazywano na różne potencjalne mechanizmy hepatotoksyczności, m.in. alergiczno-immunologiczny lub proces wtórny do niewydolno-

ści wielonarządowej [33,43]. Wydaje się jednak, że metamizol jest dobrze tolerowany i ryzyko wystąpienia powikłań wątrobowych jest stosunkowo niskie w porównaniu z innymi lekami przeciwbólowymi. Dowodzi tego badanie przeprowadzone przez Sabate i wsp. w grupie 126 pacjentów barcelońskich szpitali, które wykazało najniższe ryzyko wystąpienia (*relative risk* – RR) ostrego uszkodzenia wątroby przy zastosowaniu metamizolu (RR: 3,1), w porównaniu z paracetamolem (RR: 7,0), diklofenakiem (RR: 7,6) oraz aspiryną (RR: 5,4) [44]. Z kolei analiza 154 pacjentów z DILI hospitalizowanych w jednym ośrodku w Niemczech przeprowadzona przez Sebede i wsp. dowiodła, że metamizol był drugą najczęstszą przyczyną wystąpienia tego powikłania w analizowanej grupie (23 przypadki, 14,9%) [32]. Rozbieżności w wynikach wskazują na konieczność zwrócenia uwagi badaczy na metamizol jako potencjalną przyczynę DILI.

Wśród pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby, np. marskością wątroby oraz utajonym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus* – HBV) aktywność procesów metabolicznych zachodzących w wątrobie, w tym tych dotyczących metamizolu, jest zredukowana. Po podaniu leku obserwuje się niższe stężenia jego pochodnych (w tym 4-MAA, 4-AA, 4-FAA) w surowicy pacjentów z chorobami wątroby w porównaniu do osób bez towarzyszących chorób wątroby, co może przekładać się na gorszą skuteczność leku [45,46]. W jedynym jak dotychczas badaniu oceniającym zastosowanie metamizolu u pacjentów ze zdekompensowaną marskością wątroby, wykazano zwiększone, zależne od dawki, ryzyko wystąpienia ostrego uszkodzenia nerek [47]. Ustalono, że 10 g metamizolu tygodniowo było graniczną wartością dla wzrostu ryzyka tego powikłania. Dodatkowo pacjenci przyjmujący lek częściej wymagali przeszczepienia wątroby w związku z jej schyłkową niewydolnością i rozwojem ostrego uszkodzenia nerek (*acute kidney injury* – AKI) [47].

NIESTEROIDOWE LEKI PRZECIWZAPALNE

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) to heterogenna grupa leków szeroko wykorzystywanych w praktyce klinicznej. W przeciwieństwie do paracetamolu czy metamizolu działają nie tylko przeciwbólowo i przeciwgorączkowo, ale również przeciwzapalnie czy – jak kwas acetylosalicylowy (ASA) – antyagregacyjnie [48].

TABELA 1. Podział NLPZ ze względu na budowę chemiczną

Salicylany	Pochodne kwasu octowego	Pochodne kwasu propionowego	Oksykamy	Koksyby	Sulfoanilidy
Kwas acetylosalicylowy	Diklofenak Indometacyna	Ibuprofen Ketoprofen Naproksen	Piroksykam Meloksykam	Celekoksyb Etorokoksyb	Nimesulid

Głównym mechanizmem działania wszystkich NLPZ jest inhibicja enzymu cyklooksygenazy (COX), która katalizuje syntezę miejscowych hormonów zapalnych – prostaglandyn (m.in. prostaglandyny E2 i I2), leukotrienów i tromboksanów z kwasu arachidonowego. COX występuje w przynajmniej dwóch izoformach COX-1 i COX-2. COX-1 jest enzymem konstytucyjnym, tj. produkowanym stale, o znaczeniu fizjologicznym. Prostaglandyny produkowane przy udziale COX-1 wpływają m.in. na syntezę śluzu żołądkowego, który pełni rolę protekcyjną, regulują perfuzję nerkową czy czynność trombocytów. COX-2 natomiast jest enzymem głównie indukowanym na szlaku reakcji zapalnej poprzez cytokiny, takie jak interleukina 1 (IL-1) i czynnik martwicy guza alfa (TNF- α). Prostaglandyny rozszerzają naczynia, zwiększają ich przepuszczalność, a także modyfikują pobudliwość nocyceptorów, będąc istotnym ogniwem w łańcuchu reakcji zapalnej [48].

Należy podkreślić, że z uwagi na identyczny główny mechanizm działania tej klasy leków, ich łączenie w terapii bólu jest niezalecane – nie poprawia efektu terapeutycznego, a zwiększa ryzyko działań niepożądanych [48,49].

Kryteria podziału NLPZ opierają się na ich budowie chemicznej (tab. 1), aktywności wobec izoformy COX (nieselektywne, preferencyjne, wybiórcze), a także czasie działania. Większość NLPZ to inhibitory nieselektywne, do preferencyjnych zalicza się nimesulid i oksykamy, a grupę wybiórczych (selektywnych) inhibitorów COX-2 stanowią koksyby. Do leków o krótkim czasie działania (do 6 godzin) należą m.in. ASA, ibuprofen, ketoprofen, diklofenak, a do długo działających – naproksen, celekoksyb, meloksykam [49].

NLPZ są dostępne w różnych formach: doustnej, dożylniej, domięśniowej, doodbytniczej oraz jako preparaty stosowane miejscowo. Wszystkie dobrze się wchłaniają z przewodu pokarmowego, w bardzo wysokim stopniu wiążą się z białkami surowicy. W większości metabolizowane są przy udziale cytochromu P450 (CYP2C9), a ich eliminacja następuje głównie drogą nerkową [50].

NLPZ mogą wykazywać działanie hepatotoksyczne, co dotyczy około 1–10/100 000 pacjentów. U osób zdrowych rzadko dochodzi do upośledzenia funkcji wątroby, tym bardziej będącej przyczyną hospitalizacji. Najczęstszą manifestacją DILI jest bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz i enzymów cholestacyjnych, jednak oczywistym jest, że u chorych z uprzednio występującą chorobą wątroby, hepatotoksyczność może przebiegać z niewydolnością narządu [48,49]. Inhibitory CYP2C9 takie jak amiodaron, flukonazol, izoniazyd, a także inne leki konkurencyjnie metabolizowane przez ten enzym (np. kłopidogrel, losartan, warfaryna, torasemid) mogą potencjalnie przyczyniać się do nasilenia uszkodzenia komórki wątrobowej poprzez zwiększenie stężenia NLPZ czy ich metabolitów pośrednich [51].

Powszechne stosowanie NLPZ, pomimo stosunkowo niskiego potencjału hepatotoksycznego, powoduje, że leki te odpowiadają za około 10% przypadków DILI [49,52]. Ich toksyczność może się ujawnić na każdym etapie terapii, typowo w ciągu 6–12 tygodni od jej rozpoczęcia. W zdecydowanej większości przypadków hepatotoksyczność jest idiosynkratyczna, niezależna od dawki. Mechanizm uszkodzenia wątroby przez NLPZ jest złożony, mogą składać się na niego zwiększone stężenie leku w miększu wątroby (upośledzenie eliminacji), reaktywne toksyczne metabolity (produkty pośrednie) powodujące nasilenie stresu oksydacyjnego czy kowalentne wiązanie się z białkami (upośledzenie funkcji i uszkodzenie mitochondriów). Za 99% DILI powodowanych przez NLPZ odpowiada 7 leków – diklofenak, ibuprofen, sulindak (nieдоступny na polskim rynku), ASA, naproksen, piroksykam i nimesulid [49,53,54].

W marskości wątroby może dojść do istotnych zmian w farmakokinetyce leków. Upośledzony efekt pierwszego przejścia, zwiększenie frakcji wolnej (niezwiązanej z białkami), ograniczony metabolizm z nagromadzeniem produktów pośrednich oraz zmniejszone wydalanie w przypadku stosowania NLPZ powodują znaczny wzrost biodostępności leków, a w konsekwencji nasilenie ich toksyczności [50].

Z tego powodu NLPZ nie są wskazane u chorych z rozpoznaną marskością wątroby. Stosowanie miejscowo działających NLPZ nie zostało zweryfikowane w tej grupie chorych, choć wydaje się bezpieczne [18].

Wpływ na przewod pokarmowy

Hamowanie COX-1 powoduje zatrzymanie produkcji konstytucyjnych prostaglandyn w żołądku, zmniejszając produkcję śluzu ochronnego (bez wpływu na pH soku żołądkowego), co promuje uszkodzenie błony śluzowej przewodu pokarmowego. Niedostatek śluzu ułatwia przechodzenie NLPZ do komórek nabłonka, gdzie ulegają dysocjacji z uwagi na wzrost pH w środowisku wewnątrzkomórkowym, co czyni je trudniejszymi do eliminacji z komórek i może skutkować wzrostem toksyczności (mechanizm pułapki jonowej) [48]. Jakkolwiek najwięcej działań niepożądanych wiąże się z górnym odcinkiem przewodu pokarmowego, NLPZ mogą w różnych mechanizmach, w tym krążenia jelitowo-wątrobowego i wydalania metabolitów z żółcią, wywoływać zmiany także w dolnym odcinku. Wśród opisanych działań ubocznych NLPZ wymienia się dolegliwości dyspeptyczne, nadżerki i owrzodzenia (głównie żołądka), krwawienia i perforacje przewodu pokarmowego, zwężenia światła (typowo jelita cienkiego), które może prowadzić do niedrożności jelit, zapalenie jelit imitujące czasami nieswoiste zapalenia jelit czy promocję powikłań choroby uchyłkowej [55,56]. Lekiem o największym ryzyku względnym wystąpienia krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego jest ketoprofen, a najmniejszym ibuprofen [57]. Czynniki ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego obejmują wcześniej występujące krwawienia i owrzodzenia, wiek powyżej 60. roku życia, wysokie dawki NLPZ, przewlekłe stosowanie NLPZ, stosowanie symultanicznie steroidoterapii, terapii przeciwplatek, terapii przeciwkrzepliwej, aktywne zakażenie *Helicobacter pylori* oraz stosowanie selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) [55,56]. U chorych z więcej niż dwoma czynnikami ryzyka należy rozważyć profilaktyczne stosowanie inhibitorów pompy protonowej. Koksyby mają najmniej toksyczny wpływ na przewod pokarmowy, jednak przy stosowaniu w terapii ASA ich protekcyjna cecha niemal całkowicie zanika [55].

Wpływ na nerki

Prostaglandyny syntetyzowane przy udziale COX pełnią w nerkach głównie funkcję regulatorów przepływu krwi, działając poprzez rozszerzenie naczyń. Poza funkcją regulacji perfuzji, syntetyzowane w nerce prostaglandyny powodują zwiększone wydzielanie reniny, zmniejszają wchłanianie zwrotne sodu oraz hamują aktywność hormonu antydiuretycznego [48]. Działanie NLPZ opierające się na inhibicji COX może prowadzić do AKI, zaburzeń gospodarki sodowej i potasowej. Największy potencjał nefrotoksyczny wykazuje indometacyna. Do czynników ryzyka wystąpienia nefrotoksyczności NLPZ zalicza się istniejącą chorobę nerek, niewydolność nerek (np. zespół wątrobowo-nerkowy), hiperkalcemię, stany przebiegające z upośledzoną perfuzją narządową (np. odwodnienie, niewydolność serca, sepsa) [58].

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

Hamowanie COX-2 fizjologicznie występującej w śródbłonku powoduje wazokonstrykcję i ma działanie prozakrzepowe, co jest głównym podejrzanym mechanizmem toksycznego wpływu na układ sercowo-naczyniowy. Inhibicja COX-1 działa przeciwpłytkowo, a więc zwiększa ryzyko krwawień [48]. Przyjmowanie NLPZ wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, tj. nagłym zgonem sercowym, zawałem mięśnia sercowego oraz udarem mózgu. Ponadto leki z tej grupy mogą zaostrzyć już występującą niewydolność serca, zwiększać średnie ciśnienie tętnicze, wywołać napad migotania przedsionków, jak również aktywować kaskadę krzepnięcia prowadzącą do zakrzepicy, zwłaszcza u chorych z nadciśnieniem wrotnym [48,59]. Wyjątkiem w tym zakresie jest ASA, który jako jedyny NLPZ zmniejsza ryzyko sercowo-naczyniowe, choć łączne stosowanie innych leków z tej grupy obniża jego skuteczność w profilaktyce [59]. Stosowanie ASA w marskości wątroby z towarzyszącą małopłytkowością jest obarczone większym ryzykiem krwawienia z przewodu pokarmowego (w tym z żyłaków przełyku). Do tej pory nie ma konkretnych wytycznych dotyczących terapii u chorych z marskością wątroby i istniejącymi wskazaniami do przyjmowania pojedynczej czy podwójnej terapii przeciwplatek. Dlatego w każdym przypadku należy przeprowadzić bilans potencjalnych korzyści w stosunku do ryzyka krwa-

wienia. Istotne jest uwzględnienie obrazu endoskopowego przewodu pokarmowego i (w miarę możliwości) zaopatrzenie występujących żylaków przełyku czy eradykacja zakażenia *Helicobacter pylori* [59,60]. Do czynników ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego zalicza się: wiek, płeć męską, układowe choroby zapalne, już istniejącą chorobę układu sercowo-naczyniowego, hiperlipidemię, cukrzycę oraz nikotynizm. Jeśli długotrwałe (>miesiąc) stosowanie tej klasy leków jest niezbędne, preferuje się koksyby lub naproksen [61].

Hepatotoksyczność poszczególnych NLPZ

Diklofenak

Diklofenak wydaje się najbardziej hepatotoksycznym z dostępnych w Polsce NLPZ [49,52,54]. Według DILIRank uznawany jest za lek silnie hepatotoksyczny [19]. Stosowany w preparatach miejscowych bardzo słabo przenika do krwioobiegu i nie wykazuje działania ogólnoustrojowego. Jest metabolizowany w wątrobie głównie przez CYP2C9 i w 65% wydalany w moczu. Dość często (do 15% chorych, częściej u kobiet) powoduje bezobjawowy wzrost aktywności enzymów wątrobowych, u 2% przekraczający 3-krotność górnej granicy normy. Czas od rozpoczęcia przyjmowania leku do wystąpienia objawów waha się od 1 tygodnia do ponad roku. Im wcześniej pojawiają się objawy, tym bardziej jest prawdopodobne ciężkie uszkodzenie wątroby [54,57]. Obraz kliniczny cięższego DILI powodowanego diklofenakiem przypomina ostre zapalenie wątroby z niespecyficznymi objawami prodromalnymi, jak osłabienie, nudności, brak apetytu, po których można obserwować żółtaczkę. W części przypadków chorzy gorączkują oraz prezentują zmiany skórne. W badaniach laboratoryjnych typowo stwierdza się wątrobowo-komórkowy wzór uszkodzenia. W rzadkich przypadkach dochodzi do ostrej niewydolności wątroby i zgonu. Histologicznie stwierdza się obraz martwicy i zapalenia, najczęściej ogniskowo, rzadko uszkodzenie mieszane wątrobowo-komórkowe i cholestatyczne. Rzadziej przebieg przypomina przewlekłe zapalenie z włóknieniem – dotyczy to pacjentów z przedłużoną ekspozycją na lek. Mechanizm uszkodzenia wątroby jest wieloczynnikowy. Zmienność genów kodujących CYP2C9 u chorych z jawnym DILI przemawia za osobniczym defektem metabolicznym, natomiast tym, co przemawia za występowaniem me-

chanizmów immuno-alergicznym są: pojawienie się w części przypadków po wdrożeniu leku przeciwciał przeciwjądrowych (*anti-nuclear antibodies* – ANA) oraz szybko rozwijający się kolejny epizod DILI po ponownej ekspozycji na lek, nawet po długim czasie od ekspozycji pierwotnej. Po zaprzestaniu stosowania diklofenaku normalizacja oznaczeń biochemicznych następuje zwykle w ciągu 1–3 miesięcy. W rzadkich przypadkach obserwowano utrzymujące się zapalenie wątroby (+/- ANA), ustępujące po sterydoterapii. Ponowne zastosowanie leku po wystąpieniu DILI jest niezalecane [49,54].

Ibuprofen

Ibuprofen uważa się za jeden z bezpieczniejszych NLPZ, zwłaszcza przy dolnym zakresie dawkowania (do 1,2 g/dobę) [49,52]. DILIRank zalicza go do klasy 3 hepatotoksyczności (*less-DILI-concern*) [19]. Ma zbliżoną farmakokinetykę do diklofenaku, metabolizowany jest głównie przez CYP2C9, a wydalany niemal w całości z moczem. Przy stosowaniu dawek powyżej 2,4 g/dobę u około 16% pacjentów obserwuje się mierne podwyższenia aktywności aminotransferaz, zwykle nieprzekraczające 100 IU/l. Jawne klinicznie DILI jest rzadkie, zwykle obserwowane od kilku dni do 3 tygodni od rozpoczęcia stosowania leku. Zwykle uszkodzenie wątroby ma charakter cholestatyczny lub mieszany. Opisano przypadki zaniku przewodów żółciowych, jak również ostrej niewydolności wątroby i zgonu, co zwykle było poprzedzone toksyczną nekrolizą naskórka/zespołem Stevensa i Johnsona. Mechanizm uszkodzenia wątroby pozostaje złożony – biorąc pod uwagę dość szybki czas wystąpienia toksyczności od zastosowania leków ma komponentę toksyczno-metaboliczną, możliwa jest także komponenta immunologiczna. Po odstawieniu leku całkowitą remisję biochemiczną obserwuje się w ciągu kilku miesięcy [49,54].

Kwas acetylosalicylowy

W odróżnieniu od pozostałych NLPZ hepatotoksyczność ASA jest zależna od dawki i może, oprócz typowego łagodnego uszkodzenia wątroby, przebiegać w formie zespołu Reya [49,54]. DILIRank klasyfikuje ASA do grupy 0, tj. o małym potencjale hepatotoksycznym (*less-DILI-concern*) [19]. Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej, a czasem także stężenia

bilirubiny i aktywności fosfatazy alkalicznej występuje przy stosowaniu dużych dawek ($>2,0$ g/dobę) i szybko się wycofuje po odstawieniu leku, może również dojść do samoistnej adaptacji do dawki uprzednio toksycznej [54]. Obecnie epidemiologicznie pomijalny zespół Reya charakteryzuje się ostrą niewydolnością wątroby z gwałtownie postępującym stłuszczeniem wątroby, śpiączką wątrobową i kwasicią mleczanową, co zwykle w krótkim czasie prowadzi do zgonu. Co ciekawe, stężenie bilirubiny jest zwykle tylko umiarkowanie podwyższone. Schorzenie typowo dotyczy dzieci i młodych dorosłych przyjmujących ASA w przebiegu choroby wirusowej. Z tego względu stosowanie leku u dzieci do 12. roku życia jest przeciwwskazane. W badaniach biopatatów wątroby z rozpoznaniem DILI na tle ASA, zwraca uwagę zwykle minimalne uszkodzenie, niezależnie od aktywności enzymatycznej w surowicy. W mikroskopii elektronowej można wykazać uszkodzenie mitochondriów, które prawdopodobnie jest kluczowym elementem patogenyzy zespołu Reya. Po odstawieniu ASA aktywność enzymów wątrobowych normalizuje się zwykle w ciągu kilku dni [49,54].

Ketoprofen

Ketoprofen jest rzadką przyczyną DILI, za to cechuje się dość dużą gastrotoksycznością [57]. Podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych dotyczy około 1–2% stosujących ketoprofen pacjentów i najczęściej ma charakter przemijający [54]. DILIRank klasyfikuje go podobnie jak ibuprofen do kategorii 3 (*less-DILI-concern*) [19]. Tak jak inne NLPZ wchłania się dobrze z przewodu pokarmowego, niemal w całości wiąże się z albuminami osocza, metabolizowany jest głównie przy udziale CYP2C9 oraz CYP3A4, a w 80% jest wydalany w moczu. Objawy DILI zwykle występują w ciągu kilku dni od rozpoczęcia przyjmowania leku. Wzór uszkodzenia typowo jest wątrobowo-komórkowy, ale może być również cholestatyczny. Normalizacja aktywności enzymów wątrobowych po odstawieniu leku następuje w przeciągu kilku tygodni. Nie zaleca się stosowania ketoprofenu ani innych pochodnych kwasu propionowego po stwierdzeniu DILI tej etiologii [54,57].

Naproksen

Farmakokinetyka naproksenu zbliżona jest do ibuprofenu i ketoprofenu, jednak ten lek cechuje się dłuż-

szym okresem półtrwania. Zwyżki aktywności enzymów wątrobowych (nekrotycznych lub cholestatycznych) występują u około 4% pacjentów stosujących lek, a jawne klinicznie uszkodzenie wątroby jest rzadkie. Objawy występują w ciągu od tygodnia do 6 tygodni od rozpoczęcia stosowania leku [49,54,57].

Nimesulid

Z uwagi na profil poważnych działań niepożądanych nimesulidu nie należy stosować dłużej niż przez 15 dni bez przerwy. DILIRank klasyfikuje ten lek jako lek silnie hepatotoksyczny (*most-DILI-concern*) [19]. Jakkolwiek hepatotoksyczność nimesulidu – zwłaszcza stosowanego przez krótki czas, zwykle nie niesie implikacji klinicznych – opisano liczne przypadki ostrej niewydolności wątroby ze śmiertelnością rzędu 10% po jego dłuższym stosowaniu. Okres rozwoju powikłania wynosi od tygodnia do 6 miesięcy, zwykle około miesiąca; dominuje uszkodzenie miąższowe [49,53,54].

TRAMADOL

Stosowanie leków opioidowych na świecie jest powszechne, według raportu z 2019 roku dotyczy około 53,4 mln ludzi [62]. Leki te pojedynczo lub w skojarzeniu ze sobą, lub z innymi lekami przeciwbólowymi zalecane są w terapii bólu ostrego i przewlekłego, w bólach urazowych, zapalnych i nowotworowych. Liczba osób stosujących syntetyczne opioidy w celach medycznych stale wzrasta [63]. W piśmiennictwie wiele uwagi poświęca się zagadnieniom ryzyka stosowania opioidów, podkreślając konieczność rozważnego ich zlecenia z uwzględnieniem ryzyka zdarzeń niepożądanych.

Tramadol należy do syntetycznych słabych agonistów receptorów opioidowych, w szczególności hamuje również wychwyt zwrotny serotoniny i noradrenaliny. Ma zastosowanie w leczeniu bólu o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, coraz częściej w bólu nienowotworowym. Podany doustnie szybko ulega wchłonięciu, osiągając stężenie maksymalne w ciągu 2 godzin. Biodostępność leku wynosi 65–75%, a wiązanie z białkami osocza 20% [9]. Tramadol ulega O-desmetylacji za pośrednictwem izoformy CYP2D6 cytochromu P450 do głównego aktywnego metabolitu O-desmetylotramadolu (M1) i N-desmetylacji do nieaktywnego N-demetylotramadolu (M2), katalizo-

wanego przez CYP2B6 i CYP3A4. Jednym z wtórnych metabolitów jest mniej aktywny farmakologicznie niż M1 – N,O-didesmetylotramadolu (M5). Po bioaktywacji w wątrobie M1 zostaje uwolniony do krwi i dostaje się do ośrodkowego układu nerwowego, gdzie wiąże się z receptorem μ -opiodowym. W następnej fazie metabolizmu M1 jest dezaktywowany w procesie glukuronidacji w wątrobie, głównie przez UGT2B7 i UGT1A8 [7,9,64,65].

Polimorfizm genetyczny CYP2D6 (ponad 100 wariantów) odgrywa najważniejszą rolę w farmakokinetyce, skuteczności i toksyczności tramadolu, choć w rzeczywistości czynniki genetyczne leżące u podstaw zmienności reakcji na tramadol, są złożone i prawdopodobnie obejmują wiele genów zaangażowanych w metabolizm, transport (np. transporter wychwyty wątrobowego OCT-1) i reakcję organizmu na lek, jak również na receptory biorące udział w percepcji i modulacji bólu u pacjentów [1,64,66].

Zmienność genetyczna CYP2D6 ma przełożenie na występowanie kilku fenotypów: metabolizujących słabo, pośrednio, normalnie i ultraszybko. Słabo metabolizujący to osoby z dwoma niefunkcjonalnymi allelami, które nie są w stanie metabolizować ani bioaktywować leków na szlaku CYP2D6 (<10% populacji europejskiej). Z kolei ultraszybcy metabolizujący są nosicielami co najmniej jednego allelu o zwiększonej funkcji, posiadają dwie lub więcej kopie allelu funkcjonalnego na jednym chromosomie, oprócz allelu o normalnej funkcji. To właśnie te dwie skrajne grupy są obarczone największym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych zależnych od dawki lub niepowodzenia leczenia, w zależności od konkretnego substratu. Należy unikać stosowania leku u metabolizujących ultraszybko, lub – jeśli nie jest to możliwe – stosować zmniejszone dawki. W przypadku słabo metabolizujących zaleca się zwiększoną czujność w przypadku zmniejszonej efektywności. Wpływ zmniejszonego metabolizmu CYP2D6 na ogólne działanie przeciwbólowe jest trudny do przewidzenia [1,64,66].

Ponieważ tramadol i jego główny metabolit M1 są eliminowane metabolicznie i przez nerki, okres półtrwania (standardowo 5–6 godzin) może być wydłużony w przypadku zaburzeń czynności wątroby i/lub nerek. Wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji jest stosunkowo niewielkie, o ile jeden z tych dwóch narządów funkcjonuje prawidłowo. U pacjentów z zaawansowaną marskością wątroby okres półtrwania tramadolu w fazie eliminacji wydłuża się średnio do około 13 godzin (maksymalnie nawet do 22 godzin),

a dodatkowo zwiększa się klirens nerkowy niezmiennego tramadolu [65].

Do najczęstszych działań niepożądanych tramadolu należą nudności, zaparcia, zawroty głowy, bóle głowy, senność, suchość w ustach, hipotonia, wzmożona potliwość i świąd [6]. Do najpoważniejszych ADR należą depresja oddechowa, drgawki, rhabdomyoliza i niewydolność nerek, uzależnienie [7,62,67]. Napaady padaczkowe zwykle są spowodowane przyjęciem zbyt dużej ilości leku u pacjentów z padaczką i uszkodzeniem mózgu, u osób z zaburzeniami funkcji nerek lub wątroby lub u osób uzależnionych od alkoholu, ale także jako wynik interakcji lekowych [7,68]. W piśmiennictwie zwraca się również uwagę na ryzyko hipoglikemii [69]. Należy pamiętać, że CYP2D6 jest główną drogą eliminacji lub bioaktywacji wielu leków działających ośrodkowo, w tym selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, opioidów i leków przeciwwymiotnych, ale także leków przeciwartmicycznych, przeciwhistaminowych i przeciwwirusowych. Obok izoformy CYP2D6 istotną rolę w metabolizmie tramadolu odgrywa CYP3A4, co poszerza zakres potencjalnych interakcji lekowych [7,68].

Bardzo mało wiadomo na temat hepatotoksyczności tramadolu. Według rejestru DILIRank związek pomiędzy stosowaniem tramadolu a wystąpieniem DILI jest niejednoznaczny [69]. Według dostępnych danych u niewielkiej liczby chorych może dojść do łagodnego, samoograniczającego się (nawet bez odstawienia leku) wzrostu aktywności enzymów wątrobowych, w szczególności przy stosowaniu dużych dawek. Kazuistycznie opisywano przewlekłe zapalenie czy ostrą niewydolność wątroby indukowane lekiem – najczęściej przy przedawkowaniu, w skojarzeniu z innymi lekami/substancjami toksycznymi [70–73]. Jako potencjalne mechanizmy rozważa się w takich przypadkach wstrząs, niedokrwienie i niedotlenienie wtórne do niewydolności oddychania. Uszkodzeniu wątroby w związku z przedawkowaniem tramadolu może towarzyszyć hiperamonemia, kwasica mleczanowa i stłuszczenie wątroby, co sugeruje bezpośrednie uszkodzenie mitochondriów. Nie obserwuje się idiosynkratycznych przypadków uszkodzenia wątroby, o ile przestrzegano właściwego dawkowania [70].

Według zaleceń AASLD należy co do zasady unikać stosowania tramadolu u chorych z marskością wątroby z powodu tego, że wymaga metabolizmu pierwszego przejścia przez wątrobę, ma zmienną farmakokinetykę w tej grupie chorych, dostosowanie dawki jest

trudne i powoduje nieprzewidywalne skutki uboczne, w tym hipoglikemię [18]. Zmniejszona i bardzo indywidualna efektywność CYP2D6, wydłużony okres półtrwania, opóźniona eliminacja, ryzyko kumulacji leku, ponadto ryzyko poważnych interakcji lekowych oraz wątpliwości co do faktycznej ulgi w bólu w tej grupie osób po podaniu zalecanych dawek tramadolu, nakazują poszukiwać alternatywnych leków – zwłaszcza u chorych zdekompensowanych, z towarzyszącą niewydolnością nerek i z nieadekwatną reakcją na lek [9,65]. Jeśli jednak nie ma alternatywnego leczenia, należy stosować najniższe skuteczne dawki, wydłużając czas pomiędzy kolejnymi dawkami i unikając leków o wydłużonym czasie działania [6].

PODSUMOWANIE

Prawidłowe leczenie bólu powinno uwzględniać przede wszystkim rodzaj bólu, nasilenie, przewlekłe choroby pacjenta, przyjmowane leki, indywidualną reakcję pacjenta, funkcje wątroby i nerek. Wszystkie leki przeciwbólowe mają potencjał hepatotoksyczny, największy NLPZ, dlatego należy je stosować w zalecanych dawkach, zgodnie ze wskazaniami, wykorzystując synergizm ich działania. Leczenie bólu u pacjentów z marskością wątroby stwarza dodatkowe trudności, gdyż większość leków przeciwbólowych jest metabolizowana w wątrobie. Niewydolność wątroby przekłada się na efektywność enzymatyczną, czas półtrwania, ryzyko kumulacji leków i zmniejszenie siły ich działania.

- 1) Zastosowanie paracetamolu w standardowej dopuszczalnej dawce terapeutycznej (4 g/dobę) jest bezpieczne i efektywne. Przyjęcie dawki przekraczającej 10 g/dobę może prowadzić do ciężkiego uszkodzenia wątroby, niewydolności i zgonu. W przypadku osób z przewlekłymi chorobami wątroby, w tym z marskością wątroby, może być bezpiecznie stosowany w dawkach nieprzekraczających 2 g/dobę.
- 2) Metamizol jest lekiem dobrze tolerowanym, o stosunkowo niskim ryzyku wystąpienia powikłań wątrobowych. Nie ma wiarygodnych danych dotyczących jego stosowania u pacjentów z chorobami wątroby. Z uwagi na ryzyko wystąpienia ostrego uszkodzenia nerek należy go ostrożnie stosować u pacjentów z marskością wątroby, szczególnie zdekompensowaną.
- 3) Stosowanie NLPZ jest co do zasady przeciwwskazane u pacjentów z marskością wątroby, z wyjąt-

kiem formy topikalnej, choć i tu należy zachować ostrożność. Jednym z najbardziej hepatotoksycznych leków z tej grupy jest diklofenak.

- 4) Tramadol jest rzadką przyczyną hepatopatii. Wyższe ryzyko występuje w przypadku przewlekłej choroby wątroby, przedawkowania leku, niewydolności nerek lub stosowania innych substancji hepatotoksycznych. Nie zaleca się go chorym z marskością wątroby. Jeśli jednak zachodzi taka konieczność, należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę, wydłużając odstępy pomiędzy podaniami.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesu.

PIŚMIENNICTWO

1. Rollinson V, Turner R, Pirmohamed M. Pharmacogenomics for primary care: An Overview. *Genes* 2020; 11: 1337.
2. Van Driest SL, Shi Y, Bowton EA et al. Clinically actionable genotypes among 10,000 patients with preemptive pharmacogenomic testing. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 95: 423–431.
3. European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guideline Panel: Chair; Panel members; EASL Governing Board representative: EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol* 2019; 70: 1222–1261.
4. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC et al. Spanish Group for the Study of Drug-Induced Liver Disease. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology* 2005; 129: 512–521.
5. Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R et al. United States Drug Induced Liver Injury Network. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: The DILIN Prospective Study. *Gastroenterology*. 2015; 148: 1340–52.e7.
6. Gras-Ozimek J, Kozińska U. Pain treatment in patients with cirrhosis. *Journal of Education, Health and Sport* 2022; 12: 978–988.
7. Soleimanpour H, Safari S, Shahsavari Nia K et al. Opioid Drugs in Patients With Liver Disease: A Systematic Review *Hepat Mon* 2016; 16: e32636.
8. Blaschke TF, Rubin PC. Hepatic first-pass metabolism in liver disease. *Clin Pharmacokinet* 1979; 4: 423–432.
9. Tegeder I, Lötsch J, Geisslinger G. Pharmacokinetics of opioids in liver disease. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37: 17–40.
10. Anderson BJ. Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. *Paediatr Anaesth* 2008; 18: 915–921.
11. Chidiac AS, Buckley NA, Noghrehchi F et al. Paracetamol (acetaminophen) overdose and hepatotoxicity: mechanism, treatment, prevention measures, and estimates of burden of disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2023; 19: 297–317.
12. Jaeschke H, Ramachandran A. Acetaminophen Hepatotoxicity: Paradigm for Understanding Mechanisms of Drug-Induced Liver Injury. *Annu Rev Pathol* 2024; 19: 453–478.

13. Blieden M, Paramore LC, Shah D et al. A perspective on the epidemiology of acetaminophen exposure and toxicity in the United States. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2014; 7: 341-348.
14. Zacharia GS, Jacob A. Acetaminophen: A Liver Killer or Thriller. *Cureus* 2023; 15: e47071.
15. Lewis JH, Stine JG. Review article: prescribing medications in patients with cirrhosis - a practical guide. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 1132-1156.
16. Khalid SK, Lane J, Navarro V et al. Use of over-the-counter analgesics is not associated with acute decompensation in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 994-999.
17. McGill MR, James LP, McCullough SS et al. Short-Term Safety of repeated acetaminophen use in patients with compensated cirrhosis. *Hepatol Commun* 2022; 6: 361-373.
18. Rogal SS, Hansen L, Patel A et al. AASLD Practice Guidance: Palliative care and symptom-based management in decompensated cirrhosis. *Hepatology* 2022; 76: 819-853.
19. Drug Induced Liver Injury Rank (DILIrank) Dataset | FDA. Dostępny: <https://www.fda.gov/science-research/liver-toxicity-knowledge-base-ltkb/drug-induced-liver-injury-rank-dilirank-dataset> (05.02.2024 r.).
20. Akakpo JY, Jaeschke MW, Etemadi Y et al. Desorption Electrospray Ionization Mass Spectrometry Imaging Allows Spatial Localization of Changes in Acetaminophen Metabolism in the Liver after Intervention with 4-Methylpyrazole. *J Am Soc Mass Spectrom* 2022; 33: 2094-2107.
21. Jaeschke H, Ramachandran A, Chao X et al. Emerging and established modes of cell death during acetaminophen-induced liver injury. *Arch Toxicol* 2019; 93: 3491-3502.
22. Nguyen NT, Umbaugh DS, Smith S et al. Dose-dependent pleiotropic role of neutrophils during acetaminophen-induced liver injury in male and female mice. *Arch Toxicol* 2023; 97: 1397-1412.
23. Prescott LF, Illingworth RN, Critchley JA et al. Intravenous N-acetylcysteine: the treatment of choice for paracetamol poisoning. *Br Med J* 1979; 2: 1097-1100.
24. Rumack BH, Peterson RG. Acetaminophen overdose: incidence, diagnosis, and management in 416 patients. *Pediatrics* 1978; 62 (5 Pt 2 Suppl): 898-903.
25. Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulig KW et al. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. Analysis of the national multicenter study (1976 to 1985). *N Engl J Med* 1988; 319: 1557-1562.
26. Akakpo JY, Ramachandran A, Curry SC et al. Comparing N-acetylcysteine and 4-methylpyrazole as antidotes for acetaminophen overdose. *Arch Toxicol* 2022; 96: 453-465.
27. Akakpo JY, Ramachandran A, Orhan H et al. 4-methylpyrazole protects against acetaminophen-induced acute kidney injury. *Toxicol Appl Pharmacol* 2020; 409: 115317.
28. Filip AB, Mullins ME. Fomepizole should be used more liberally in paracetamol overdose. *Br J Clin Pharmacol* 2023; 89: 594-598.
29. Agarwal R, MacMillan-Crow LA, Rafferty TM et al. Acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice occurs with inhibition of activity and nitration of mitochondrial manganese superoxide dismutase. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 337: 110-116.
30. Morrison EE, Oatey K, Gallagher B et al. POP Trial Investigators. Principal results of a randomised open label exploratory, safety and tolerability study with calmagofodipir in patients treated with a 12 h regimen of N-acetylcysteine for paracetamol overdose (POP trial). *EBioMedicine* 2019; 46: 423-430.
31. Björnsson ES. Liver injury associated with the analgetic drug metamizole. *Br J Clin Pharmacol* 2020; 86: 1248-1250.
32. Sebode M, Reike-Kunze M, Weidemann S et al. Metamizole: An underrated agent causing severe idiosyncratic drug-induced liver injury. *Br J Clin Pharmacol* 2020; 86: 1406-1415.
33. Lutz M. Metamizole (Dipyrone) and the Liver: A Review of the Literature. *J Clin Pharmacol* 2019; 59: 1433-1442.
34. Arrais PS, Fernandes ME, Pizzol TD et al. Prevalence of self-medication in Brazil and associated factors. *Rev Saude Publica* 2016; 50 (suppl 2): 13s.
35. Charakterystyka produktu leczniczego Metamizole Dostępny: <https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/36852/characteristic> (27.02.2024 r.).
36. Artaza MA, Puerta JL, Ortiz R, Laporte JR. Bioavailability of two metamizole (dipyrone) solutions as single doses of 2 g versus metamizole capsules. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002; 40: 322-326.
37. Ariza A, García-Martín E, Salas M et al. Pyrazolones metabolites are relevant for identifying selective anaphylaxis to metamizole. *Sci Rep* 2016; 6: 23845.
38. Bachmann F, Duthaler U, Rudin D et al. N-demethylation of N-methyl-4-aminoantipyrine, the main metabolite of metamizole. *Eur J Pharm Sci* 2018; 120: 172-180.
39. Saussele T, Burk O, Blievernicht JK et al. Selective induction of human hepatic cytochromes P450 2B6 and 3A4 by metamizole. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 82: 265-274.
40. Curtis BR. Non-chemotherapy drug-induced neutropenia: key points to manage the challenges. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017; 2017: 187-193.
41. Blaser LS, Tramonti A, Egger P et al. Hematological safety of metamizole: retrospective analysis of WHO and Swiss spontaneous safety reports. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71: 209-217.
42. Kötter T, da Costa BR, Fässler M et al. Metamizole-associated adverse events: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0122918.
43. Herdeg C, Hilt F, Büchtemann A et al. Allergic cholestatic hepatitis and exanthema induced by metamizole: verification by lymphocyte transformation test. *Liver* 2002; 22: 507-513.
44. Sabaté M, Ibáñez L, Pérez E et al. Risk of acute liver injury associated with the use of drugs: a multicentre population survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 1401-1409.
45. Zylber-Katz E, Caraco Y, Granit L et al. Dipyrone metabolism in liver disease. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58: 198-209.
46. Levy M, Leibowich I, Zylber-Katz E et al. Impairment of the metabolism of dipyrone in asymptomatic carriers of the hepatitis B virus. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62: 6-14.
47. Schulte B, Tergast TL, Griemsmann M et al. Metamizole-Associated Risks in Decompensated Hepatic Cirrhosis. *Dtsch Arztebl Int* 2022; 119: 687-693.
48. Woron J, Wordliczek J, Dobrogowski J. Porównanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). *Med Dypł* 2011; 6: 55-63.
49. Meunier L, Larrey D. Recent Advances in Hepatotoxicity of Non Steroidal Anti-inflammatory Drugs. *Ann Hepatol* 2018; 17: 187-191.
50. Imani F, Motavaf M, Safari S, Alavian SM. The therapeutic use of analgesics in patients with liver cirrhosis: a literature review and evidence-based recommendations. *Hepat Mon* 2014; 14: e23539.

51. Flockhart DA, Thacker D, McDonald C et al. The Flockhart Cytochrome P450 Drug-Drug Interaction Table. Division of Clinical Pharmacology, Indiana University School of Medicine (Updated 2021). Dostępny: <https://drug-interactions.medicine.iu.edu>. (05.02.2024 r.).
52. Schmeltzer PA, Kosinski AS, Kleiner DE et al. Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN). Liver injury from nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the United States. *Liver Int* 2016; 36: 603-609.
53. Boelsterli UA. Mechanisms of NSAID-induced hepatotoxicity: focus on nimesulide. *Drug Saf* 2002; 25: 633-648.
54. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Dostępny: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/> (05.02.2024 r.).
55. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 728-738.
56. Bjarnason I, Hayllar J, MacPherson AJ et al. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans. *Gastroenterology* 1993; 104: 1832-1847.
57. Chandok N, Watt KD. Pain management in the cirrhotic patient: the clinical challenge. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 451-458.
58. Baker M, Perazella MA. NSAIDs in CKD: Are They Safe? *Am J Kidney Dis* 2020; 76: 546-557.
59. Farkouh ME, Greenberg JD, Jeger RV et al. Cardiovascular outcomes in high risk patients with osteoarthritis treated with ibuprofen, naproxen or lumiracoxib. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 764-770.
60. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
61. 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: e0223380.
62. World Drug Report 2019. Dostępny: https://www.unodc.org/unodc/en/frontpage/2019/June/world-drug-report-2019_-35-million-people-worldwide-suffer-from-drug-use-disorders-while-only-1-in-7-people-receive-treatment.html?ref=fs1#_ftn1 (04.02.2024 r.).
63. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Opioids: health and social responses. Lisbon: EMCDDA; 2021 Dostępny: https://www.emcdda.europa.eu/index_en (05.02.2024 r.).
64. Gaedigk A, Sangkuhl K, Whirl-Carrillo M et al. Prediction of CYP2D6 phenotype from genotype across world populations. *Genet Med* 2017; 19: 69-76.
65. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 879-923.
66. Gong L, Stamer UM, Tzvetkov MV et al. PharmGKB summary: tramadol pathway. *Pharmacogenet Genomics* 2014; 24: 374-380.
67. Manouchehri A, Nekoukar Z, Malakian A et al. Tramadol poisoning and its management and complications: a scoping review. *Ann Med Surg (Lond)* 2023; 85: 3982-3989.
68. Baldo BA. Toxicities of opioid analgesics: respiratory depression, histamine release, hemodynamic changes, hypersensitivity, serotonin toxicity. *Arch Toxicol* 2021; 95: 2627-2642.
69. Senthilkumaran S, Ananth C, Menezes RG, Thirumalaikondusubramanian P. Tramadol-induced hypoglycemia: An unusual adverse effect. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2017; 33: 554-555.
70. LivTox, Alhaddad O, Elsabaawy M, Abdelsameea E et al. Presentations, Causes and Outcomes of Drug-Induced Liver Injury in Egypt. *Sci Rep* 2020; 10: 5124.
71. Michaud K, Augsburger M, Romain N et al. Fatal overdose of tramadol and alprazolam. *Forensic Sci Int* 1999; 105: 185-189.
72. Randall C, Crane J. Tramadol deaths in Northern Ireland: a review of cases from 1996 to 2012. *J Forensic Leg Med* 2014; 23: 32-36.
73. Loughrey MB, Loughrey CM, Johnston S et al. Fatal hepatic failure following accidental tramadol overdose. *Forensic Sci Int* 2003; 134: 232-233.

WĄTROBA A LEKI

Późne powikłania polekowego toksycznego uszkodzenia wątroby

Late complications of drug-induced toxic liver injury

Piotr Stalke

Klinika Chorób Zakaźnych, Gdański Uniwersytet Medyczny

ADRES DO KORESPONDENCJI: dr n. med. Piotr Stalke, e-mail: pstalke@gumed.edu.pl

STRESZCZENIE

Obraz polekowych uszkodzeń wątroby (*drug-induced liver injury* – DILI) jest polimorficzny, cechuje go zmienne nasilenie objawów klinicznych i zazwyczaj pomyślne rokowanie. W obrazie DILI obserwuje się całe spektrum objawów: od łagodnej polekowej hiperbilirubinemii, poprzez mięsaszowe uszkodzenia hepatocytu objawiające się niewielkim wzrostem aktywności enzymów wątrobowych, po ciężką, zagrażającą życiu niewydolność wątroby. Większość DILI ma przebieg ostry, jednakże zgłaszano przypadki przewlekłej hepatopatii. Odsetki zmian przewlekłych wahały się w zakresie 3,4–39%, w okresie 6–12 miesięcy po zaprzestaniu stosowania danego leku. Tak szeroki zakres wynika prawdopodobnie z różnych definicji przewlekłego uszkodzenia wątroby i różnic w doborze pacjentów. Odległe przewlekłe następstwa DILI pod względem zachorowalności i śmiertelności nie zostały dotąd w pełni zbadane, ale wiadomo, że zespół zanikających dróg żółciowych (rzadko występujący) jest wiązany z niekorzystnym rokowaniem, większym ryzykiem przewlekłej niewydolności wątroby i koniecznością jej przeszczepienia. Inne odległe postacie hepatopatii w następstwie DILI to postępujące włóknienie wątroby, indukowane lekami autoimmunizacyjne zapalenie wątroby, stłuszczenie wątroby, wtórne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, zmiany naczyniowe i guzy wątroby. Finalnym etapem postępującej choroby wątroby indukowanej DILI może być jej krańcowa niewydolność, marskość przebiegająca z nadciśnieniem wrotnym czy (ostatecznie) rak wątrobowokomórkowy. Niedawno wykazano również, że inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych mogą uszkadzać wątrobę podobnie do autoimmunologicznego zapalenia wątroby czy stwardniającego zapalenia dróg żółciowych z naciekiem cytotoksycznych limfocytów T w drogach żółciowych. Ponadto, poza konsekwencjami somatycznymi, DILI ma istotny wpływ na jakość życia związaną ze zdrowiem, niewiele jednak wiadomo o jego psychologicznych konsekwencjach w dłuższej perspektywie. Konieczne są dalsze badania obejmujące ustrukturyzowaną, długoterminową obserwację i okresową ocenę jakości życia, aby ocenić wpływ DILI na stan psychofizyczny chorych.

SŁOWA KLUCZOWE: hepatotoksyczność leków, polekowe autoimmunizacyjne zapalenie wątroby, zespół zanikających przewodów żółciowych, wtórne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, choroba zarostowa żył wątrobowych

ABSTRACT

The picture of drug-induced liver injury (DILI) is polymorphic, with variable intensity of clinical symptoms and prognosis. We observe mild drug-induced hyperbilirubinemia, ranging from slight increases in liver enzyme activity to severe, life-threatening liver failure. Most DILI is acute, although cases of chronic hepatopathy have been reported. Percentages of chronic changes ranged from 3.4–39% in the period of 6–12 months after discontinuation of the drug. This wide range was probably related to different definitions of chronic liver injury and variable patient selection. The long-term chronic consequences of DILI in terms of morbidity and mortality are unclear, although the rare obstructive bile duct syndrome is associated with an unfavorable prognosis, with a higher risk of chronic liver failure and the need for liver transplantation. Other long-term forms of hepatopathy following DILI include progressive liver fibrosis, autoimmune hepatitis, hepatic steatosis, secondary sclerosing cholangitis, vascular lesions, and liver tumors. The final stage of progressive DILI-induced liver disease may be end-stage liver failure, cirrhosis with portal hypertension, or finally hepatocellular carcinoma. Recently, immune checkpoint inhibitors, which can cause an autoimmune-like phenotype, have also been shown to cause sclerosing cholangitis with infiltration of cytotoxic T cells in the biliary tract. Furthermore, beyond its somatic consequences, DILI has a significant impact on health-related quality of life, but little is known about its

psychological consequences in the long term. Further research involving structured long-term follow-up and periodic quality-of-life surveys is needed to assess the impact of DILI on psychological outcomes.

KEY WORDS: hepatotoxicity, drug-induced autoimmune hepatitis, vanishing bile duct syndrome, secondary sclerosing cholangitis, sinusoidal obstruction syndrome

WPROWADZENIE

Wzrost spożycia leków, suplementów diety (w tym preparatów ziołowych), których oddziaływanie z innymi ksenobiotykami nie zostało w pełni zbadane, prowadzi do coraz częstszych incydentów polekowego uszkodzenia wątroby (*drug induced liver injury* – DILI). W konsekwencji większe znaczenie mają też działania niepożądane związane z interakcjami między lekami (*drug-drug interactions* – DDI), wliczając te pomiędzy ksenobiotykami a substancjami zawartymi w produktach używanych w tak zwanej „medycynie naturalnej”. W opinii pacjentów nie mogą one być szkodliwe, dlatego często nie informują lekarzy o ich spożyciu (tab. 1). Obraz kliniczny działań niepożądanych jest wysoce zróżnicowany, w niektórych przypadkach obejmuje także uszkodzenie wątroby o zmiennym nasileniu: od łagodnego, bezobjawowego uszkodzenia, z szybkim powrotem do zdrowia po odstawieniu leku, po zagrażającą życiu ostrą niewydolność wątroby [1]. Wiele przypadków mieści się w centralnej części tego spektrum i charakteryzuje się długotrwałą żółtaczką z towarzyszącym świądem powłok i znacznym osłabieniem utrzymującym się tygodniami. Większość pacjentów po odstawieniu leku wywołującego działanie niepożądane w pełni zdrowieje [2].

Niestety u części chorych regresja zmian biochemicznych i histologicznych jest opóźniona i może trwać nawet 6–12 miesięcy [3]. W niektórych przypadkach uszkodzenie wątroby prowadziło po latach do rozwoju marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego (*hepatocellular carcinoma* – HCC). Opisano także zmiany patologiczne w drogach żółciowych, między innymi przypominające stwardniające zapalenie dróg żółciowych (*primary sclerosing cholangitis* – PSC). W większości przypadków DILI ma nagły przebieg z towarzyszącymi objawami klinicznymi. Jednakże czasem, jeśli proces uszkodzeniowy był skąpoobjawowy lub nie został uchwycony przez lekarzy, toksyczne oddziaływanie leku może pozostać niewykryte, a po latach doprowadzić do ciężkich i nieodwracalnych zmian w strukturze narządu [4]. W niektórych przypadkach ekspozycja na ksenobiotyk uruchamia proces chorobowy w mechanizmie autoagresji, który

będzie się toczył pomimo odstawienia leku [2]. Ostatnią grupą odległych zaburzeń wynikających z DILI są dolegliwości psychosomatyczne, znacznie pogarszające komfort życia pacjenta.

KLASYFIKACJA POLEKOWYCH TOKSYCZNYCH REAKCJI W WĄTROBIE

Najczęściej toksyczne uszkodzenie wątroby jest efektem koincydencji kilku czynników, których ani pacjent, ani jego lekarz nie powiązali ze sobą. Dużą część uszkodzeń wątroby przypisuje się przyjmowanym lekom, jednak związek ten trudno jednoznacznie udokumentować. Wielu pacjentów próbuje (w trakcie zbierania wywiadu) powiązać uszkodzenie wątroby ze stosowaną terapią czy wywiadem rodzinnym, zazwyczaj wypierając wpływ stylu życia, stosowanych używek czy suplementów diety [1]. Odrębnym problemem jest możliwość przedawkowania leków. Nie wszyscy pacjenci zdają sobie sprawę z tego, że jedna substancja czynna występuje w preparatach o różnych nazwach handlowych. Najlepszym przykładem jest paracetamol wchodzący w skład wielu mieszanek „przeciw przeziębieniu”. Prawdopodobnie większość łagodnych uszkodzeń wątroby, które po latach mogą prowadzić do nieodwracalnych następstw, nigdy nie jest odnotowywana, a przewlekła hepatopatia otrzymuje nazwę „idiopatycznej” (ryc. 1) [1].

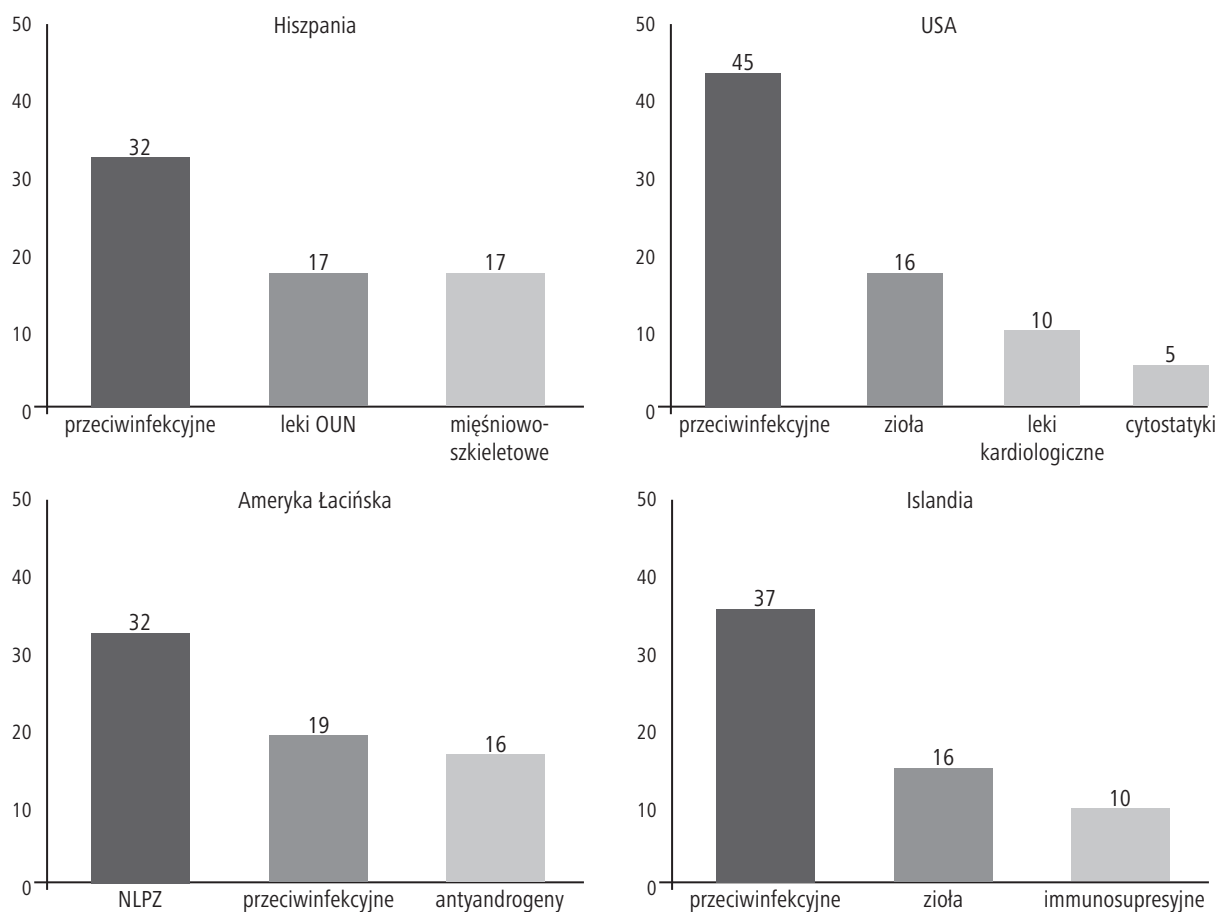
Rzeczywiste działania toksyczne leków wiążą się jednak także ze zjawiskiem idiosynkrazji. Osobniczo zmienna reakcja na działanie czynników chemicznych dotyczy niewielkiej liczby osób, jest nieprzewidywalna, niezależna od dawki leku i czasu ekspozycji. Objawy związanego z nią uszkodzenia wątroby mogą wystąpić po różnym okresie latencji. Z uwagi na rzadkość występowania idiosynkratycznych uszkodzeń wątroby w trakcie badań klinicznych leku, ich opisy często publikowane są kilka (a nawet więcej) lat po wprowadzeniu leku do użycia.

Mechanizm idiosynkrazji najczęściej wiąże się z reakcją immunologiczną ukierunkowaną na neoantygen – cząsteczkę leku prezentowaną w kontekście własnych antygenów hepatocyty/cholangiocytu – rza-

TABELA 1. Suplementy ziołowe i dietetyczne mające wpływ na hepatotoksyczność [1]

Typ produktu	Suplementy ziołowe i dietetyczne	Rodzaj uszkodzenia wątroby
Preparaty ziołowe	Alkaloidy pirolizydynowe, np. <i>Crotalaria</i> L., <i>Senecio</i> L., <i>Heliotropium</i> L., <i>Symphytum officinale</i> L. (żywokost)	Ostre i przewlekłe SOS
	<i>Teucrium chamaedrys</i> L. (ożanka właściwa)	AHH, ACH, ALF, przewlekłe zapalenie wątroby, marskość wątroby, zapalenie dróg żółciowych
	<i>Teucrium polium</i> L. (ożanka popielata)	AHH, ACH, ALF
	<i>Atractylis gummifera</i> L. (oset kądzieli)	AHH, ACH, ALF
	<i>Callilepis laureola</i> L.	AHH, ALF
	<i>Mentha pulegium</i> L. (mięta polej)	AHH, ACH, ALF
	<i>Hedeoma pulegioides</i>	AHH, ACH, ALF
	<i>Chelidonium majus</i> L. (glistnik większy)	AHH, ACH, przewlekłe zapalenie wątroby, zapalenie dróg żółciowych
	<i>Piper methysticum</i> (kava-kava)	AHH, ACH, ALF, przewlekłe zapalenie wątroby
	<i>Camellia sinensis</i> (ekstrakty z zielonej herbaty)	AHH, ACH, ALF
	<i>Actaea racemosa</i> L. (pluskwica groniasta)	AHH, ACH
	<i>Morinda citrifolia</i> L. (sok Noni)	AHH, ACH, ALF
	<i>Serenoa</i>	ACH
	<i>Azadirachta indica</i>	Stłuszczenie drobnokropelkowe
	<i>Catha edulis</i> (khat)	AHH, ACH, ALF
	<i>Borago officinalis</i> L. (ogórecznik lekarski)	AHH, ACH
	<i>Cassia angustifolia</i> (<i>Senna alexandrina</i>)	AHH, ACH
	<i>Larrea tridentata</i> (chaparral)	AHH, ACH, zapalenie dróg żółciowych, przewlekłe zapalenie wątroby/marskość wątroby
	<i>Lycopodium serratum</i> (Jin Bu Huan)	AHH, ACH, ALF
	<i>Ephedra</i> L. (Ma Huang)	AHH z odczynem autoimmunologicznym
	Sho-Saiko-To (Xiao-Chai-Hu-Tang; preparat złożony)	AHH/przewlekłe zapalenie wątroby
	Dai-Saiko-To (preparat złożony)	AHH z odczynem autoimmunologicznym
	Chaso /Onshido	AHH, ACH, ALF
	Boh-Gol-Zhee/Bu Ku Zi	ACH
	<i>Polygonum multiflorum</i> (Shou-Wu-Pian)	AHH, ACH
	<i>Ganoderma lucidum</i> (Linghzi)	AHH
	<i>Breynia officinalis</i> (Chi R Yun)	AHH
	<i>Dysosma pleiantha</i> (Boh-Gol-Zhee)	AHH
Suplementy diety	Kwas usninowy z innymi składnikami: LipoKinetix® UCP-1® Oxy ELITE®	AHH, ALF
	Hydroxycut®	AHH, ACH, ALF, AHH z autoimmunizacją
	Kwas linolowy	AHH
	Plethoryl® (witamina A, hormony tarczycy)	AHH, ACH, przewlekłe zapalenie wątroby, marskość wątroby
	Nielegalne steroidy anaboliczne androgenne	AHH, ACH, gruczolak wątroby, HCC, SOS

ACH (*acute cholestatic hepatitis*) – ostre cholestatyczne zapalenie wątroby; AHH (*acute hepatocellular hepatitis*) – ostre wątrobowokomórkowe zapalenie wątroby; ALF (*acute liver failure*) – ostra niewydolność wątroby; HCC (*hepatocellular carcinoma*) – rak wątrobowokomórkowy; SOS (*sinusoidal obstruction syndrome*) – zespół niedrożności zatok wątrobowych



OUN – ośrodkowy układ nerwowy; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne

RYCINA 1. Klasy leków najczęściej stanowiące przyczynę DILI na świecie [1]

dziej metaboliczną, związaną z nagromadzeniem metabolitów, które w określonym stężeniu mogą wywołać efekt toksyczny (np. toksyczność paracetamolu w zespole Gilberta). W pierwszym przypadku często występują objawy ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (*systemic inflammatory response syndrome* – SIRS) lub alergicznej [1,5,6]. W przypadku toksyczności powstającej w następstwie gromadzenia się hepatotoksycznych metabolitów leku w fazie początkowej nie występują objawy SIRS, lecz raczej objawy cholezystopatyczne. SIRS może natomiast ujawnić się później, w wyniku masywnego rozpadu hepatocytów czy wtórnej reakcji zapalnej indukowanej śmiercią komórek wątroby. Większość polekowych uszkodzeń wątroby jest jednak identyfikowana w badaniach klinicznych i wynika z bezpośredniego działania toksycznego badanej substancji czy jej metabolitów. Działania te są zazwyczaj dobrze udokumentowane w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL), przewidywalne,

zależne od dawki, występują u wielu pacjentów przyjmujących dany lek oraz pojawiają się szybko i ustępują zazwyczaj po odstawieniu leku [6-8].

Trzeci, niedawno opisany, mechanizm uszkodzenia wątroby przez leki określono jako pośredni. Powstaje, gdy biologiczne działanie leku wpływa na układ odpornościowy gospodarza, prowadząc do wtórnej postaci uszkodzenia wątroby. Podobnie jak w idiosynkrazji, reakcje pośrednie są na ogół niezależne od dawki podawanego leku i występują z opóźnieniem – od kilku tygodni do kilku miesięcy – oraz mają różne objawy kliniczne [1,8].

Klasyfikacje polekowych uszkodzeń wątroby wielokrotnie się zmieniały w miarę upływu lat. Jednym z pierwszych kompleksowych opracowań odnoszących się do tego tematu było „Drug-induced liver disease” H.J Zimmermana opublikowane 1978 roku. Autor zajmował się problemem toksycznych uszkodzeń wątroby od końca lat 60. XX wieku [9]. Znaczą-

TABELA 2. Klasyfikacja DILI i leki związane z działaniami niepożądanymi w wątrobie [1]

Obraz DILI	Charakterystyka	Przykładowe leki
Nadwrażliwość (idiosynkrazja)	Niepożądana reakcja ze strony wątroby, która jest nieoczekiwana na podstawie działania farmakologicznego podanego leku. Trzy wzorce DILI określone na podstawie najwcześniej zidentyfikowanego podwyższenia poziomu enzymów wątrobowych. Początkowo obliczana jest aktywność ALAT (ALAT pacjenta/GGN ALAT) i aktywność ALP (ALP pacjenta/GGN ALP). Następnie określa się stosunek (R) ALAT/ALP. <i>Wzór wątrobowokomórkowy:</i> jeśli sama aktywność ALAT jest podwyższona ≥ 5 -krotnie powyżej GGN lub $R \geq 5$ <i>Wzór cholestatyczny:</i> sama ALP jest podwyższona ≥ 2 -krotnie powyżej GGN lub $R \leq 2$ <i>Wzór mieszany:</i> $R > 2$ do < 5 Przewlekłe DILI: DILI z ostrą postacią, gdy istnieją dowody utrzymującego się uszkodzenia wątroby > 1 rok od jego wystąpienia	Środki przeciwdrobnoustrojowe: amoksycylina z kwasem klawulanowym, erytromycyna, flukloksacylina, interferon α /peg-interferon, izoniazyd, ketokonazol, minocyklina, newirapina, nitrofurantoina, pirazynamid, ryfampicyna, kotrimoksazol i sulfonamidy OUN: karbamazepina, chlorpromazyna, dantrolen, halotan, fenytoina i walproinian Układ sercowo-naczyniowy: amiodaron, hydralazyna, metyldopa, chinidyna, statyny (atorwa- i symwastatyna) Immunomodulujące: azatiopryna/6-merkaptopuryna, infliksymab, interferon β , metotreksat i tioguanina Leki przeciwnowotworowe: busulfan, floksurydyna i flutamid Leki reumatologiczne: allopurinol, preparaty złota – auranofin, diklofenak, ibuprofen, nimesulid i sulindak Endokrynologia: steroidy anaboliczne androgenne, estrogeny/progestyny i propylotiouracyl Inne: disulfiram i tiklopidyna
Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS)	Nadwrażliwość polekowa obejmująca wiele narządów i objawy ogólnoustrojowe	Leki przeciwdrgawkowe (karmazepina, fenytoina i fenobarbiton), minocyklina, allopurinol, abakawir, newirapina
Polekowe autoimmunizacyjne zapalenie wątroby	Pacjent z ostrym DILI i markerami serologicznymi i/lub histologicznymi idiopatycznego autoimmunologicznego zapalenia wątroby	Diklofenak, halotan, indometacyna, infliksymab, metyldopa, minocyklina, nitrofurantoina i statyny
Wtórne stwardniające zapalenie dróg żółciowych	U pacjentów z ostrym DILI z towarzyszącym obrazem histologicznym i/lub MRCP podobnym do pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych	Amiodaron, atorwastatyna, amoksycylina z kwasem klawulanowym, gabapentyna, infliksymab, 6-merkaptopuryna, sewofluran i wenlafaksyna
Ziarniniaki wątroby	Obecność w biopsji wątroby ziarninaków (ogniskowe nagromadzenie zmodyfikowanych makrofagów), które przypisuje się ekspozycji na jeden lub więcej leków	Allopurinol, karbamazepina, metyldopa, fenytoina, chinidyna i sulfonamidy
Ostre stłuszczenie wątroby	Zespół kliniczny szybkiego rozwoju niewydolności wątroby i innych narządów związany z rozległym stłuszczeniem drobnokropelkowym	Amiodaron, dydanozyna, stawudyna, walproinian i zalcytabina
Polekowa stłuszczeniowa choroba wątroby	Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby wynikająca z ekspozycji na leki	Metotreksat, 5-fluorouracyl, irynotekan, tamoksyfen, kortykosteroidy, lomitapid i mipomerson
Guzkowy regeneracyjny przerost wątroby (RNH)	Rozlane guzki w wątrobie z charakterystycznym układem hepatocytów w środku i na obrzeżach guzka	Azatiopryna, busulfan, bleomycyna, cyklofosfamid, chlorambucyl, arabinozyd cysteiny, karmustyna, doxorubicyna, 6-tioguanina i oksaliplatyna
Zespół zanikających przewodów żółciowych – duktopenia (VBDS)	Przewlekła cholestaza związana z utratą dróg żółciowych	Azatiopryna, androgeny amoksycylina z kwasem klawulanowym, karbamazepina, chlorpromazyna, erytromycyna, estradiol, flukloksacylina, fenytoina, terbinafina i ko-trimoksazol
Guzy wątroby	Charakterystyka gruczolaka lub raka wątrobowokomórkowego na podstawie ustalonych cech histologicznych, tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego	Steroidy anaboliczne androgenne i doustne środki antykoncepcyjne

ALP (*alkaline phosphatase*) – fosfataza zasadowa (alkaliczna); ALAT (*alanine aminotransferase*) – aminotransferaza alaninowa; DILI (*drug-induced liver injury*) – polekowe uszkodzenie wątroby; DRESS (*drug rash with eosinophilia and systemic syndrome*) – zespół nadwrażliwości indukowanej lekami; GGN – górna granica normy; MRCP (*magnetic resonance cholangiopancreatography*) – cholangiografia rezonansu magnetycznego

cy wkład w szerzenie wiedzy o chorobach wątroby, w tym własną klasyfikację toksycznych polekowych uszkodzeń wątroby, wniosła profesor Dame Sheila Sherlock, pierwsza autorka podręcznika „Diseases of the Liver and Biliary System”. Obowiązująca obecnie klasyfikacja toksycznych polekowych uszkodzeń wątroby opublikowana w EASL Clinical Practice Guidelines w znacznym stopniu korzysta z powyższych opracowań (tab. 2) [1].

W prawdopodobnie pierwszym badaniu analizującym historię naturalną DILI pacjentów identyfikowano na podstawie histologicznej bazy danych [5]. Łącznie u 13 z 33 (39%) pacjentów objętych obserwacją trwającą średnio 5 lat, stwierdzono istotne utrzymujące się nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych wątroby i/lub zmiany widoczne w obrazowaniu wątroby [5]. U większości pacjentów wystąpiła żółtaczka, a u 3 niewydolność wątroby. Co ciekawe, ważnym czynnikiem pozwalającym przewidzieć trwałość lub rozwój przewlekłego uszkodzenia było ciągle narażenie na dany lek. Uwzględnienie jednak wyłącznie pacjentów z klinicznie istotnym DILI, którzy przeszli biopsję wątroby, mogło spowodować błąd w selekcji. Ważnym ograniczeniem była też interpretacja przez patologa obrazów preparatów histologicznych jako „nieprawidłowe”.

Kolejne badania nie wykazały podobnie wysokiego odsetka pacjentów z przewlekłym uszkodzeniem wątroby w następstwie DILI. Stwierdzano je jedynie u 3,4–18% badanych, a ponadto okres obserwacji był bardzo zmienny [6,10]. Dobrze udokumentowano, że powrót do zdrowia po cholestatycznym uszkodzeniu wątroby trwa dłużej niż po cytolitycznym uszkodzeniu hepatocytów [6,10,11]. Obecnie nie ma konsensusu co do kryteriów „przewlekłego DILI”, a długoterminowe konsekwencje dla zachorowalności i śmiertelności związanej z wątrobą nie zostały dotychczas ustalone. W prospektywnym badaniu przeprowadzonym w oparciu o dane Hiszpańskiego Rejestru Hepatotoksyczności za najwłaściwszą granicę odcięcia do zdefiniowania przewlekłego DILI przyjęto 1 rok. W analizie wieloczynnikowej stwierdzono, że czynnikami ryzyka chroniczacji są: starszy wiek, dyslipidemia i nasilenie ostrego incydentu DILI z ilorazem szans (*odds ratio* – OR) = 14,2 [10]. Co ciekawe, biopsje wątroby u pacjentów z przewlekłym uszkodzeniem wątroby wykazały zmiany w drogach żółciowych w 2 przypadkach i marskość wątroby w 7 przypadkach [10], jednakże nie odnotowano niewyrównanej choroby wątroby.

Z uwagi na złożoność obrazu klinicznego DILI u pacjenta, który wymaga polipragmatyzacji ze wzglę-

du na wielochorobowość, pojawił się problem interpretacji obrazów histologicznych biopsji wątroby. Głównym problemem było rozróżnienie zmian polekowych, których obraz histologiczny może być bardzo podobny do zmian powstających w przebiegu przewlekłych chorób metabolicznych czy immunologicznych. W oparciu o obraz histopatologiczny biopsji wątroby wyróżniono zmiany charakterystyczne dla procesu ostrego oraz typowe raczej dla przewlekłego uszkodzenia (tab. 3). Jeśli wywiad zebrany od pacjenta (czy jego lekarza) nie potwierdzał ekspozycji na konkretną substancję toksyczną – ustalenie właściwego rozpoznania było praktycznie niemożliwe [6,8,11].

Spektrum zmian histologicznych obserwowanych w idiosynkratycznych DILI jest bardzo szerokie. Wynik biopsji wątroby może ułatwić ocenę ciężkości przebiegu choroby i ocenę rokowania. Stwierdzenie martwicy, zwłóknienia wątroby oraz zaniku przewodów żółciowych wiąże się z gorszym rokowaniem w porównaniu z sytuacją, w której obecne są nacieki eozynofili lub ziarniniaki [8].

ODCZYNY AUTOIMMUNOLOGICZNE W PRZEBIEGU DILI

Wśród polekowych uszkodzeń wątroby obserwuje się przypadki przebiegające z obecnością nieswoistych autooprzeciwciał, takich jak przeciwciała przeciwdroczne (*anti-nuclear antibodies* – ANA) i przeciwciała przeciw mięśniom gładkim (*anti-smooth muscle antibody* – ASMA,) oraz z podwyższonym stężeniem immunoglobuliny G (IgG). Wyniki badań laboratoryjnych przypominają te, jakie charakteryzują klasyczne autoimmunizacyjne zapalenie wątroby (*autoimmune hepatitis* – AIH). Te przypadki określa się jako polekowe AIH (*drug-induced AIH* – DIAIH). Jako prawdopodobną przyczynę rozwoju tego fenomenu przyjmuje się powstawanie neoantygenów z wątrobowych metabolitów leku wiążących się z białkami cytochromu P450, które stają się celem odpowiedzi immunologicznej [11,12].

Pośród leków najlepiej udokumentowano związki hydralazyny, minocykliny, nitrofurantoiny i metylodopy z indukcją odczynu autoimmunizacyjnego związanego z DILI [13,14]. Grupa amerykańskich badaczy zrzeszona w organizacji Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) podjęła badania mające na celu ustalenie głównych cech autoimmunologicznych DILI wywoływanych przez hydralazynę, minocyklinę,

TABELA 3. Ostre i przewlekłe typy obrazu morfologicznego uszkodzenia wątroby wywołanego ksenobiotykami [11]

Zmiany ostre	Zmiany przewlekłe
Zmiany śródmiąższowe	
Stłuszczenie Drobnokropelkowe Grubokropelkowe Fosfolipidoza	Przewlekłe zapalenie
	Marskość wątroby
Martwica Wokół żyły centralnej Ogniskowa Rozlana Grupowa	Pierwotne zapalenie dróg żółciowych
Cholestaza Kanalikowa Hepatocytarno-kanalikowa	
Żółtaczka	
Zmiany naczyniowe	
Przerost błony wewnętrznej naczyń	SOS
Poszerzenie sinusoid	Zespół Budda i Chiariego
Pelioza wątroby	Włóknienie
Zakrzepica żył wątrobowych	
Odczyny zapalne	
Naciek zapalny	Ziarniniaki
Formy mieszane	
Guzy	
	Gruzołaki <i>Adenoma hepatis</i> FNH HCC CCC Mięsak
SOS (<i>sinusoidal obstruction syndrome</i>) – zespół niedrożności zatok wątrobowych; FNH (<i>focal nodular hyperplasia</i>) – ogniskowy rozrost guzkowy; HCC (<i>hepatocellular carcinoma</i>) – rak wątrobowokomórkowy; CCC (<i>cholangiocarcinoma</i>) – rak dróg żółciowych	

nitrofurantoinę oraz metylodopę. Substancje te mają dobrze udokumentowaną w obserwacjach klinicznych zdolność indukowania DIAIH [14,15]. W badaniu de Boera i wsp. w około 90% przypadków DIAIH wystąpiło u kobiet, a w 74% obserwowano cechy uszkodzenia hepatocytów [14]. U większości pacjentów z DILI indukowanym nitrofurantoiną i minocykliną, oraz u około 50% osób z uszkodzeniem wątroby po metylodopie i hydralazynie obserwowano cechy autoimmunizacji przypominające AIH [11,14].

Co ciekawe, stwierdzono, że te markery procesu autoimmunologicznego zmniejszają się wraz z regresją uszkodzenia wątroby, a pacjenci nie są nosicielami najczęstszych alleli HLA występujących u pacjen-

tów z autentycznym AIH [14]. W badaniu przeprowadzonym w klinice Mayo, charakteryzującym DIAIH (głównie powodowanym przez nitrofurantoinę i minocyklinę) wśród pacjentów, u których zdiagnozowano AIH, cechy kliniczne, biochemiczne i histologiczne były bardzo podobne w przypadku DIAIH jak i prawdziwego AIH [15]. Jedyną istotną różnicą między tymi dwoma stanami był brak nawrotu po odstawieniu kortykosteroidów w grupie z DIAIH w porównaniu z odsetkiem nawrotów wynoszącym 65% w grupie z autentycznym AIH [15,16]. Podobny brak nawrotów po odstawieniu immunosupresji zaobserwowano w przypadku uszkodzenia wątroby związanego ze stosowaniem innych leków o dobrze udoku-

mentowanej zdolności wywoływania DIAIH, takich jak imatinib i infliksymab [16].

Niektórzy autorzy sugerują związek ryzyka DILI z predyspozycjami do ujawnienia się chorób autoimmunologicznych [17,18]. Zaobserwowano, że u osób ze zdiagnozowanym DILI z obecnością autoprzeciwciał ANA, częściej rozpoznawano inne towarzyszące choroby autoimmunologiczne, a ponadto w tej grupie dominowały kobiety [17]. W trakcie wieloletniej obserwacji u 22% pacjentów z DILI rozwinęło się AIH. Podobne obserwacje były zgłaszane w innych krajach, gdzie obserwowano zwiększenie miana ANA i stężenia IgG w toku dłuższej obserwacji [17]. Wreszcie, w tym samym duchu, Lucena i wsp. zaobserwowali, że wśród pacjentów, u których co najmniej 2 epizody DILI były spowodowane różnymi lekami, u 4/9 (44%) AIH wystąpiło w drugim epizodzie [18]. Wciąż nie wiadomo, czy DILI ujawnia subkliniczny przebieg AIH, czy jest to wtórna reakcja autoimmunizacyjna – DIAIH, gdyż wyniki publikowanych badań nie dają jasnej odpowiedzi [10,15,18].

Nie ustalono dotąd jednoznacznych kryteriów pozwalających odróżnić DIAIH od prawdziwego AIH. W swoich badaniach autorzy opierają rozpoznania na wynikach badania histologicznego bioptatu wątroby, obecności autoprzeciwciał, genotypie HLA lub braku nawrotów po odstawieniu glikokortykosteroidów. Zagadnienie to ma istotne implikacje dla planowania terapii chorego czy badań klinicznych nowych cząsteczek.

ODCZYNY AUTOIMMUNOLOGICZNE W PRZEBIEGU IMMUNOTERAPII NOWOTWORÓW

Uszkodzenie wątroby związane z immunoterapią nowotworów przypomina w obrazie klinicznym autoimmunizacyjne zapalenie wątroby. W przeciwieństwie do omawianych powyżej polekowych reakcji toksycznych, nie jest ono konsekwencją reakcji immunologicznej przeciwko neoantygenom powstałym w wyniku wprowadzenia do organizmu ksenobiotyku czy produktów jego metabolizmu [1,8]. Środki immunoterapeutyczne, które działają jako inhibitory punktów kontrolnych układu odpornościowego (*immune checkpoint inhibitors* – ICI), zwiększają odpowiedź limfocytów T i przywracają silną przeciwnowotworową odpowiedź immunologiczną, która była tłumiona przez rozwijający się nowotwór. Ma ona na celu wywołanie reakcji odrzucenia guza. Immunologiczne punkty kontrolne to cząsteczki powierzchniowe

obecne zarówno na komórkach odpornościowych jak i komórkach nowotworowych. Obejmują między innymi antygen 4 cytotoksycznych limfocytów T (*cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4* – CTLA-4; cel dla ipilimumabu), receptor programowalnej śmierci 1 (*programmed death receptor 1* – PD-1; cel dla pembrolizumabu i niwolumabu) oraz ligand receptora programowalnej śmierci 1 (*programmed death-ligand 1* – PD-L1; cel dla atezolizumabu, awelumabu i durwolumabu), które biorą udział w osłabianiu odpowiedzi immunologicznej.

Inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych zmieniły paradygmat terapii onkologicznej – z bezpośredniego niszczenia komórek nowotworowych przez podawany lek na rzecz wzmacniania przeciwnowotworowej odpowiedzi układu odpornościowego gospodarza. Doprowadziło to, z jednej strony, do znacznej poprawy przeżycia pacjentów, gdyż przerwanie tolerancji antygenów nowotworu prowadzi do nasilenia reakcji zapalnej w guzie. Z drugiej strony, zwiększyło częstość działań niepożądanych o etiologii immunologicznej (*immune-related adverse events* – irAE), w tym hepatotoksyczności [8,19].

Toksyczność wątrobowa może się ujawniać z różnym nasileniem, od bezobjawowego zwiększenia aktywności aminotransferaz do ostrego zapalenia wątroby, a nawet piorunującej niewydolności wątroby. Czas latencji wynosi 6–14 tygodni po rozpoczęciu leczenia (mediana czasu: 52 dni, mediana liczby dawek: 3 cykle immunoterapii), ale może wystąpić także po dłuższych okresach leczenia, czasem kilka miesięcy po odstawieniu leku [20]. W opublikowanej serii przypadków, obejmującej 5 pacjentów, u których doszło do ciężkiego zapalenia wątroby związanego z ipilimumabem, w których dokumentacji dostępne były dane histologiczne, opisano niespecyficzny charakter zapalenia wrotnego i okołowrotnego oraz martwicę komórek wątrobowych z naciekami z limfocytów i komórek plazmatycznych, z obecnością eozynofili – podobne do obrazów obserwowanych w przypadkach ostrych wirusowych zapaleń wątroby czy AIH [11,21].

Histologiczny wzór uszkodzenia wątroby związany z immunoterapią, opisany w badaniach klinicznych, stanowi podstawę do zdefiniowania odrębnych wzorców uszkodzenia wątroby w przypadku środków anty-CTLA-4 i anty-PD-1/PD-L1. Hepatotoksyczność wywołana lekami anty-CTLA-4 wykazała swoisty wzór ziarniniakowego zapalenia wątroby związany z ciężką aktywnością martwiczą i zapalną zrazików, złoгами fibryny i zapaleniem śródbłonna żyły centralnej. Ob-

raz histologiczny pacjentów otrzymujących wyłącznie leki anty-PD-1/PD-L1 był bardziej niejednorodny i charakteryzował się aktywnym zapaleniem wątroby z ogniskową lub zlewającą się martwicą oraz łagodną do umiarkowanej okołowrotną aktywnością zapalną, która nie była związana z odczynem ziarniniakowym [22]. Co ciekawe, w przeciwieństwie do idiopatycznego AIH, zapalenie wątroby związane z ICI jest zazwyczaj „seronegatywne”. Nie wykazuje wysokiego miana przeciwciał ANA, ASMA czy innych typowych dla AIH autoprzeciwciał i po zaprzestaniu stosowania ICI ustępuje bez nawrotów po leczeniu immunosupresyjnym [8,21,22].

Należy określić strategię skutecznego leczenia specyficznej hepatotoksyczności związanej ze stosowaniem ICI. Przed rozpoczęciem leczenia ICI trzeba oszacować ryzyko wystąpienia hepatotoksyczności, monitorować aktywność enzymów wątrobowych w trakcie i po przerwaniu leczenia. Warto zauważyć, że w onkologicznych badaniach klinicznych stopień nasilenia działań niepożądanych ze strony wątroby opublikowano we Wspólnych Kryteriach Terminologicznych dla Zdarzeń Niepożądanych (Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE) ustalonych w ramach Programu Oceny Terapii Nowotworowej Narodowego Instytutu Raka (National Cancer Institute, USA), który opiera się na szczytowych nieprawidłowościach wskaźników biochemicznych wątroby oznaczanych w surowicy, w tym aktywności: aminotransferazy alaninowej (ALAT), aminotransferazy asparaginianowej (ASPAT), stężenia fosfatazy zasadowej (ALT), gamma glutamylotranspeptydazy (GGTP) i bilirubiny, mierzonych jako katagoryczne poziomy wielokrotności górnej granicy normy referencyjnej (GGN) [23]. Zatem bardzo wyraźne zwiększenie aktywności aminotransferazy bez towarzyszącego mu zwiększenia stężenia bilirubiny, jakie charakteryzuje wiele przypadków zgłaszanych w badaniach klinicznych, spełnia kryteria 4. stopnia toksyczności wątrobowej. Dlatego system ten jest mniej dokładny niż prawo Hy w odzwierciedlaniu przypadków potencjalnie poważnej hepatotoksyczności [9]. Uszkodzenie wątroby spowodowane ICI zwykle ustępuje po krótkiej próbie leczenia immunosupresyjnego i nie powoduje nawrotu po odstawieniu czynnika sprawczego. Znaczna latencja objawów, które mogą się pojawić wiele miesięcy po zakończeniu leczenia ICI, wymaga monitorowania tych chorych w kierunku rozwoju opóźnionych działań niepożądanych. Konsekwencje przeoczenia hepatotoksyczności i niepodjęcia ade-

kwatnej terapii mogą być analogiczne jak w przypadku autoimmunizacyjnego zapalenia wątroby [9,20,21].

WTÓRNE STWARDNIAJĄCE ZAPALENIE DROG ŻÓŁCIOWYCH SPOWODOWANE DILI

Pierwsze doniesienia na temat tego zaburzenia pojawiły się w latach 80. XX wieku i dotyczyły głównie pacjentów leczonych z powodu przerzutów w wątrobie. Do uszkodzenia dochodziło u osób leczonych dotętniczym wlewem środków cytotoksycznych, takich jak floksurydyna, co sugerowało raczej miejscowe toksyczne działanie leku na drogi żółciowe [24]. Pojedyncze opisy przypadków dotyczyły także leczenia ogólnoustrojowego innymi preparatami, a dobrze udokumentowany był przypadek stwardniającego zapalenia dróg żółciowych u chorego poddanego chemioterapii docetaksemem. W związku z uszkodzeniem cholestacyjnym wykonano badania obrazowe, które ujawniły rozsiane wewnątrzwątrobowe poszerzenie dróg żółciowych z wieloogniskowym zwężeniem i poszerzeniem wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych [25]. Odstawiono docetaksel, a biopsja wątroby wykazała podostre zmiany obturacyjne w drogach żółciowych, nacieki eozynofilowe, cholestazę kanalikową i zwężenie dróg żółciowych. Pięć miesięcy później badania obrazowe nadal wskazywały na wtórne stwardniające zapalenie dróg żółciowych [25].

W kilku doniesieniach wskazano, że również ketamina może powodować stwardniające zapalenie dróg żółciowych z rozsianymi zwężeniami dróg żółciowych, zarówno wewnątrzwątrobowych, co zgłaszano głównie w związku z nadużywaniem tego leku [26]. Ostatnio u chorego na COVID-19 zgłoszono stwardniające zapalenie dróg żółciowych wywołane ketaminą, którą stosowano jako środek uspokajający na oddziale intensywnej terapii [27]. U chorego trudno było uzyskać sedację i otrzymywał on ketaminę dożylnie przez 15 dni, a następnie doustnie przez kolejne 5 dni. W badaniach stwierdzono poszerzenie wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych i poszerzenia przewodu żółciowego wspólnego ze zwężeniem w odcinku dystalnym [27].

W kolejnym badaniu obserwowano rozwój licznych wewnątrzwątrobowych zwężeń dróg żółciowych i zwężeń w okolicy wnęk wątroby u 40-letniej kobiety krótko po operacji łagodnego guza przełyku. Uznano, że zmiany te są wtórne w stosunku do stosowanego w terapii sewofluranu lub ceftriaksonu. Kontrolne ba-

danie obrazowe po 3 miesiącach wykazało nieprawidłowy obraz cholangiogramu pomimo prawidłowych wyników badań wątrobowych [28].

Spośród 25 pacjentów z DILI których poddano cholangiopankreatografii rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance cholangiopancreatography* – MRCP) w ramach diagnostyki uszkodzenia wątroby, przed ustaleniem rozpoznania DILI, u 10/25 (40%) stwierdzono zmiany cholangiograficzne [28]. Wyniki wskazujące na zajęcie przewodu żółciowego wspólnego są zgodne z obserwowanymi w przypadku wtórnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych wywołanego ketaminą [27]. Gudnason i wsp. dokonali analizy histologicznych badań biopsji wątroby (dostępnych u 4 pacjentów) i wykazali głównie cholestazę kanalikową oraz nacieki zapalne w przestrzeniach wrotnych z cechami ostrego i/lub przewlekłego zapalenia wątroby [28]. Wszyscy pacjenci z DILI, u których rozwinęło się wtórne PSC, manifestowali cholestatyczne uszkodzenie wątroby, znaczną hiperbilirubinemię i przewlekający się przebieg choroby w porównaniu z pacjentami, u których nie stwierdzono zmian w drogach żółciowych [28]. W badaniu prospektywnym prowadzonym przez DILIN wykazano obecność zmian podobnych do PSC u 7% pacjentów z DILI objętych badaniem MRCP. Jednakże odsetek pacjentów z potencjalnym wtórnym zapaleniem dróg żółciowych mógł być w tym badaniu zaniżony, ponieważ jedynie u niewielkiej grupy chorych wykonano MRCP w trakcie badań diagnostycznych DILI [29].

U większości pacjentów z uszkodzeniem wątroby o podłożu immunologicznym spowodowanym stosowaniem ICI stwierdza się w obrazie histologicznym preparatów biopsyjnych wątroby głównie aktywne zmiany zapalne [11,21]. Ostatnio zgłoszono dużą liczbę przypadków z klinicznymi, biochemicznymi i histologicznymi objawami wtórnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych [30,31]. W przeciwieństwie do najczęściej zgłaszanego obrazu, przypominającego zapalenie wątroby, u tych pacjentów uszkodzenie wątroby jest cholestatyczne. W prawie 80% przypadków obserwuje się poszerzenie dróg żółciowych bez ich niedrożności [32]. Ponadto u 30% pacjentów obserwowano liczne zwężenia wewnątrzwątrobowe. W zdecydowanej większości przypadków (>90%) stwierdzano rozlany przerost ścian w pozawątrobowych drogach żółciowych. Nie ustalono jeszcze długoterminowych konsekwencji wtórnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych dla progresji choroby do marskości wątroby, czy rozwoju raka dróg żółciowych (*cholangiocellular carcinoma* – CCC) [32].

Endoskopowe biopsje pogrubiętej ściany dróg żółciowych wykazały nacieki limfocytów, głównie komórek cytotoksycznych CD8+ [30,31]. Obecnie przybiera doniesień o związku leczenia przy użyciu ICI z pojawieniem się zmian patologicznych w drogach żółciowych. Po raz pierwszy od czasu opublikowania informacji o wtórnym stwardniającym zapaleniu dróg żółciowych w przebiegu DILI [24-26,29] dostępne są wyniki badania histologicznego biopsji dróg żółciowych, które prawie zawsze wykazuje nacieki cytotoksycznych limfocytów T CD8+. Może to sugerować zmianę równowagi pomiędzy efektorowymi i regulatorowymi limfocytami T w rozwoju uszkodzenia wątroby i dróg żółciowych o podłożu immunologicznym. Nie ma standardowej metody leczenia tego działania niepożądanego i chociaż często próbowano stosować glikokortykosteroidy, to średni odsetek odpowiedzi wyniósł jedynie około 11,5% [11,32]. Z uwagi na złe rokowanie – z powodu podstawowej choroby nowotworowej – ciężko oceniać odległe następstwa stwardniającego zapalenia dróg żółciowych związanego ze stosowaniem ICI.

ZESPÓŁ ZANIKAJĄCYCH PRZEWODÓW ŻÓŁCIOWYCH W PRZEBIEGU DILI – DUKTOPENIA

W przypadku cholestatycznych uszkodzeń wątroby nieprawidłowe wyniki badań jej funkcji stwierdza się dłużej, niż ma to miejsce w mieszanych czy hepatocytarnych uszkodzeniach wątroby [1,8]. Większość pacjentów powraca do zdrowia w ciągu roku od zachorowania, jednak u części powrót do zdrowia może być bardzo powolny. Szczególnie dotyczy to przypadków poważnego zniszczenia, utraty i zaniku dróg żółciowych, co określa się mianem zespołu zanikających przewodów żółciowych (*vanishing bile duct syndrome* – VBDS) [33]. Definicję duktopenii zaproponowano jako utratę dróg żółciowych (śródrzazikowych), które występują w mniej niż 50% przestrzeni wrotnych [33,34]. VBDS zgłaszano głównie u pacjentów z żółtaczką i utrzymującą się przez miesiące lub lata cholestazą [35]. U niektórych z nich rozwinęła się wtórna marskość żółciowa, która wymagała przeszczepienia wątroby [36]. Opisano jednak również odwracalność VBDS [37].

W badaniu prowadzonym przez grupę DILIN w USA Bonkowski i wsp. wykazali w grupie pacjentów z DILI zanik przewodów żółciowych [38]. W ciągu pierwszych 10 lat obserwacji wśród 1050 pacjentów

u około 34% wykonano biopsję wątroby, z czego u 7% ($n = 26$) stwierdzono zanik przewodów żółciowych. W sumie u 14/26 (54%) potwierdzono ciężką duktopenię ($<50\%$ przestrzeni wrotnych z wykrywaniem drogami żółciowymi) spełniającą kryteria VBDS; u pozostałych wystąpiła łagodna postać zaniku dróg żółciowych. Żółtaczką występowała u 96% pacjentów z VBDS, natomiast tylko u 70% całej badanej grupy pacjentów DILIN. Świąd powłok odnotowano u prawie 80% z VBDS vs. 54% pozostałej grupy pacjentów z DILI. Stopień aktywności aminotransferaz był podobny w obu grupach, a najczęstszy obraz histologiczny biopatów wątroby wskazywał na stosunkowo umiarkowanie nasilony proces zapalny. Jedynym czynnikiem prognostycznym niepomysłnego przebiegu choroby było nasilenie zaniku dróg żółciowych w materiale z biopsji wątroby [38].

Rokowanie u pacjentów z obserwowanym zanikiem dróg żółciowych było niekorzystne, a śmiertelność związana z hepatopatią w grupie VBDS wynosiła 19% vs. 6,2% w całej grupie 899 pacjentów z DILI [38]. Ogółem 2/26 (8%) wymagało przeszczepienia wątroby w porównaniu z zaledwie 4% w całej grupie pacjentów poddanej analizie przez DILIN. Podwyższone wyniki oznaczeń parametrów wątrobowych po 6 miesiącach obserwacji stwierdzono u 94% pacjentów z duktopenią w porównaniu z 47% pacjentów z innym obrazem histologicznym uszkodzenia wątroby.

MARSKOŚĆ I INNE ZMIANY STRUKTURALNE WĄTROBY WYWOŁANE PRZEZ DILI

W przebiegu ciężkiego cholestatycznego polekowego uszkodzenia wątroby marskość żółciowa wątroby rozwija się relatywnie rzadko [1,9,36]. Zwłóknienie wątroby i rozwój marskości wątroby są natomiast dobrze udokumentowanymi działaniami niepożądanymi przewlekłego leczenia metotreksatem [8,39]. W przeszłości wykonywano regularnie biopsje wątroby u tych chorych w trakcie długotrwałej terapii metotreksatem, jednakże nie jest jasne, u jakiego odsetka pacjentów może się rozwinąć ciężkie zwłóknienie lub marskość wątroby. Zakres wyników badań był szeroki (0–26%), co najpewniej wynikało z błędów próbkowania w następstwie selekcji pacjentów do biopsji [11,40]. Niewyrównaną marskość wątroby w konsekwencji stosowania metotreksatu zgłaszano rzadko [8,40].

Spośród około 159 000 chorych zgłoszonych w USA do przeszczepienia wątroby w latach 1987–

2011 tylko u 117 (0,07%) doszło do uszkodzenia wątroby wywołanego metotreksatem [40]. W porównaniu z pacjentami, u których schyłkowa niewydolność wątroby ma inne przyczyny, u osób z uszkodzeniem wątroby wywołanym metotreksatem istotne jest ryzyko rozwoju zespołu metabolicznego, podobnie jak u pacjentów z niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniem wątroby (*non-alcoholic steatohepatitis* – NASH) [40].

Marskość wątroby próbowano powiązać z licznymi lekami wywołującymi DILI. Poza metotreksatem prawdopodobnie najlepiej udokumentowane są obserwacje po nitrofurantoinie i amiodaronie [41,42]. W przypadku nitrofurantoiny zgłoszono ponad 100 zdarzeń hepatotoksyczności (kategoria A) [43]. Fenotyp kliniczny, biochemiczny i histologiczny DILI wywołany nitrofurantoiną jest bardzo zmienny i obejmuje ostre idiosynkratyczne DILI, DIAIH i marskość wątroby [44,45]. Wśród pacjentów z DIAIH wywołanym głównie przez leczenie nitrofurantoiną i minocykliną, zaawansowane włóknienie wątroby w radiologicznych badaniach obrazowych stwierdzono jedynie u osób z uszkodzeniem wątroby po nitrofurantoinie [15]. Większość pacjentów, u których rozwinęła się marskość wątroby w wyniku stosowania amiodaronu, była leczona przez kilka lat. U tych chorych obserwowano niewyrównaną marskość wątroby nieustępującą mimo zaprzestania leczenia tym preparatem [46].

W prospektywnym badaniu, w którym uwzględniono dane z hiszpańskiego rejestru DILI, dotyczącym przewlekłych chorób wątroby, u 7 z 16 (63%) pacjentów, u których wykonano biopsję wątroby, stwierdzono marskość. Jako leki odpowiedzialne za rozwój marskości wątroby w tym badaniu uznano atorwastatinę, bentazepam, ebrotydynę, kłopidogrel/atorwastatinę, amoksycylinę z kwasem klawulanowym/ibuprofenem i ranitydyną, a uszkodzenie wątroby przyjmowało początkowo zmienny obraz kliniczny [10].

STŁUSZCZENIE WĄTROBY ZALEŻNE OD LEKÓW

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (*non-alcoholic fatty liver disease* – NAFLD) jest związana z gromadzeniem się lipidów w $>5\%$ hepatocytów i może przebiegać z zapaleniem czy zwłóknieniem wątroby u osób nienadużywających alkoholu (czyli spożywających nie więcej niż 21 jednostek na tydzień w przypadku mężczyzn i 14 jednostek dla kobiet). Chociaż początkowo opisywano ją jako jednostkę hi-

stologiczną, w praktyce klinicznej nadmiar tłuszczu można wykryć za pomocą dowolnej metody obrazowania i zaakceptować jako dowód stłuszczenia wątroby. Kiedy choroba jest powiązana z charakterystycznymi cechami zespołu metabolicznego lub nie występują żadne czynniki ryzyka, uznaje się ją za pierwotną NAFLD, natomiast przypadki NAFLD związane z lekami uważa się za „wtórne”. Rozpowszechnienie otyłości i częste występowanie NAFLD w populacji ogólnej sprawiają, że siła związku między poszczególnymi lekami, a stłuszczeniem wątroby w indywidualnych przypadkach może być różna [1].

Jednym z leków często wiązanych ze stłuszczeniem wątroby jest amiodaron. Jego wieloletnie stosowanie może skutkować rozwojem marskości wątroby w następstwie przewlekłego stłuszczenia [42,46]. Kumulujący się w wątrobie amiodaron powoduje fosfolipidozę z charakterystycznym histopatologicznym obrazem wewnątrzkomórkowych blaszkowatych ciałek inkluzyjnych. Lek i jego metabolit gromadzą się w mitochondriach hepatocytów, hamują transport elektronów i rozprzegają fosforylację oksydacyjną [42]. Wydaje się, że związana z amiodaronem ostra lub przewlekła hepatotoksyczność pojawia się u 1–3% przyjmujących ten lek i jest powiązana z całkowitą dawką leku. Po podaniu doustnym uszkodzenie wątroby objawia się w większości przypadków po 3 miesiącach i ustępuje po tygodniach czy miesiącach od odstawieniu leku. W pobranych od chorych bioptatach wątroby opisano wszystkie cechy histologiczne NASH, w tym balonowanie, ciała Mallory’ego-Denk, zwłóknienie i marskość wątroby [47].

Dobrze udokumentowano związek metotreksatu stosowanego przewlekłe z zwłóknieniem wątroby. Do uszkodzenia dochodzi w następstwie przewlekłego stłuszczenia hepatocytów. Działanie terapeutyczne leku polega na zakłócaniu syntezy puryn i pirymidyn w komórkach przez czynną postać leku – poliglutamian metotreksatu. Ponadto lek ten pośrednio wpływa na reduktazę metylenotetrahydrofolianową, a tym samym – na wytwarzanie metioniny z homocysteiny. Nadmiar homocysteiny indukuje stres retikulum endoplazmatycznego, który (jeśli nie zostanie w zneutralizowany hepatocycie) prowadzi do gromadzenia się w nim lipidów. Ponadto homocysteina może aktywować cytokiny prozapalne i komórki gwiaździste wątroby, których działanie prowadzi do zwłóknienia wątroby [39,40,49]. Doniesienia, że długotrwałe leczenie metotreksatem wiąże się z możliwością rozwoju zwłóknienia prowadzącego do marskości wątroby,

zaowocowały wieloma wytycznymi zalecającymi intensywne monitorowanie chorych, w tym wykonywanie biopsji wątroby w regularnych odstępach czasu [40,48].

Leczenie tamoksyfenem, antagonistą receptora estrogenowego, również zwiększa ryzyko gromadzenia się lipidów w wątrobie. W dużym badaniu klinicznym wykazano związek pomiędzy tamoksyfenem i stłuszczeniem wątroby zależnym od leków (*drug-associated fatty liver disease* – DAFLD); częstość występowania NAFLD była 2-krotnie większa (współczynnik ryzyka = 2,0; 95% przedział ufności 1,1–3,5) u osób przyjmujących ten lek [49]. U żadnego z uczestników tego badania nie rozwinęła się marskość wątroby po medianie czasu obserwacji wynoszącej 8,7 roku, chociaż w innym rejestrze pacjentów leczonych tamoksyfenem zgłoszono obecność NASH u 2,2% pacjentów (połączono kryteria zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych, wyników badań obrazowych i, w niektórych przypadkach, biopsji wątroby), a także u 2 pacjentów z marskością wątroby potwierdzoną badaniem histologicznym [50]. Stłuszczenie wątroby wywołane tamoksyfenem występowało wyłącznie u kobiet z nadwagą lub otyłością i towarzyszącym zespołem metabolicznym, co może sugerować, że czynniki ryzyka związane z chorym wpływają na podatność na DAFLD.

Reaktywne formy tlenu, które powstają podczas chemioterapii mającej na celu indukcję apoptozy komórek nowotworowych mogą również prowadzić do rozwoju NASH, szczególnie u osób z istniejącym wcześniej stłuszczeniem hepatocytów – otyłość stanowi czynnik zwiększonego ryzyka powikłań chemioterapii. Do leków powszechnie kojarzonych z NASH zalicza się 5-fluorouracyl i irynotekan. NASH towarzysząca chemioterapii zwiększa ryzyko infekcji, niewydolności wątroby i ogólnej śmiertelności po dużych resekcjach wątroby (z powodu przerzutów nowotworowych w wątrobie) [1,7,47,49].

ZMIANY NACZYNIOWE POWIĄZANE Z DILI

Oprócz hepatocytów, toksyczne reakcje po ksenobiotykach (w tym lekach), mogą dotyczyć komórek śródbłonna żył i zatok wątroby. Uszkodzenie wywołane lekami obejmuje zarówno małe naczynia żyłne i sinusoidy, jak i duże żyły układu wrotnego. Dlatego powoduje różne objawy kliniczne. Co więcej, niektóre leki mogą powodować rozmaite typy zmian naczynio-

wych, a uszkodzenie sinusoid może z kolei skutkować różnymi zmianami w wątrobie u jednej osoby. Są to: zespół niedrożności zatok wątrobowych (*sinusoidal obstruction syndrome* – SOS), guzkowy rozrost regeneracyjny (*nodular regenerative hyperplasia* – NRH) spowodowany upośledzoną perfuzją w określonych obszarach wątroby prowadzącą do atrofii lub apoptozy hepatocytów i do reaktywnego przerostu w obszarach z zachowaną perfuzją, oraz pelioza wątroby, która charakteryzuje się obecnością wypełnionych krwią torbielo-podobnych struktur powstających w wyniku narastającego poszerzenia zatok żylnych i ich niedrożności [51]. Uszkodzenie zatok jest czasami trudne do rozpoznania na podstawie oceny materiału z biopsji wątroby, ponieważ wtórny krwotok z uszkodzonych naczyń wpływa na funkcję sąsiednich hepatocytów i doprowadza do ich martwicy, maskując przyczynę choroby [8,11].

Zespół niedrożności zatok wątrobowych (SOS), poprzednio określany jako choroba żylna-okluzyjna wątroby (*veno-occlusive disease* – VOD), obejmuje różnorodne toksyczne uszkodzenia naczyniowe wątroby. Najczęściej skutkują one nieodwracalną przewlekłą chorobą wątroby i nadciśnieniem wrotnym z jego charakterystycznymi powikłaniami. W wielu przypadkach nie można udokumentować ostrej fazy przechodzącej w postać przewlekłą [52]. Został on po raz pierwszy opisany sto lat temu w związku ze spożyciem ziół zawierających alkaloidy pirolididzydnowe, które występują głównie w roślinach z rodzajów *Crotalaria*, *Heliotropium*, *Senecio* i *Symphytum* (żywokost). Od tego czasu na całym świecie opublikowano wiele opisów przypadków i serii przypadków. Szacunkowa liczba przypadków wynosi ponad 8000 rocznie, co czyni hepatotoksyczność ziół jedną z najczęstszych przyczyn SOS [1,53]. Nie jest to jednak jedyna przyczyna – zgłaszano także SOS jako powikłanie związane ze stosowaniem schematów mieloablacyjnych zawierających cyklofosamid. Procedurę tę stosuje się w przygotowaniu do przeszczepienia szpiku kostnego i we wszystkich rodzajach przeszczepiania komórek macierzystych – niezależnie od źródła komórek macierzystych, rodzaju terapii kondycjonującej lub choroby podstawowej. Z rozwojem SOS wiąże się też przyjmowanie wielu innych leków, w tym dakarbazyny, gemtuzumabu i długotrwale stosowanych tiopuryn, takich jak azatiopuryna, merkaptopuryna oraz tioguanina [54].

Objawy kliniczne SOS związane z toksycznością ziół obejmują wodobrzusze, powiększoną, tklivą wąt-

trobę, przyrost masy ciała oraz – w ostrej postaci – znaczne zwiększenie aktywności aminotransferaz i stężenia bilirubiny, co potencjalnie może prowadzić do ostrej niewydolności wątroby i śmierci pacjenta. W podostrych i przewlekłych postaciach SOS, wtórnych do długotrwałego spożywania herbat ziołowych (zawierających alkaloidy pirolididzydnowe) lub długotrwałego stosowania tioguaniny, może dojść do postępującego zwłóknienia prowadzącego do marskości wątroby. W okresie początkowym przebieg bywa podstępny, dominuje uczucie zmęczenia i osłabienie siły mięśni. Później pojawiają się objawy kliniczne nadciśnienia wrotnego, takie jak uogólnione obrzęki, wodobrzusze, krwotoki z żyłaków przełyku czy encefalopatia wątrobowa [52,54].

Obecnie chemioterapia oparta na oksaliplatynie – stosowana jako leczenie uzupełniające u chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z przerzutami w wątrobie – jest w warunkach klinicznych główną przyczyną SOS, NRH i peliozy wątroby. SOS związany z leczeniem oksaliplatyną opisano po raz pierwszy w 2004 roku w analizie histopatologicznej 87 próbek po resekcji wątroby po chemioterapii. Wykazała ona, że u 44 osób (51%) występowało poszerzenie sinusoid i krwotok do przestrzeni zatokowej. Zmiany te silnie korelowały ze stosowaniem oksaliplatyny i występowały u 34 z 43 pacjentów (78%) [55]. Uszkodzenie sinusoidalne związane ze stosowaniem oksaliplatyny w większości przypadków przebiega bez istotnego zwiększenia aktywności enzymów w surowicy lub bez klinicznie widocznego uszkodzenia wątroby. Kliniczne konsekwencje uszkodzenia zatok wątrobowych związanego ze stosowaniem oksaliplatyny obejmują w krótkim okresie zmniejszenie rezerwy czynnościowej wątroby wraz z wzrostem stężenia bilirubiny, a w długim okresie zwiększenie całkowitej śmiertelności pooperacyjnej i dłuższy pobyt w szpitalu. Najbardziej niepokojące są długoterminowe następstwa tego uszkodzenia w związku rozwojem nadciśnienia wrotnego i jego powikłań – krwawienia z żyłaków i wodobrzusza [56].

Jednym z rezultatów przewlekłego uszkodzenia naczyń wątroby może być NRH. W konsekwencji rozległe zmiany naczyniowe prowadzą do powstania rozlanych guzków w mięszu wątroby. Hepatocyty w guzku są ułożone w płytki o grubości większej niż 1 komórka, podczas gdy hepatocyty pomiędzy guzkami są ścisane i ulegają atrofii układając się w cienkie, równoległe płytki [11,57]. Co charakterystyczne, guzki nie są oddzielone zwłóknieniem, chociaż może występo-

wać włóknienie okołozatokowe i niecałkowite pasma włóknienia. W badaniu rezonansem magnetycznym można wykazać te charakterystyczne radiologicznie obrazy z czułością i swoistością na poziomie 75–80%. Szacuje się, że u pacjentów leczonych azatiopryną skumulowany współczynnik rozwoju guzkowego rozrostu regeneracyjnego wynosi 0,5% w ciągu 5 lat i 1,5% w ciągu 10 lat [58]. Wykazano, że wczesne rozpoznanie i odstawienie leku umożliwia ustąpienie zmian w obrazie histologicznym w ciągu 5 lat. W pozostałych przypadkach leczenie koncentruje się na obserwacji i zapobieganiu objawom nadciśnienia wrotnego [58].

Guzkowy rozrost regeneracyjny stwierdza się u 8% (8/97) z grupy zakażonych wirusem HIV stosujących terapię antyretrowirusową (*antiretroviral therapy* – ART). W innym opisie serii przypadków wykazano, że u wszystkich pacjentów z zakażeniem HIV i nadciśnieniem wrotnym niezwiązanym z marskością wątroby narażonych na długotrwałe działanie didanozyny rozwinęło się NRH [59]. Inne leki powiązane z tą postacią choroby wątroby to: 6-tioguanina, busulfan, bleomycyna, cyklofosfamid, chlorambucyl, arabinozyd cytozyny, karmustyna i doksorubicyna. W najnowszym piśmiennictwie medycznym najczęściej stosowanym lekiem związanym z tą patologią wciąż pozostaje oksaliplatyna [56].

Część autorów wyróżnia jako odrębną jednostkę kliniczną zmiany zakrzepowe dużych naczyń żylnych – pnia i gałęzi żyły wrotnej oraz żył wątrobowych (zespół Budda i Chiariego), opisywane najczęściej po lekach hormonalnych (środkach antykoncepcyjnych) czy anabolicznych, rzadziej po ziołowych suplementach diety. Większość autorów skłania się jednak do traktowania tych zmian jako wariantu SOS [2,7,11].

GUZY WĄTROBY

Roczna zapadalność na gruczolaka wątroby (*hepatocellular adenoma* – HA) wśród osób regularnie stosujących doustne środki antykoncepcyjne wynosi 3–4 na 100 000, w porównaniu z szacowaną częstością występowania w ogólnej populacji wynoszącą 3 na milion rocznie [60]. Dawkę hormonów i czas trwania leczenia powiązano z ryzykiem rozwoju HA i było one najwyższe u kobiet w wieku powyżej 30 lat, które stosowały doustne środki antykoncepcyjne przez ponad 24 miesiące. Opisane ryzyko wystąpienia gruczolaka wątroby dotyczy jednak złożonych tabletek antykoncepcyjnych i w przypadku nowszych leków zawierających

wyłącznie progesteron może być mniejsze. Związek przyczynowy między doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, a nowotworami wątroby zaakceptowano, ponieważ istnieje kilka doniesień o regresji lub ustąpieniu HA po zaprzestaniu stosowania tych leków. Receptory estrogenowe wykryto także w znacznej części komórek HA [11,60].

Istnieją jednak również doniesienia o progresji HA do raka wątrobowokomórkowego (*hepatocellular carcinoma* – HCC) po 3–5 latach od wykrycia ogniska w wątrobie, pomimo zaprzestania stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych. Dlatego też należy rozważyć resekcję chirurgiczną ogniska, uwzględniając w decyzji co do metody leczenia lokalizację, wielkość i liczbę guzów wątroby, a także pewność co do ich charakteru w badaniu obrazowym. Morfologia HA z ich rozległą proliferacją przepełnionych krwią sinusoid, zaopatrywanych przez przepływ tętniczy pod wysokim ciśnieniem, powoduje że 20–40% z nich krwawi samoistnie, powodując ból w prawym górnym kwadrancie. Zgłaszano przypadki krwawień do guza i jego pęknięć z krwawieniem dootrzewnowym prowadzącym do śmierci chorego. Szacuje się, że progresja HA do HCC występuje w około 10% przypadków [61]. Ultrasonograficzne cechy HA są niespecyficzne, a wielofazowa tomografia komputerowa lub tomografia rezonansu magnetycznego pozwalają u zdecydowanej większości pacjentów odróżnić je od naczynek, ogniskowego rozrostu guzkowego (*focal nodular hyperplasia* – FNH) czy HCC.

Po raz pierwszy opisano związek pierwotnych nowotworów wątroby z leczeniem androgenami pacjentów z niedokrwistością Fanconiego przyjmujących androgenne steroidy anaboliczne. Jednak HA, HCC i inne nowotwory (CCC i naczynekomięsak) występują nie tylko u osób przyjmujących androgeny z powodu niedokrwistości Fanconiego czy innych postaci niedokrwistości plastycznej. Wykazano ich obecność u pacjentów leczonych z innych wskazań: dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego i małopłytkowości immunologicznej, a także kulturystów przyjmujących te leki rekreacyjnie. W dużej serii badań obejmującej 133 przypadki, HCC był powiązany ze stosowaniem oksymetholonu i metylotestosteronu, a HA ze stosowaniem danazolu [1,11,62]. Zarówno terapie doustne jak i pozajelitowe wiązały się z ryzykiem rozwoju nowotworów. Pojawiają się one po ekspozycji na leki wynoszącej średnio 4–6 lat, a przewaga mężczyzn może być konsekwencją ich częstszej ekspozycji na leki z tej grupy. Związek przyczynowy pomiędzy anabolicznymi

mi steroidami androgennymi, a nowotworami wątroby wywnioskowano z obserwacji ustępowania zmian w wątrobie po odstawieniu leków. Donoszono jednak także o występowaniu tych nowotworów wiele lat po zaprzestaniu leczenia steroidami anabolicznymi.

NIEPEŁNOSPRAWNOŚĆ PSYCHICZNA ZWIĄZANA Z DILI

Fakt, że DILI jest nieoczekiwaną i niepożądaną reakcją na leki mające na celu poprawę zdrowia, może być bardzo niepokojący. U pacjentów może wystąpić stan lękowy, depresja i ogólna obawa przed lekami i ich wpływem na wątrobę. Zatem w sferze psychologii DILI może wpływać na nieprzestrzeganie przez pacjentów zalecanej terapii lekowej, prowadząc do zaprzestania stosowania podstawowych leków [63].

Również lekarze mogą rezygnować z niezbędnych leków obawiając się potencjalnej hepatotoksyczności, przepisywać chorym leki tylko z wybranych grup, często rezygnując z optymalnej terapii na rzecz leczenia suboptymalnego. Badanie przeprowadzone wśród ponad 900 lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej w USA wykazało, że 71% respondentów przepisałoby statyny pacjentom z wyraźnymi wskazaniami, ale odsetek ten spadał do 50%, jeśli u pacjenta jednocześnie występowała wyjściowa podwyższona aktywność aminotransferaz, i do 40%, jeśli w wywiadzie występowały choroby wątroby [64]. Co ciekawe, często z punktu widzenia medycyny sądowej w procesach odszkodowawczych podnosi się problem niepełnosprawności psychicznej po wystąpieniu incydentu DILI jako istotny i zaniedbany obszar badań.

Doświadczenia własne zamieszczane w Internecie przez osoby, które przeżyły zespół Stevensa i Johnsona oraz toksyczną nekrolizę naskórka, czasami związaną z DILI, ujawniły strach przed nawrotem, obawy dotyczące potencjalnego wpływu na płodność oraz obawy dotyczące dziedziczności tych działań niepożądanych. Co więcej, ci pacjenci chcieli zwiększyć świadomość społeczną w zakresie potencjalnych szkód związanych z terapią lekową i poinformować innych o prawdopodobnej przyczynie niepożądanego reakcji na lek, które sami doświadczyli [65].

Pacjenci którzy przeżyli ostrą niewydolność wątroby związaną z przedawkowaniem paracetamolu, zgłaszali znacznie gorszą ogólną ocenę swojego stanu zdrowia oraz większy poziom lęku i częstsze epizody depresji w porównaniu z osobami, które przeżyły ostrą niewydolność wątroby o nie-toksycznej etiologii. Po-

dobne obserwacje zgłaszano porównując ich z grupą kontrolną z ogólnej populacji. W tej grupie osób przed wystąpieniem incydentu DILI również znacznie częściej występowały choroby psychiczne i problem nadużywania substancji psychoaktywnych [66].

W rzeczywistości wpływ idiosynkratycznego DILI na jakość życia oceniano jedynie za pomocą kwestionariusza skróconego-36 (SF-36). W długookresowym badaniu przeprowadzonym przez DILIN poddano analizie grupę 113 pacjentów spełniających kryteria przewlekłości choroby (po 6 miesiącach od wystąpienia DILI) i obserwowanych przez okres do 24 miesięcy [67]. Pacjenci, u których po 12 miesiącach stwierdzono utrzymujące się podwyższone wyniki testów wątrobowych uzyskali także znacząco gorsze wyniki w ocenie za pomocą SF-36 na początku DILI i przez cały okres obserwacji w porównaniu z osobami, które przeszły na emeryturę ($p < 0,01$). Fakt, że słaby wynik SF-36 na początku DILI wiązał się z utrzymywaniem jego obniżonych wartości w trakcie całego badania sugeruje, że ocena jakości życia może być ważna przy podejmowaniu decyzji klinicznych w leczeniu DILI i może być wykorzystana do ukierunkowania ściślejszego nadzoru w odniesieniu do tych pacjentów.

PODSUMOWANIE

Utrzymywanie się nieprawidłowych wyników badań wątroby po ostrym DILI może wynikać z różnych kryteriów kwalifikacji do badania. Na zmienność tych oznaczeń wpływ może mieć także heterogeniczność populacji pacjentów z DILI czy różnice w składzie chemicznym preparatów. W większości przypadków DILI ma ostry przebieg kliniczny, ale ulega pełnej remisji po odstawieniu toksycznego preparatu. Historia naturalna większości przewlekłych fenotypów po ostrym DILI nie została dobrze scharakteryzowana, dlatego potrzebne są dalsze badania dotyczące historii naturalnej pacjentów z nieprawidłowymi wynikami badań utrzymującymi się dłużej niż 6 lub 12 miesięcy.

KONFLIKT INTERESÓW

Autor nie zgłasza konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO

- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury. *J Hepatol* 2019; 70: 1222–1261.
- Hoofnagle JH, Björnsson ES. Drug induced liver injury: types and phenotypes. *N Eng J Med* 2019; 381: 264–273.
- Ortega-Alonso A, Andrade RJ. Chronic liver injury induced by drugs and toxins. *J Dig Dis* 2018; 19: 514–521.
- Bessone F, Robles-Diaz M, Hernandez N et al. Assessment of serious acute and chronic idiosyncratic drug-induced liver injury in clinical practice. *Semin Liver Dis* 2019; 39: 381–394.
- Aithal P, Day C. The natural history of histologically proved drug induced liver disease. *Gut* 1999; 44: 731–735.
- Andrade RJ, Lucena MI, Kaplowitz N et al. Outcome of acute idiosyncratic drug-induced liver injury: long-term follow-up in a hepatotoxicity registry. *Hepatology* 2006; 44: 1581–1588.
- Björnsson HK, Björnsson ES. Drug-induced liver injury: Pathogenesis, epidemiology, clinical features, and practical management. *Eur J Intern Med* 2022; 97: 26–31.
- Kozielewicz D. Praktyczne aspekty polekowych uszkodzeń wątroby. *Hepatologia* 2023; 23: 87–99.
- Zimmerman H.J. The Spectrum of Hepatotoxicity. *Perspectives in Biology and Medicine* 1968; 12: 135–161.
- Medina-Caliz I, Robles-Diaz M, Garcia-Munoz B et al. Definition and risk factors for chronicity following acute idiosyncratic drug-induced liver injury. *J Hepatol* 2016; 65: 532–542.
- Kuntz E, Kuntz H-D. Clinical aspects of liver diseases. Drug-induced liver damage. In: *Hepatology principles and practice*. Ed. Kuntz E, Kuntz H-D. Springer-Verlag 2002; 489–506.
- Robin MA, Le Roy M, Descatoire V et al. Plasma membrane cytochromes P450 as neoantigens and autoimmune targets in drug-induced hepatitis. *J Hepatol* 1997; 26: 23–30.
- Bourdi M, Tinel M, Beaune PH et al. Interactions of dihydralazine with cytochromes P4501A: a possible explanation for the appearance of anti-cytochrome P4501A2 autoantibodies. *Mol Pharmacol* 1994; 45: 1287–1295.
- de Boer YS, Kosinski AS, Urban TJ et al. Features of autoimmune hepatitis in patients with drug-induced liver injury. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 103–112. e102.
- Björnsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S et al. Drug-induced autoimmune hepatitis: clinical characteristics and prognosis. *Hepatology* 2010; 51: 2040–2048.
- Björnsson E, Bergmann O, Jonasson JG et al. Drug-induced autoimmune hepatitis: response to corticosteroids and lack of relapse after cessation of steroids. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 1635–1636.
- Sugimoto K, Ito T, Yamamoto N et al. Seven cases of autoimmune hepatitis that developed after drug-induced liver injury. *Hepatology* 2011; 54: 1892–1893.
- Lucena MI, Kaplowitz N, Hallal H et al. Recurrent drug-induced liver injury (DILI) with different drugs in the Spanish Registry: the dilemma of the relationship to autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2011; 55: 820–827.
- Michot JM, Bigenwald C, Champiat S et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer* 2016; 54: 139–148.
- Wang W, Lie P, Guo M et al. Risk of hepatotoxicity in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis of published data. *Int J Cancer* 2017; 141: 1018–1028.
- Johncilla M, Misdraji J, Pratt DS et al. Ipilimumab-associated hepatitis: clinicopathologic characterization in a series of 11 cases. *Am J Surg Pathol* 2015; 39: 1075–1084.
- De Martin E, Michot J-M, Papouin B et al. Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors. *J Hepatol* 2018; 68: 1181–1190.
- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 5.0. 2017. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
- Aldrighetti L, Arru M, Ronzoni M et al. Extrahepatic biliary stenoses after hepatic arterial infusion (HAI) of floxuridine (FUdR) for liver metastases from colorectal cancer. *Hepato-Gastroenterology* 2001; 48: 1302–1307.
- Horsley-Silva JL, Dow EN, Menias CO et al. Docetaxel induced sclerosing cholangitis. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 3814–3816.
- Turkish A, Luo JJ, Lefkowitz JH. Ketamine abuse, biliary tract disease, and secondary sclerosing cholangitis. *Hepatology* (Baltimore, Md) 2013; 58: 825–827.
- Knoolhuizen SAI, Aday A, Lee WM. Ketamine-induced sclerosing cholangitis (KISC) in a critically ill patient with COVID-19. *Hepatology* 2021; 74: 519–521.
- Gudnason HO, Björnsson HK, Gardarsdottir M et al. Secondary sclerosing cholangitis in patients with drug-induced liver injury. *Dig Liv Dis* 2015; 47: 502–507.
- Ahmad J, Rossi S, Rodgers SK et al. Sclerosing Cholangitis-Like Changes on Magnetic Resonance Cholangiography in Patients With Drug Induced Liver Injury. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 789–790.
- Hamoir C, de Vos M, Clinckart F et al. Hepatobiliary and pancreatic: nivolumab-related cholangiopathy. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33: 1695.
- McClure T, Cui W, Asadi K et al. Case of nivolumab-induced sclerosing cholangitis: lessons from long-term follow-up. *BMJ Open Gastro* 2020; 7: e000487.
- Onoyama T, Takeda Y, Yamashita T et al. Programmed cell death-1 inhibitor-related sclerosing cholangitis: a systematic review. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 353–365.
- Ludwig J. Idiopathic adulthood ductopenia: an update. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 193–199.
- Ludwig J, Wiesner RH, LaRusso NF. Idiopathic adulthood ductopenia. A cause of chronic cholestatic liver disease and biliary cirrhosis. *J Hepatol* 1988; 17: 193–199.
- Desmet V. Vanishing bile duct syndrome in drug-induced liver disease. *J Hepatol* 1997; 26: 31–35.
- Moradpour D, Altörfer J, Flury R et al. Chlorpromazine-induced vanishing bile duct syndrome leading to biliary cirrhosis. *Hepatology* 1994; 20: 1437–1441.
- Vuppalanchi R, Chalasani N, Saxena R. Restoration of bile ducts in drug-induced vanishing bile duct syndrome due to zonisamide. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 1619–1623.
- Bonkovsky HL, Kleiner D, Gu J et al. Clinical presentation and outcomes of bile duct loss caused by drugs and dietary supplements. *Hepatology* 2017; 65: 1267–1277.
- Whiting-O'Keefe QE, Fye KH, Sack KD. Methotrexate and histologic hepatic abnormalities: a meta-analysis. *Am J Med* 1991; 90: 711–716.
- Dawwas MF, Aithal GP. End-stage methotrexate-related liver disease is rare and associated with features of the metabolic syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 938–948.
- Stricker BH, Blok AP, Claas FH et al. Hepatic injury associated with the use of nitrofurans: a clinicopathological study of 52 reported cases. *Hepatology* 1988; 8: 599–606.



42. Guigui B, Perrot S, Berry JP et al. Amiodarone-induced hepatic phospholipidosis: a morphological alteration independent of pseudoalcoholic liver disease. *Hepatology* 1988; 8: 1063–1068.
43. Björnsson ES, Hoofnagle JH. Categorization of drugs implicated in causing liver injury: critical assessment based upon published case reports. *Hepatology* 2016; 63: 590–603.
44. Sharp JR, Ishak KG, Zimmerman HJ. Chronic active hepatitis and severe hepatic necrosis associated with nitrofurantoin. *Ann Intern Med* 1980; 92: 14–19.
45. Volbeda F, Jonker AM, Vecht J et al. Liver cirrhosis due to chronic use of nitrofurantoin. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004; 148: 235–238.
46. Richer M, Robert S. Fatal hepatotoxicity following oral administration of amiodarone. *Ann Pharmacother* 1995; 29: 582–586.
47. Raja K, Thung S, Fiel MI et al. Drug-induced steatohepatitis leading to cirrhosis: Long-term toxicity of amiodarone use. *Semin Liver Dis* 2009; 29: 423–428.
48. Aithal GP. Hepatotoxicity related to antirheumatic drugs. *Nat Rev Rheumatol* 2011; 7: 139–150.
49. Bruno S, Maisonneuve P, Castellana P et al. Incidence and risk factors for non-alcoholic steatohepatitis: prospective study of 5408 women enrolled in Italian tamoxifen chemoprevention trial. *BMJ* 2005; 330: 932.
50. Saphner T, Triest-Robertson S, Li H et al. The association of nonalcoholic steatohepatitis and tamoxifen in patients with breast cancer. *Cancer* 2009; 115: 3189–3195.
51. DeLeve. Liver sinusoidal endothelial cells and liver injury. In: *Drug-induced liver injury*. Ed. Kaplowitz N, DeLeve LD. Academic Press. New York, San Francisco, London 2013; 135–146.
52. DeLeve LD, Shulman HM, McDonald GB. Toxic injury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease). *Semin Liver Dis* 2002; 22: 27–42.
53. Seff L, Stickel F, Navarro VJ. Hepatotoxicity of herbal and dietary supplements. In: *Kaplowitz N, DeLeve LD, editors. Drug-induced liver injury*. Academic Press. New York, San Francisco, London 2013; 630–657.
54. Helmy A. Review article: updates in the pathogenesis and therapy of hepatic sinusoidal obstruction syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 11–25.
55. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 460–466.
56. Slade JH, Alattar ML, Fogelman DR et al. Portal hypertension associated with oxaliplatin administration: clinical manifestations of hepatic sinusoidal injury. *Clin Colorectal Cancer* 2009; 8: 225–230.
57. Reshamwala PA, Kleiner DE, Heller T. Nodular regenerative hyperplasia: not all nodules are created equal. *Hepatology* 2006; 44: 7–14.
58. Vernier-Massouille G, Cosnes J, Lemann M et al. Nodular regenerative hyperplasia in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine. *Gut* 2007; 56: 1404–1409.
59. Vispo E, Moreno A, Maida I et al. Noncirrhotic portal hypertension in HIV-infected patients: unique clinical and pathological findings. *AIDS* 2010; 24: 1171–1176.
60. Rooks JB, Ory HW, Ishak KG et al. Epidemiology of hepatocellular adenoma. the role of oral contraceptive use. *JAMA* 1979; 242: 644–648.
61. Arrive L, Zucman-Rossi J, Balladur P et al. Hepatocellular adenoma with malignant transformation in a patient with neonatal portal vein thrombosis. *Hepatology* 2016; 64: 675–677.
62. Velazquez I, Alter BP. Androgens and liver tumors: Fanconi's anemia and non-Fanconi's conditions. *Am J Hematol* 2004; 77: 257–267.
63. Andrade RJ, Chalasani N, Björnsson ES et al. Drug-induced liver injury. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5: 58.
64. Rzuq FS, Volk ML, Hatoum HH et al. Hepatotoxicity fears contribute to underutilization of statin medications by primary care physicians. *Am J Med Sci* 2010; 340: 89–93.
65. Butt TF, Cox AR, Oyebo JR et al. Internet accounts of serious adverse drug reactions: a study of experiences of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Drug Saf* 2012; 35: 1159–1170.
66. Rangnekar AS, Ellerbe C, Durkalski V. Quality of life is significantly impaired in long-term survivors of acute liver failure and particularly in acetaminophen-overdose patients. *Liver Transpl* 2013; 19: 991–1000.
67. Ware Jr JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30: 473–483.

DIAGNOSTYKA CHOROÓB WĄTROBY

Rola endoskopii w diagnostyce i leczeniu pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych

The role of endoscopy in the diagnosis and treatment of primary sclerosing cholangitis

Anna Belina^{1, 2}, Piotr Szredzki^{1, 2},
Marcin Dembiński^{3, 4}, Michał Kukla^{4, 5}

¹ Kliniczny Oddział Chirurgii Ogólnej, Szpital Miejski w Rzeszowie

² Pracownia Endoskopii, Szpital Miejski w Rzeszowie

³ II Katedra Chirurgii Ogólnej, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

⁴ Zakład Endoskopii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

⁵ Klinika Chorób Wewnętrznych i Geriatrii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

ADRES DO KORESPONDENCJI: prof. dr hab. med. i n. o zdr. Michał Kukla, e-mail: michal.kukla@uj.edu.pl

STRESZCZENIE

Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (*primary sclerosing cholangitis* – PSC) jest chorobą o podłożu autoimmunologicznym. Występuje głównie u młodych mężczyzn i jest związane ze znaczną śmiertelnością. Najważniejszą metodą diagnostyczną w przypadku PSC jest cholangiopankreatografia rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance cholangiopancreatography* – MRCP). Zastosowanie endoskopowej wstecznej cholangiopankreatografii (*endoscopic retrograde cholangiopancreatography* – ERCP) w diagnostyce PSC ma miejsce w sytuacjach, gdy chory nie może zostać poddany MRCP, w monitorowaniu objawów pozażółciowych oraz leczeniu i nadzorze powikłań żółciowych PSC. Stosuje się różne techniki endoskopowe, za pomocą których można poszerzać zwężenia powstające w obrębie dróg żółciowych. W leczeniu dominujących zwężeń podstawowe znaczenie ma poszerzanie przy użyciu cewników balonowych. Nowe badania dostarczają stale aktualnych informacji dotyczących tego, jakie techniki endoskopowe najlepiej stosować w diagnostyce i leczeniu PSC. Konieczne są dalsze badania, aby zrozumieć patofizjologię choroby i opracować optymalną strategię terapeutyczną dla chorych na PSC. Celem tych działań ma być poprawa jakości życia związanej ze stanem zdrowia i zatrzymanie postępu choroby oraz lepsza wykrywalność zmian dysplastycznych czy wczesnych postaci raka dróg żółciowych (*cholangiocarcinoma* – CCA). W ten sposób można zmniejszyć częstość występowania powikłań zaawansowanej choroby wątroby, a także potrzebę przeszczepienia wątroby.

SŁOWA KLUCZOWE: pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, endoskopia, cholangiopankreatografia rezonansu magnetycznego, endoskopowa wsteczna cholangiopankreatografia

ABSTRACT

Primary sclerosing cholangitis (PSC) is an autoimmune disease that occurs mainly in young men and is characterized by significant mortality. Magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) is the most valuable method used in diagnosing PSC. Application of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in PSC diagnosis occurs in situations where MRCP could not be performed, in monitoring extrabiliary symptoms or in the treatment and clinical assessment of biliary complications of PSC. There are various endoscopic techniques which enable biliary duct stricture dilatation. Dominant strictures are treated with balloon catheters. Ongoing studies constantly provide new information regarding endoscopic management of PSC. However further research is imperative to develop optimal therapeutic strategy for patients with PSC. New approach to PSC management would allow to improve health-related quality of life, progression-free survival, the detection of dysplastic lesions or early forms of cholangiocarcinoma (CCA), by reducing the incidence of complications of advanced liver disease as well as the need for liver transplantation.

KEY WORDS: primary sclerosing cholangitis, endoscopy, magnetic resonance cholangiopancreatography, endoscopic retrograde cholangiopancreatography

WPROWADZENIE

Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (*primary sclerosing cholangitis* – PSC) to przewlekła, postępująca choroba charakteryzująca się zapaleniem włókniejącym zewnątrzwątrobowych lub/i wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych. Występuje stosunkowo rzadko – do 31,7 na 100 tys. osób [1,2]. Ustalenie rozpoznania może być trudne ze względu na brak specyficznego i nieinwazyjnego testu diagnostycznego swoistego dla PSC. Choroba postępuje powoli i w ciągu 10–15 lat zwykle prowadzi do marskości żółciowej, nadciśnienia wrotnego i niewydolności wątroby. Jest jedną z najczęstszych cholestatycznych chorób wątroby u osób dorosłych i stanowi ważne wskazanie do przeszczepienia wątroby. Co najmniej 70% przypadków PSC jest związane z przewlekłą chorobą zapalną jelit, zwykle wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (*ulcerativ colitis* – UC), rzadziej z chorobą Crohna [3]. Występuje częściej u mężczyzn (60–70% chorych) niż u kobiet. Głównym wyzwaniem w postępowaniu klinicznym jest znacznie zwiększone i nieprzewidywalne ryzyko raka dróg żółciowych (*cholangiocarcinoma* – CCA), raka pęcherzyka żółciowego, raka jelita grubego czy raka wątrobowokomórkowego. Występowanie tych nowotworów prowadzi do znacznego skrócenia przeżycia chorych [4,5,6].

ROLA ENDOSKOPII W DIAGNOSTYCE PSC

Rozpoznanie PSC opiera się w dużej mierze na połączeniu wyników badań klinicznych, laboratoryjnych, obrazowych i histologicznych. Diagnostykę należy przeprowadzać u wszystkich chorych z nieswoistą chorobą zapalną jelit (*inflammatory bowel disease* – IBD) i nieprawidłowymi wynikami badań biochemicznych wątroby, zwłaszcza podwyższonymi aktywnościami fosfatazy alkalicznej (*alkaline phosphatase* – ALP) i gammaglutamylotransferazy (*gamma-glutamyl transpeptidase* – GGTP) [7]. Pomimo wielu badań, nadal brakuje terapii farmakologicznych, które bezpiecznie i skutecznie powstrzymują kaskadę zapalną wywołaną przez PSC, powodującą zwężenie dróg żółciowych i rozwój powikłań nowotworowych. Ustalenie prawidłowego rozpoznania oraz właściwe leczenie chorych na PSC powinno się opierać na wytycznych opracowanych przez Europejskie Towarzystwo Badań nad Wątrobą (European Association for the Study of the Liver – EASL) (2009 rok), Amerykańskie Stowarzyszenie Badań nad Chorobą

Wątroby (American Association for the Study of the Liver Disease – AASLD) (2010 rok) oraz Europejskie Towarzystwo Endoskopii Przewodu Pokarmowego (European Society of Gastrointestinal Endoscopy – ESGE) (2017 rok).

Do rozpoznania PSC konieczne jest spełnienie wszystkich następujących kryteriów:

- stwierdzenie w badaniach biochemicznych zwiększonej aktywności enzymów wskazujących na cholestazę,
- obecność w badaniach obrazowych nieprawidłowej struktury dróg żółciowych,
- wykluczenie wtórnej patologii zwężenia dróg żółciowych i innych chorób przebiegających z cholestazą [8].

Obecnie w PSC preferowaną metodą diagnostyczną obrazową jest cholangiopankreatografia rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance cholangiopancreatography* – MRCP), która pozwala uwidocznienie nieprawidłowości w obrębie dróg żółciowych. Metoda ta stała się podstawową metodą diagnostyczną zastępując endoskopową cholangiopankreatografię wsteczną (*endoscopic retrograde cholangiopancreatography* – ERCP). Aby uwidocznienie układu żółciowego MRCP wykorzystuje sekwencje obrazów silnie zależnych od T2. Jest ona również przydatna w diagnostyce innych chorób dróg żółciowych, takich jak kamica pęcherzykowa, przewodowa czy CCA [9]. W porównaniu z ERCP, MRCP pozwala na lepszą wizualizację mniejszych, proksymalnych odgałęzień przewodów wewnątrzwątrobowych i dlatego może być dokładniejsza w diagnostyce fenotypów PSC, które nie obejmują przewodów zewnątrzwątrobowych i/lub okołownękowych [10]. W przeciwieństwie do ERCP, MRCP jest badaniem nieinwazyjnym, pozbawionym ryzyka powikłań związanych z badaniem endoskopowym, w tym jatrogennego, ostrego zapalenia trzustki.

Chociaż rola ERCP w początkowej diagnostyce PSC maleje, to jednak wykonanie tego badania w niektórych przypadkach może być konieczne. Przykładem jest sytuacja, gdy MRCP daje wynik negatywny w diagnostyce chorych, u których PSC jest wysoce prawdopodobne. Wówczas rozsądnym kolejnym krokiem wydaje się ERCP. Ta metoda jest również odpowiednim rozwiązaniem u chorych, którzy:

- nie tolerują MRCP ze względu na choroby układu oddechowego (z możliwością zatrzymania krążenia),
- mają w ciele ciała obce mogące zagrażać ich bezpieczeństwu lub powodować artefakty w obrazie radiologicznym,

- cierpią na klaustrofobię [11].

Po ustaleniu rozpoznania PSC endoskopia zaczyna odgrywać większą rolę. Chociaż najszersze zastosowanie dotyczy endoskopii dróg żółciowych w monitorowaniu i leczeniu PSC oraz jego powikłań, to ważne jest również jej zastosowanie w pozażółciowej diagnostyce tej choroby. Jak wspomniano, u tych chorych często rozpoznaje się również IBD. Zwiększone ryzyko raka jelita grubego, zarówno w IBD jak i w PSC, powoduje, że kluczowe znaczenie ma wykonanie pełnej ileokolonoskopii u wszystkich pacjentów w momencie rozpoznania PSC. Nieswoiste zapalenie jelita grubego związane z PSC wydaje się odróżniać od innych IBD – zapalenie jelita grubego dominuje w prawej okrężnicy, rak jelita grubego jest również zwykle prawostronny. W niektórych badaniach obserwuje się brak stanu zapalnego w odbytnicy („oszczędzanie odbytu”). Jeśli u pacjentów z PSC rozpoznano IBD, to co rok należy wykonywać u nich przesiewową kolonoskopię. Podczas badań przesiewowych w kierunku IBD zaleca się pobierać czterokwadrantowe biopsje ze wszystkich segmentów okrężnicy i końcowego odcinka jelita krętego. Biopsje powinny być wykonywane nawet gdy w endoskopii nie stwierdza się makroskopowych objawów stanu zapalnego. Najnowsze wytyczne Europejskiej Organizacji ds. Nieswoistych Chorob Zapalnych Jelit (European Crohn's and Colitis Organisation – ECCO) mówią, że widoczna zmiana z dysplazją powinna być całkowicie wycięta endoskopowo, niezależnie od stopnia dysplazji lub lokalizacji względem obszarów błony śluzowej objętych stanem zapalnym. Następnie należy zbadać otaczającą błonę śluzową (wokół widocznej zmiany). Jeśli resekcja endoskopowa jest niepełna lub niemożliwa, lub jeśli wykryto dysplazję w otaczającej błonie śluzowej, zaleca się całkowitą proktokolektomię. W przypadku niewidocznych zmian z dysplazją małego stopnia (*low grade dysplasia* – LGD) należy pilnie wykonać powtórny chromoendoskopię, aby ostatecznie zidentyfikować dobrze opisaną zmianę i/lub wykonać dodatkowe losowe biopsje. Jeśli obecność LGD zostanie potwierdzona, nie ma jasnego konsensusu co do postępowania – można zalecić proktokolektomię lub nadzór. W przypadku niewidocznych zmian z dysplazją wysokiego stopnia (*high grade dysplasia* – HGD) lub gruczolakorakiem, wskazana jest całkowita proktokolektomia [12-14].

Endoskopowe badanie ultrasonograficzne (*endoscopic ultrasound* – EUS) jest procedurą stosunkowo małego ryzyka, która może odgrywać pewną rolę w diagnostyce PSC. Charakterystycznymi cechami

są wieloogniskowe zwężenia i poszerzenia tworzące klasyczny wygląd paciorków zarówno w wewnątrz wątrobowym jak i zewnątrzwątrobowym układzie żółciowym. Na początku choroby widoczne są drobne owrzodzenia w przewodzie żółciowym wspólnym. Takie wczesne nieprawidłowości są trudne do zidentyfikowania, ale można je poddać kontroli przy użyciu EUS, biorąc pod uwagę przydatność tej metody do badania struktury warstwowej ściany przewodu pokarmowego. EUS zapewnia bardzo dokładny obraz przewodu żółciowego wspólnego, przewodu pęcherzykowego i przewodu wątrobowego wspólnego. Stosowanie EUS jako narzędzia diagnostycznego w PSC nie zostało jednak w dalszym ciągu dobrze zbadane [15,16].

Ultrasonografia wewnątrzprzewodowa (*intraductal ultrasonography* – IDUS) wykorzystuje standardowy duodenoskop do wprowadzenia przetwornika ultradźwiękowego o wysokiej częstotliwości za pomocą przewodnika do układu żółciowego pod kontrolą fluoroskopii. IDUS umożliwia wizualizację warstw ścian zwężeń dróg żółciowych i pozwala w ten sposób na oszacowanie zasięgu potencjalnego nacieku nowotworowego [17]. Uzyskane informacje są niezwykle cenne przy podejmowaniu decyzji o możliwościach leczenia. Wykorzystanie IDUS jako dodatku do pobierania próbek tkanek pod kontrolą ERCP znacząco zwiększa zdolność odróżniania zwężeń złośliwych od łagodnych. Nie jest jednak metodą skuteczną do oceny węzłów chłonnych powiązanych ze zmianami złośliwymi [18]. Kaniulacja dróg żółciowych przy zastosowaniu IDUS pozwala uniknąć wykonywania sfinkterotomii i zapewnia szczegółowy obraz tkanek przewodowych i okołoprzewodowych. Dodatkowo, w przypadku zidentyfikowania CCA, IDUS można zastosować do miejscowej oceny stopnia zaawansowania u chorych przed resekcją chirurgiczną [19].

Konfokalna laserowa endomikroskopia z użyciem sondy (*confocal laser endomicroscopy* – CLE) to nowatorska technika diagnostyczna, która umożliwia wykonanie wirtualnej biopsji w celu oceny dróg żółciowych. Dostarcza informacje mikroskopowe w czasie rzeczywistym, a także zapewnia informacje dynamiczne, takie jak ocena przepływu krwi, ocena architektury komórkowej czy rozmieszczenia kontrastu podanego podczas badania [20]. CLE charakteryzuje się wysoką czułością w zakresie prawidłowego diagnozowania patologii leżącej u podstaw nieokreślonych zwężeń i zapewnia lepszą skuteczność diagnostyczną w porównaniu z ERCP. Metoda CLE stosowana u chorych z PSC z dominującymi zwężeniami jest

bardziej czuła w wykrywaniu tkanki nowotworowej w porównaniu z tradycyjnym wymazem szczoteczkowym lub biopsją. Konieczne jednak są dalsze badania CLE w celu walidacji tej techniki i wsparcia jej zastosowania w algorytmie oceny dominujących zwężeń. Pomimo że te nowe techniki są obiecujące, to jednak obecnie do rutynowej diagnostyki PSC nie zaleca się stosowania innych niż ERCP, w tym EUS, IDUS czy CLE [21].

W ostatnich latach nastąpił postęp w zakresie endoskopowych technik cholangioskopowych. W 2015 roku wprowadzono na rynek pierwszy cholangioskop wideo (SpyGlass™ DS. II Direct Visualization System, Boston Scientific – SpyGlass) [22]. W porównaniu z poprzednim systemem światłowodowym, jest on obsługiwany przez jednego operatora, ma nawet czterokrotnie wyższą rozdzielczość i o 60% szersze pole widzenia z możliwością jego oczyszczania, a także lepszą manewrowość. Ta metoda szczególnie przydatna jest w różnicowaniu złośliwych i łagodnych zwężeń dróg żółciowych. Można również wykonywać biopsje kleszczykowe pod kontrolą wzroku [23,24]. Zastosowanie SpyGlass znacznie poprawia ocenę nieprawidłowości dróg żółciowych, a także skutecznie wspiera takie interwencje, jak rozszerzanie zwężeń i leczenie kamicy żółciowej u chorych z PSC.

Za zmiany podejrzane nowotworowo uważa się:

- obszary o nieregularnym unaczynieniu,
- miejsca krwawienia kontaktowego,
- zmiany o nierównej powierzchni i o charakterze guzków uwypuklających się do światła przewodu żółciowego.

W dalszym ciągu jednak brakuje zatwierdzonych kryteriów optycznej oceny zwężeń, które mogą być szczególnie potrzebne w kontrolowaniu postępu choroby, ponieważ zmiany zapalne w tkankach dróg żółciowych utrudniają ustalenie etiologii istniejących patologii żółciowych. Wykonanie cholangioskopii sugeruje się w przypadku braku możliwości oceny etiologii zwężeń dróg żółciowych i pobrania tkanki do weryfikacji histopatologicznej w trakcie zabiegu ERCP. Analizy wykazały czułość tej metody diagnostycznej na poziomie 94%, a swoistość na poziomie 95%. Do najczęstszych powikłań, podobnie jak w przypadku ERCP, zalicza się zapalenie dróg żółciowych, którego częstość jest porównywalna jak po zbiegu ERCP. Nieznacznie częściej u chorych po badaniu przy użyciu systemu SpyGlass występuje ostre zapalenie trzustki, w porównaniu do chorych poddanych ERCP. Jednak objawy choroby ustępują zwykle po leczeniu zachowawczym.

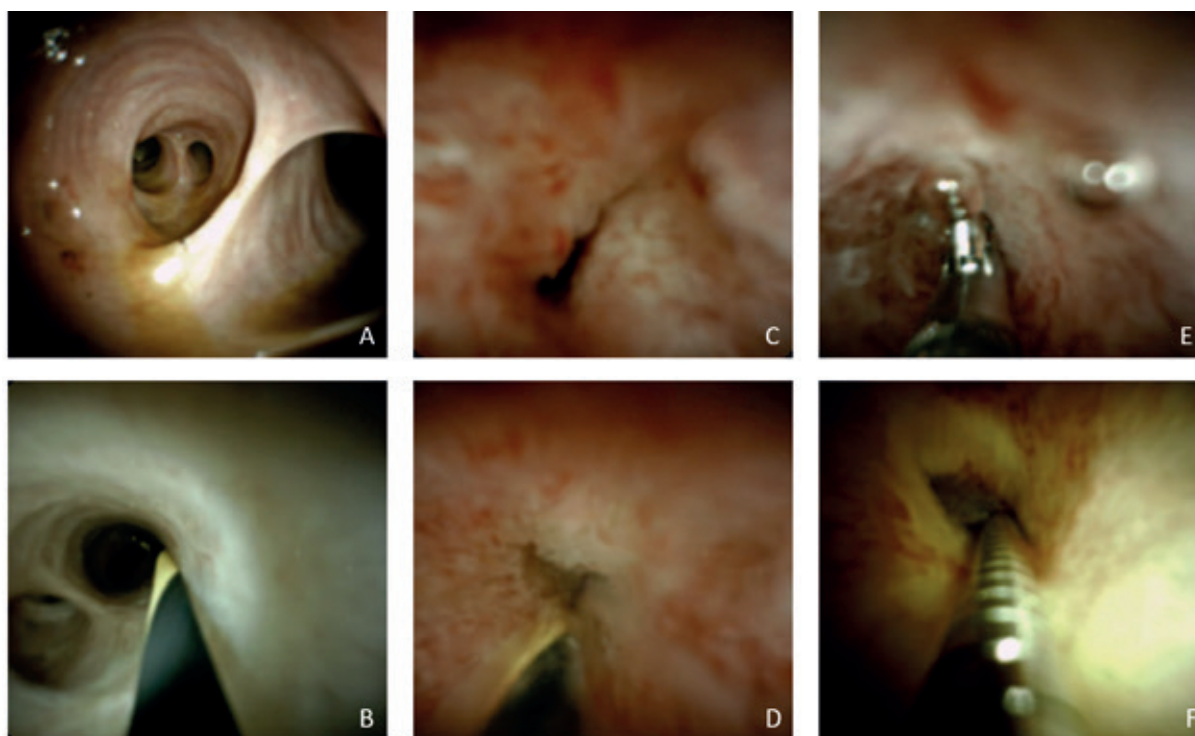
Obecnie ta metoda jest traktowana jako narzędzie dodatkowe do kompleksowego diagnozowania i leczenia chorych z PSC (ryc. 1) [25].

ROLA ENDOSKOPII W LECZENIU PSC

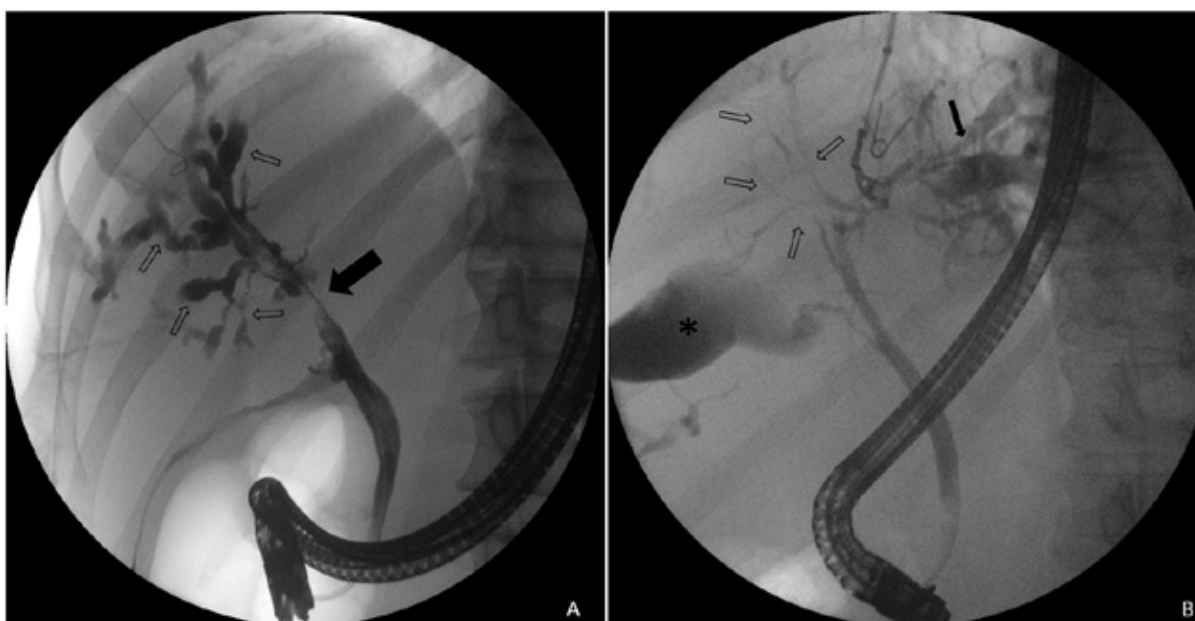
U chorych z rozpoznanym PSC może dochodzić do pogorszenia stanu klinicznego oraz konieczności wykonania badań biochemicznych, a także do poszerzania zakresu obejmowania procesem chorobowym dróg żółciowych. Należy wówczas rozważyć zakwalifikowanie chorego do endoskopowego poszerzania dróg żółciowych, z zabiegiem drenażu żółci (sfinkterotomia i protezowanie) lub bez niego (ryc. 2). Takie postępowanie prowadzi do poprawy objawów klinicznych oraz normalizuje obraz badań laboratoryjnych [24].

Rozwój zwężenia dominującego jest stosunkowo częstym i budzącym duży niepokój onkologiczny powikłaniem w przebiegu PSC. Definiuje się je jako zwężenie w obrębie dróg zewnątrzwątrobowych o średnicy $\leq 1,5$ mm lub zwężenie dróg wewnątrzwątrobowych średnicy $\leq 1,0$ mm. Badania wykazują, że u 40–58% chorych z PSC w ciągu życia rozwinię się dominujące zwężenie. Ma to szczególnie znaczenie rokownicze, gdyż średni czas przeżycia u chorych z PSC, u których rozwijają się zwężenia dominujące, wynosi około 14 lat w porównaniu do 27 lat u chorych, u których one nie występują. Dodatkowo dominujące zwężenia same w sobie wiążą się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju CCA. Poszerzenie dróg żółciowych (≥ 2 cm dla przewodu żółciowego wspólnego, ≥ 1 cm dla prawego lub lewego przewodu wewnątrzwątrobowego, ≥ 5 mm dla pozostałych przewodów wewnątrzwątrobowych) wiąże się z większym ryzykiem rozwoju CCA [27–29].

U pacjentów z PSC podczas zabiegu ERCP w przypadku klinicznie istotnych lub nasilających się objawów (żółtaczka, zapalenie dróg żółciowych, świąd skóry), szybkiego zwiększenia aktywności enzymów cholestacyjnych czy pojawienia się nowego zwężenia dominującego, należy rozważyć wykonanie cytologii szczoteczkowej lub pobranie wycinków za pomocą kleszczyków – aby wykluczyć nowotwór złośliwy [30]. Wykluczając przyczynę nowotworową u chorych ze zwężeniami dominującymi, należy starannie rozważyć, jaką interwencję terapeutyczną warto zastosować, aby złagodzić pogarszającą się niedrożność dróg żółciowych. Istnieje hipoteza sugerująca, że zmniejszenie liczby epizodów zapalenia dróg żółciowych i ograniczenie stanu zapalnego wtórnego do dominujących zwężeń poprzez inter-



RYCINA 1. Drogi żółciowe w cholangioskopii endoskopowej (SpyGlass): **A** – prawidłowy obraz dróg żółciowych; **B** – prawidłowy obraz dróg żółciowych z widocznym przewodnikiem; **C** – zwężenie dróg żółciowych z nieprawidłową błoną śluzową; **D** – selektywne umieszczenie przewodnika przez zwężenie dróg żółciowych u chorego z pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych; **E, F** – endoskopowa biopsja kleszczkami w obrębie zwężenia dróg żółciowych



RYCINA 2. Obraz radiologiczny dróg żółciowych podczas endoskopowej wstecznej cholangiopankreatografii chorych na stwardniające zapalenie dróg żółciowych: **A** – przykład dominującego zwężenia w drogach żółciowych zewnątrzwątrobowych (strzałka wypełniona), widoczne wewnątrzwątrobowe drogi żółciowe o nierównych obrysach, z naprzemiennymi zwężeniami i poszerzeniami (strzałki puste); **B** – skąpy obraz dróg żółciowych z wyraźnymi przewężeniami (strzałki puste) bez dominującego zwężenia, widoczne poszerzenie proksymalnych dróg żółciowych w zakresie lewego płata (strzałka wypełniona), pęcherzyk żółciowy bez złogów (*)

wencje w drogach żółciowych może zmniejszyć ryzyko rozwoju CCA u chorych z PSC [30,31]. Gdy wskazany jest zabieg w przypadku dominującego zwężenia, wówczas powstaje dylemat dotyczący rodzaju interwencji endoskopowej, którą powinno się zastosować (tj. poszerzenie zwężenia przy użyciu wysokociśnieniowego cewnika balonowego do poszerzania zwężeń, krótkotrwale wprowadzenie protezy lub protez do dróg żółciowych czy też obie opcje równocześnie).

Wciąż trwają badania, których celem jest sformułowanie zaleceń dotyczących tego, które metody postępowania powinno się stosować w pierwszej kolejności w przypadku dominujących zwężeń. Wciąż bez odpowiedzi pozostają pytania:

- Czy pierwszym zbiegiem endoskopowym u chorych z tymi zmianami powinno być zastosowanie rozszerzania cewnikiem balonowym bez krótkotrwałego protezowania?
- Czy potencjalnie należy rezerwować protezowanie tylko dla przypadków, w których samo rozszerzanie cewnikiem balonowym nie zapewnia lepszego drenażu żółci?

Badania wykazały, że u chorych po krótkotrwałym założeniu protezy, częściej występuje ostre zapalenie trzustki i dróg żółciowych. Obecnie zalecane jest wprowadzanie protez na krótki okres, ponieważ u pacjentów z PSC dochodzi do szybkiej utraty ich drożności, a podobne wyniki skuteczności odnotowano przy krótkim (1–2 tygodnie) czasie utrzymywania protezy w porównaniu z czasem standardowym (8–12 tygodni) [30].

Zastosowanie cewników balonowych zwiększa ryzyko perforacji zmienionych zapalnie dróg żółciowych. Przy doborze średnicy balonu należy wziąć pod uwagę średnicę przewodu żółciowego przed i za dominującym zwężeniem, aby uniknąć rozszerzenia do średnicy większej niż średnica przewodu. Dylatacje balonowe są zwykle powtarzane w odstępach od 1 do 4 tygodni, aż do sukcesu technicznego, średnio 2–3 rozwarcia balonów w trakcie sesji [31].

PODSUMOWANIE

Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych jest przypuszczalnie chorobą o podłożu autoimmunologicznym. Występuje głównie u młodych mężczyzn i jest związana ze znaczną śmiertelnością.

Najważniejszą metodą diagnostyczną dostępną dla PSC jest MRCP. ERCP w diagnostyce PSC stosuje się:

- gdy chory nie może zostać poddany MRCP,
- w monitorowaniu objawów „pozażółciowych”,
- w leczeniu i nadzorze powikłań żółciowych w PSC.

W leczeniu stosuje się różne techniki endoskopowe, za pomocą których można poszerzać zwężenia powstające w obrębie dróg żółciowych. W leczeniu dominujących zwężeń podstawowe znaczenie ma poszerzanie przy użyciu cewników balonowych. Prowadzone badania dostarczają stale nowych informacji dotyczących tego, jakie techniki endoskopowe najlepiej stosować w diagnostyce i leczeniu PSC. Konieczne są dalsze badania w celu zrozumienia patofizjologii choroby i opracowania optymalnej strategii terapeutycznej. Efektem tych działań powinna być poprawa jakości życia chorych związanej z ich stanem zdrowia i zatrzymanie postępu choroby. Także poprawa wykrywalności zmian dysplastycznych czy wczesnych postaci CCA i zmniejszenie w ten sposób częstości występowania powikłań zaawansowanej choroby wątroby oraz potrzeby przeszczepienia wątroby.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Boonstra K, Beuers U, Ponsioen C. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review. *J Hepatol* 2012; 56: 1181-1188.
2. Barner-Rasmussen N, Pukkala E, Jussila A et al. Epidemiology, risk of malignancy and patient survival in primary sclerosing cholangitis: a population-based study in Finland. *Scand J Gastroenterol* 2020; 55: 74-81.
3. Silveira M, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis. *Can. J. Gastroenterol* 2008; 22: 689-698.
4. Boonstra K, Erpecum K, van Nieuwkerk K et al. Primary sclerosing cholangitis is associated with a distinct phenotype of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 2270-2276.
5. O'Toole A, Alakari A, Keegan D et al. Primary sclerosing cholangitis and disease distribution in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 439-441.
6. Loffus E Jr, Harewood G, Lofus G et al. PSC-IBD: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2005; 54: 91-96.
7. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009; 51: 237-267.
8. Chapman R, Fevery J, Kalloo A et al. American Association for the Study of Liver Disease. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010; 51: 660-678.

9. Halefoglul A. Magnetic resonance cholangiopancreatography: a useful tool in the evaluation of pancreatic and biliary disorders. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2529-2534.
10. Eaton J, Talwalker J, Lazaridis K et al. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis and advances in diagnosis and management. *Gastroenterology* 2013; 145:521-536.
11. Claessen M, Vleggaar F, Tytgat K et al. High lifetime risk of cancer in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2009; 50: 158-164.
12. Fevery J, Henckaerts L, Van Oirbeek R et al. Malignancies and mortality in 200 patients with primary sclerosing cholangitis: a long-term single-centre study. *Liver Int* 2012; 32: 214-222.
13. Lindström L, Lapidus A, Ost A et al. Increased risk of colorectal cancer and dysplasia in patients with Crohn's colitis and primary sclerosing cholangitis. *Dis Colon Rectum* 2011; 54: 1392-1397.
14. Wang R., Leong RW. Primary sclerosing cholangitis as an independent risk factor for colorectal cancer in the context of inflammatory bowel disease: a review of the literature. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8783-8789.
15. Tamada K, Tomiyama T, Oohashi A et al. Bile duct wall thickness measured by intraductal US in patients who have not undergone previous biliary drainage. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 199-203.
16. Tibble J, Meenan J, Wilkinson M et al. Biliary diverticula in sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 918.
17. Noda Y, Fujita N, Kobayashi G et al. Comparison of echograms by a microscanner and histological findings of the common bile duct, in vitro study. *J Gastroenterol* 1997; 94: 172-179.
18. Farrell R, Agarwal B, Brandwein S et al. Intraductal US is a useful adjunct to ERCP for distinguishing malignant from benign biliary strictures. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 681-687.
19. Victor D, Sherman S, Karakan T et al. Current endoscopic approach to indeterminate biliary strictures. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 6197-6205.
20. Wani S, Shah R. Probe-based confocal laser endomicroscopy for the diagnosis of indeterminate biliary strictures. *Curr Opin Gastroenterol* 2013; 29: 319-323.
21. Heif M, Yen R, Shah R. ERCP with probe-based confocal laser endomicroscopy for the evaluation of dominant biliary stenoses in primary sclerosing cholangitis patients. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 2068-2074.
22. Molnar E, Czako L, Tari K, Sahin P. SpyGlass cholangioscopy – first experiences. *Orv Hetil* 2022; 163: 150-156.
23. Pereira P, Peixoto A, Andrade P et al. Peroral cholangiopancreatography with the SpyGlass® system: what do we know 10 years later. *J Gastrointest Liver Dis* 2017; 26: 165-170.
24. Bokemeyer A, Gross D, Brückner M et al. Digital single-operator cholangioscopy: a useful tool for selective guidewire placements across complex biliary stricture. *Surg Endosc* 2019; 33: 731-737.
25. de Oliveira P, de Moura D, Ribeiro I et al. Efficacy of digital single-operator cholangioscopy in the visual interpretation of indeterminate biliary strictures: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc* 2020; 34: 3321-3329.
26. Bokemeyer A, Lenze F, Stoica V et al. Digital single-operator video cholangioscopy improves endoscopic management in patients with primary sclerosing cholangitis-a retrospective observational study. *World J Gastroenterol* 2022; 28: 2201-2213.
27. Björnsson E, Lindqvist-Ottosson J et al. Dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 502-508.
28. Stiehl A, Rudolph G, Klöters-Plachky P et al. Development of dominant bile duct stenoses in patients with primary sclerosing cholangitis treated with ursodeoxycholic acid: outcome after endoscopic treatment. *J Hepatol* 2002; 36: 151-156.
29. Hilscher M, Tabibian J, Carey E et al. Dominant strictures in primary sclerosing cholangitis: A multicenter survey of clinical definitions and practices. *Hepatol Commun*. 2018; 2: 836-844.
30. Aabakken L, Karlsen T, Albert J et al. Role of endoscopy in primary sclerosing cholangitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2017; 49: 588-608.
31. Ponsioen C, Arnelo U, Bergquist A et al. No Superiority of Stents vs Balloon Dilatation for Dominant Strictures in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis. *Gastroenterology* 2018; 155: 752-759.

DIAGNOSTYKA CHOROÓB WĄTROBY

Znaczenie elastografii w diagnostyce hepatologicznej u dzieci

The importance of elastography in hepatological diagnostics in children

Eliza Łężyk-Ciemniak¹, Justyna Moppert^{1, 2},
Małgorzata Pawłowska^{1, 2}

¹ Oddział Pediatrii, Chorób Infekcyjnych i Hepatologii,
Wojewódzki Szpital Obserwacyjno-Zakaźny w Bydgoszczy
² Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Wydział
Lekarski Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera
w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

ADRES DO KORESPONDENCJI: lek. med. Eliza Łężyk-Ciemniak, e-mail: elizalezyk@wp.pl

STRESZCZENIE

Od czasu użycia po raz pierwszy badania elastograficznego minęło około 30 lat. Największą popularność zyskało ono w ostatnim 10-leciu. Możliwości tej metody diagnostycznej są szczególnie przydatne w rozpoznawaniu chorób wątroby. Ocenę stopnia stłuszczenia i zwłóknienia tego narządu za pomocą urządzenia Fibroscan® charakteryzuje większa czułość niż badania ultrasonograficznego. Nieinwazyjny charakter i łatwość wykonania pozwalają wykonać je u większości pacjentów pediatrycznych. Dzięki korelacji wyników z oceną histopatologiczną elastografia w wielu przypadkach zastępuje biopsję wątroby. Z uwagi na obserwowaną w ostatnich latach epidemię otyłości u dzieci badanie techniką fibroscanu wydaje się coraz bardziej potrzebne.

SŁOWA KLUCZOWE: fibroscan, choroby wątroby, stłuszczenie, zwłóknienie, otyłość

ABSTRACT

About 30 years have passed since elastographic testing was first used, and it has gained its greatest popularity in the last 10 years. The use of this diagnostic method is particularly important in the group of patients with liver diseases. Fibroscan® shows higher sensitivity in assessing the degree of steatosis and fibrosis of the organ compared to ultrasound. The non-invasive nature and ease of execution make it possible to perform the test in most pediatric patients.

KEY WORDS: fibroscan, liver disease, steatosis, fibrosis, obesity

WPROWADZENIE

Elastografia jako metoda oceny sztywności tkanek została po raz pierwszy użyta na początku lat 90. XX wieku (w 1991 r.) przez J. Ophira i wsp. z University of Texas Medical School w Houston. Wstępne pomiary wykonywali oni na fantomach i tkankach zwierzęcych [1]. Elastografia wykorzystuje elastyczność tkanek, którą definiuje się jako zdolność do przeciwstawiania się odkształceniu lub do przywrócenia kształtu po usunięciu siły działającej z zewnątrz. Pozwala ocenić ilościowo (w nieinwazyjny sposób) stopień uszkodzenia wątroby i zwłóknienia jej mięszu [2].

RODZAJE POMIARÓW I PARAMETRY OCENY

W praktyce klinicznej najszerzej stosowana jest elastografia dynamiczna impulsowa (*transient elastography* – TE), dostępna w urządzeniu Fibroscan®. Polega ona na pomiarze prędkości rozchodzenia się impulsu mechanicznego (fala elastyczna) za pomocą ultradźwięków. Specjalna głowica przyłożona do skóry badanego (prawy bok) generuje impuls mechaniczny, który przenika przez skórę w kierunku wątroby. W tym samym czasie przetwornik ultradźwiękowy dokonuje serii pomiarów rozchodzenia się impulsu mechanicznego. Prędkość rozchodzenia się fali jest tym większa, im większe jest zwłók-

nienie w wątrobie. W procesie włóknienia tkanek istotną rolę pełnią elementy pozakomórkowe, takie jak np. kolagen czy elastyna, których ilość w wątrobie zwiększa się wraz z upływem czasu trwania choroby.

Wynik badania elastograficznego wyraża się w kilopaskalach (kPa), jako stosunek naprężenia tkanki do jej odkształcenia, lub metrach na sekundę (m/s) – mierząc prędkość fali poprzecznej [2-4]. Badanie urządzeniem Fibroscan® pozwala też ocenić stłuszczenie za pomocą parametru kontrolowanego tłumienia fali (*controlled attenuation parameter* – CAP), który wyrażany jest w decybelach na metr (dB/m) [4].

ZALETY ELASTOGRAFII

Metoda badania powinna być łatwa do wykonania, dawać powtarzalne wyniki, charakteryzować się dużą czułością i swoistością w danym zakresie oraz być dostępna cenowo. Wszystkie te cechy dotyczą elastografii. Należy podkreślić jej nieinwazyjność i brak użycia promieniowania jonizującego. W grupie dzieci na wyniki pomiarów mają wpływ wiek i masa ciała, wysięk, choroby współistniejące, faza oddechu oraz to, czy pacjent jest na czczo, czy po posiłku [2,5].

BADANIE ELASTOGRAFICZNE U DZIECI

Sugeruje się, aby podczas badania dostosować przyjęte i uzyskane parametry bardziej do indywidualnych pomiarów antropometrycznych aniżeli do wieku, z uwagi na możliwość występowania niedowagi lub nadwagi [5]. W przypadku niemowląt wątroba jest często położona około 3–3,5 cm poniżej dolnego brzegu krawędzi żeber, dlatego należy zwrócić uwagę na to, aby miejsce przyłożenia sondy było odpowiednie [5]. Niektóre dane wskazują na różnice w elastyczności wątroby w zależności od wieku, u dorosłych wykazano także różnice w zależności od płci [5].

Większość badaczy dokonuje w trakcie badania około 10 pomiarów, z których średnia stanowi ostateczny wynik oceny. Istotne jest także, by wartości pomiarów były do siebie zbliżone, różnica pomiędzy skrajnymi wartościami nie powinna przekroczyć 30% [6]. W badaniu Mjelle, które dotyczyło zastosowania elastografii w grupie zdrowych dzieci, nie wykazano istotnej różnicy w wynikach w przypadku wykonania 3 i 10 pomiarów, a czas trwania badania ma dla dziecka duże znaczenie [7].

Należy zaznaczyć, że ruch pacjenta podczas badania zakłóca uzyskanie wiarygodnego wyniku. To ograniczenie jest istotne w grupie pediatrycznej [8]. Brakuje danych, które pozwoliłyby miarodajnie ocenić różnicę w wynikach pomiarów u dzieci w przypadku wstrzymywania oddechu i swobodnego oddychania. Wiadomo, że zatrzymanie oddechu na czas pomiaru pozytywnie wpływa na powtarzalność wyników, jednak jest to możliwe jedynie w grupie dzieci powyżej 5. roku życia [5]. W grupie dorosłych wykazano, że wyniki pomiaru pochodzące z prawego płata wątroby są bardziej wiarygodne w porównaniu z lewym płatem wątroby – miejsce pomiaru u dzieci nie zostało jednak arbitralnie ustalone [5]. Dla młodych i szczupłych pacjentów została zaprojektowana specjalna sonda umożliwiająca badanie [9].

KORELACJA WYNIKÓW Z INNYMI METODAMI

Zainteresowanie zastosowaniem elastografii w pediatrii wzrosło w ostatniej dekadzie i większość publikacji na ten temat pochodzi z tego okresu. Choć w praktyce klinicznej wykorzystuje się ją głównie do oceny włóknienia wątroby, warto pamiętać, że fibroscan pozwala mierzyć sztywność tkanek innych narządów: nerek, śledziony, pęcherza moczowego, trzustki, tarczycy, tkanki chłonnej, mózgu [2]. Rola tej metody diagnostycznej u dzieci wymaga dalszych badań, które umożliwią sprecyzowanie wskazań do jej użycia i kryteriów interpretacji uzyskanych wyników.

Dzięki dotychczas zebranych danym wiadomo już, że wyniki badań elastograficznych wątroby wykazują korelację z badaniem histopatologicznym w zakresie oceny stopnia włóknienia wątroby. Dotyczy to grupy chorych na mukowiscydozę, z metaboliczną stłuszczeniową chorobą wątroby, z zespołem krótkiego jelita, z chorobą Wilsona, wielotorbielowatością nerek, nadciśnieniem wrotnym, atrezią dróg żółciowych po zabiegu sposobem Kasai, po przeszczepieniu wątroby [2]. Wytocznych opracowanych przez Europejską Federację Towarzystw Ultrasonograficznych w Medycynie i Biologii (European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology – EFSUMB) i Światową Federację Towarzystw Ultrasonograficznych w Medycynie i Biologii (World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology – WFUMB) dla dorosłych pacjentów nie można stosować do populacji dzieci, dlatego potrzeba dalszych badań, które umożliwią stworzenie odpowiednich algorytmów oceny [5].

OCENA STOPNIA WŁÓKNIENIA

W badaniu Lee i in. przeprowadzonym z udziałem pacjentów powyżej 10. roku życia i młodych dorosłych (średnia wieku wynosiła 13 lat) wykonano biopsję wątroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy u wszystkich zakwalifikowanych pacjentów. Następnie, w trakcie pomiarów elastograficznych wykorzystano dwa rodzaje sond: S – dla pacjentów z obwodem pasa <75 cm i M – dla pacjentów z obwodem pasa >75 cm. Badanie to określało, jakie wartości uzyskane w trakcie elastografii posłużą do odróżnienia zaawansowanego włóknienia wątroby (stopień F3–4) od marskości wątroby (stopień F4). W badaniu wykorzystano skalę METAVIR. Analiza pozwoliła potwierdzić punkty odcięcia sztywności wątroby (*liver stiffness measurements* – LSM) u dzieci i młodych dorosłych dla tych dwóch kategorii na poziomie 8,6 kPa (F3–4) i 11,5 kPa (F4) [3]. Znajomość tych progów ułatwia kwalifikację pacjentów do grup wysokiego ryzyka włóknienia, wyznaczenie należytego trybu procesu diagnostycznego i kontroli pacjentów. Znając punkty odcięcia dla stopnia włóknienia wątroby można przygotować wytyczne, które ułatwią identyfikację dzieci z zaawansowanym włóknieniem wątroby [3].

Zapalenie wątroby wpływa na zmianę sztywności narządu. W badaniu przeprowadzonym przez Raziner i wsp. wśród 154 pacjentów w wieku od 3 tygodni do 24 lat wykazano, że u pacjentów z niewielkim zwłóknieniem (F0–2) wraz ze wzrostem aktywności aminotransferazy alaninowej (*alanine aminotransferase* – ALT) rosła liczba osób, u których sztywność wątroby (LSM) wynosiła >8,6 kPa. W grupie pacjentów o zaawansowanym stopniu zwłóknienia (F3–4) nie obserwowano korelacji między aktywnością ALT a LSM. Wyniki powyższego badania nakazują ostrożność w ocenie LSM w grupie dzieci z nieprawidłową aktywnością aminotransferaz [10].

W grupie niemowląt z atrezią dróg żółciowych, w której dzieci już w pierwszych tygodniach życia kwalifikuje się do hetoportointerostomii metodą Kasai, elastografia może się stać skutecznym narzędziem ułatwiającym ocenę stopnia zwłóknienia wątroby, zarówno w okresie przed-, jak i pooperacyjnym. Wprowadzenie sond pediatrycznych (S1, S2) umożliwiło zastosowanie elastografii w grupie niemowląt, użycie tej metody nadal jednak wymaga rozpowszechniania i obserwacji [8,11]. Kim i wsp. analizowali wyniki elastografii 100 pacjentów z atrezią dróg żółciowych po przeprowadzonym zabiegu Kasai, bez przeszczepienia

wątroby. Pacjentów podzielono na dwie grupy, korzystając z kryterium obwodu klatki piersiowej (<45 cm vs. >45 cm). W obu grupach wykonano badanie elastograficzne oraz badania laboratoryjne: morfologię krwi i ocenę aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST) oraz obliczono wskaźnik stosunku aktywności aminotransferazy asparaginianowej do poziomu płytek (*AST-to platelet ratio index* [AST/PLT] – APRI) [11]. Autorzy wykazali zależność pomiędzy użyciem sond o różnych rozmiarach (S1, S2, M) a wartością wskaźnika APRI. W grupie dzieci z obwodem klatki <45 cm najbardziej odpowiednia wydaje się sonda S1, w przypadku dzieci z obwodem klatki >45 cm, jeśli nie jest dostępna sonda S, można użyć sondy M [11]. Li i wsp. przeprowadzili z kolei metaanalizę zastosowania elastografii w grupie chorych z atrezią dróg żółciowych. Uwzględniono w niej dane 490 pacjentów (7 artykułów). Autorzy potwierdzili wysoką wartość diagnostyczną elastografii w grupie chorych z atrezią dróg żółciowych – jej czułość i swoistość wyniosły 90%. Zastosowanie pomiaru stopnia włóknienia jako dodatkowego narzędzia w procesie diagnostycznym, poza badaniem ultrasonograficznym jamy brzusznej, powinno ułatwić, a przede wszystkim przyspieszyć diagnostykę chorych z atrezią dróg żółciowych [8]. W niektórych z wybranych badań porównano także użycie elastografii i cholangiopankreatografii rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance cholangiopancreatography* – MRCP). Wyniki wskazały na większą dokładność diagnostyczną MRCP, co stanowi przyczynek do dalszych obserwacji i badań w zakresie stosowania elastografii [4, 8].

OCENA INNYCH PARAMETRÓW

Choroby wątroby u dzieci wymagają często wielu badań diagnostycznych, wśród nich badań laboratoryjnych, mikrobiologicznych, obrazowych. Jednym z niezbędnych badań jest biopsja wątroby. Mimo że jest ona metodą inwazyjną, w wielu chorobach nadal pozostaje złotym standardem, jednak z uwagi na możliwe powikłania trwają poszukiwania badania, którym będzie można w niektórych sytuacjach zastąpić biopsję lub zmniejszyć częstotliwość jej wykonywania [6]. Procesy chorobowe w wątrobie często powodują jej włóknienie, identyfikacja osób z włóknieniem i stłuszczeniem może się więc przyczynić do szybszego podjęcia leczenia, gdyż u dzieci choroby wątroby pozostają często przez długi czas bezobjawowe [6].

Raport Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization – WHO) wskazuje, że nadwagę i otyłość rozpoznaje się w Polsce u 1/3 dzieci w wieku 7–9 lat. Pod tym względem Polska zajmuje 8. miejsce wśród badanych krajów w Europie. Wraz z wiekiem odsetek dzieci z nadwagą i otyłością rośnie. Większość otyłych dzieci będzie mieć ten problem także w wieku dorosłym. Otyłość jest uwarunkowana wieloczynnikowo, bezsprzecznie jednak udowodnionym, ważnym czynnikiem wpływającym na występowanie otyłości u dzieci jest wysoka wartość wskaźnika masy ciała (*body mass index* – BMI) u matki [12]. W analizie przeprowadzonej przez Zespół Badaczy z Łodzi wśród czynników zwiększających ryzyko nadwagi lub otyłości u dzieci wymieniono także – poza BMI matki – płeć męską, podjadanie między posiłkami, niski status ekonomiczny oraz porę pobudki dziecka w dni wolne od nauki (dzieci z nadwagą wstawały wcześniej) [12]. Nieprawidłowa masa ciała przyczynia się do zmiany spoistości mięszu wątroby i jej stłuszczenia.

Metaboliczna stłuszczeniowa choroba wątroby (*metabolic dysfunction associated fatty liver diseases* – MAFLD) jest najczęstszą przyczyną przewlekłej choroby wątroby u młodzieży i dorosłych. Dane epidemiologiczne wskazują, że MAFLD występuje u 3–10% dzieci. Częściej rozpoznaje się ją u dzieci mających więcej niż 10 lat [13]. Odnosnie do młodszych brakuje danych epidemiologicznych [4,14]. Zeng prowadził obserwację 848 dzieci do 8. roku życia ze stłuszczeniową chorobą wątroby oraz ze stłuszczeniową chorobą wątroby i otyłością. Wyniki badań wykazały istotny wpływ otyłości na rozwój metabolicznej stłuszczeniowej choroby wątroby u dzieci przed okresem dojrzewania. U pacjentów z otyłością częstość występowania MAFLD wzrosła 6,5-krotnie między 5. a 8. rokiem życia. Tak istotny wzrost w krótkim czasie powinien zwrócić naszą uwagę na konieczność dbania o prawidłowe nawyki żywieniowe oraz utrzymywanie należytej masy ciała już w najmłodszych latach życia [14]. W rozpoznawaniu MAFLD złotym standardem diagnostycznym jest biopsja wątroby. Ze względu na inwazyjny charakter badania rozpoznanie często ustala się w oparciu o badanie aktywności aminotransferaz oraz obraz ultrasonograficzny wątroby [13]. Więckowski i wsp. oceniali występowanie stłuszczenia i włóknienia wątroby u pacjentów z otyłością i prawidłową masą ciała. W badaniu wykazano znaczące różnice w wartościach CAP opisujących wielkość stłuszczenia, natomiast stopień włóknienia nie różnił się istotnie. U badanych nie wykazano odchyłań w badaniu USG jamy brzusznej, a ak-

tywność aminotransferaz była prawidłowa. Autorzy wykazali, że zastosowanie dodatkowego narzędzia diagnostycznego, jakim jest fibroscan, przyczyniło się do wcześniejszego rozpoznania stłuszczenia u 64% dzieci z otyłością, a stopień stłuszczenia i włóknienia był proporcjonalny do stopnia otyłości [15].

Nieliczne badania pediatryczne dotyczyły porównania pomiaru sztywności wątroby (LSM) i stopnia stłuszczenia (wyrażonego jako wartość CAP) z wynikami histopatologicznymi uzyskanymi w trakcie biopsji wątroby. Chaindez i wsp. oceniali rolę wskaźnika *fibroscan aspartate aminotransferase score* (FAST) w przewidywaniu ciężkości choroby wątroby u dzieci z MAFLD. Zakwalifikowanych do badania pacjentów podzielono na dwie grupy: pacjentów z MAFLD oraz z innymi chorobami (autoimmunologiczne zapalenie wątroby, choroba Wilsona, mukowiscydoza, pierwotnie stwardniejące zapalenie dróg żółciowych, nadciśnienie wrotne) ale bez MAFLD. W przeprowadzonej analizie wykazano istotne zależności między zaawansowaniem włóknienia i stłuszczenia określonego za pomocą urządzenia Fibroscan® a badaniem histopatologicznym u pacjentów bez MAFLD. Wartość wskaźnika FAST umożliwiała różnicowanie stopnia zaawansowania choroby wątroby (w zadowalający sposób). Znamienne korelował on z LSM i CAP mierzonymi za pomocą fibroscanu oraz aktywnością AST. Wykazano, że wartość CAP może różnicować nasilenie stłuszczenia, a wartość CAP >259 dB/m charakteryzuje się bardzo wysoką czułością (94%) i swoistością (91%) w ocenie zaawansowania stłuszczenia wątroby. Zdaniem Autorów niezbędne są badania z udziałem większej liczby pacjentów, aby określić jakie wartości LSM, CAP i FAST mogą być użyte do oceny stopnia włóknienia, stłuszczenia i zaawansowania choroby wątroby [16].

Jayaseker przytoczył wyniki badań, w których wykazano korelację CAP i LSM z popularnymi markerami stłuszczenia i włóknienia, takimi jak aktywność AST, ALT i APRI [4].

U dzieci z NAFLD w pierwszym etapie diagnostycznym wskazane jest wykonanie badań oceniających aktywność aminotransferaz oraz obrazowania wątroby za pomocą elastografii lub rezonansu magnetycznego metodą gęstości protonów frakcji tłuszczowej (*magnetic resonance imaging-proton density fat fraction* – MRI-PDFF), a następnie rozważenie wskazań do ewentualnej biopsji [4].

W pediatrii, poza szczegółowo opisanymi wyżej chorobami, elastografia może być wykorzystana tak-

że w grupie dzieci z przewlekłymi chorobami wątroby, takimi jak: mukowiscydoza, metaboliczne choroby wątroby, choroba Gauchera, choroba Wilsona, niedobór $\alpha 1$ -antytrypsyny, choroba spichrzania glikogenu, wrodzone wady serca po korekcie kardiochirurgicznej [5]. U dzieci z wrodzoną wadą serca, na przykład po operacji Fontana, może dochodzić do postępującej choroby wątroby, a zastosowanie elastografii do wczesnego wykrycia zwłóknienia umożliwia szybką interwencję kardiologiczną i zatrzymanie tego procesu [5].

PODSUMOWANIE

Fibroscan® powinien stanowić dodatkowe narzędzie do oceny wątroby. Powszechna dostępność tego narzędzia ułatwiłaby diagnostykę dużej grupy chorych, szczególnie tych z podwyższoną aktywnością aminotransferaz, u których można by podjąć działania profilaktyczne lub terapeutyczne możliwe na etapie zmian odwracalnych. Badanie to pozwala uwidocznienie zmiany jeszcze niedostrzegalne w badaniu USG jamy brzusznej, jest nieinwazyjne, dzięki czemu łatwo można je wielokrotnie powtarzać poddając stan pacjenta regularnym kontrolom. Monitorowanie jest szczególnie ważne w przypadku chorób postępujących, ponieważ właściwe decyzje terapeutyczne (np. dotyczące kwalifikacji pacjenta do przeszczepienia) można podjąć odpowiednio wcześnie. Ponadto elastografię można wykorzystać do oceny narządu już przeszczepionego [5, 6]. Fibroscan z uwagi na swój nieinwazyjny charakter jest pomocny do oceny wpływu redukcji masy ciała na stopień stłuszczenia i włóknienia wątroby [12,17]. Bezpieczna i wolna od promieniowania metoda obrazowania powinna zostać rozpowszechniona w szpitalach pediatrycznych. Opracowanie norm dla dzieci z otyłością i MAFLD jest szczególnie ważne z uwagi na rosnącą liczbę dzieci z tym problemem [4]. Szerokie zastosowanie elastografii w pediatrii wymaga jej rozpowszechnienia, ustalenia jednoznacznych wskazań i kryteriów interpretacji uzyskanych wyników. Nieinwazyjny charakter i niewielka liczba przeciwwskazań powinny być zachętą do częstszego wykonywania tego badania. Wyniki fibroscanu korelują z wynikami uzyskanymi w biopsji wątroby, dzięki czemu w wielu przypadkach można od niej odstąpić. W przypadku dzieci jest to szczególnie ważne z uwagi na konieczność znieczulenia pacjenta do tak inwazyjnej procedury diagnostycznej.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorki nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO

1. Ophir J, Cespedes I, Ponnekanti H et al. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imaging* 1991; 13: 111–134.
2. Moćnik M, Marčun Varda N. Ultrasound Elastography in Children. *Children (Basel)* 2023; 10: 1296.
3. Lee Ch, Mitchell P, Raza R et al. Validation of Transient Elastography Cut Point to Assess Advanced Liver Fibrosis in Children and Young Adults: the Boston Children's Hospital Experience. *J Pediatr* 2018; 198: 84–89.
4. Jayasekera D, Hartmann P. Noninvasive biomarkers in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol* 2023; 15: 609–640.
5. Dietrich CF, Ferraioli G, Sirli R et al. General advice in ultrasound based elastography of pediatric patients. *Med. Ultrason* 2019; 21: 315–326.
6. Armstrong M J, Corbett C, Hodson J et al. Operator training requirements and diagnostic accuracy of Fibroscan in routine clinical practice. *Postgrad Med J* 2013; 89: 685–692.
7. Mjelle AB, Mulabecirovic A, Havre RF et al. Liver Elastography in Healthy Children Using Three Different Systems – How Many Measurements Are Necessary? *Ultraschall. Med* 2022; 43:488–497.
8. Yanqiang Li, Jiang, Hong Wang. Ultrasound elastography in the diagnosis of biliary atresia in pediatric surgery: a systematic review and meta-analysis diagnostic test. *Pediatr* 2022;11: 748–756.
9. De Lédinghen, Le Bail B, Rebouissoux L. et al. Liver stiffness measurement in children using FibroScan: feasibility study and comparison with Fibrotest, aspartate transaminase to platelets ratio index, and liver biopsy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45: 443–450.
10. Raizner A, Shillingford N, Mitchell P et al. Hepatic inflammation may influence liver stiffness measurements by transient elastography in children and young adults. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64: 512–517.
11. Seung Kim, Yunkoo Kang, Mi Jung Lee et al. Points to be considered when applying FibroScan S probe in children with biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59: 624–628.
12. Gwozdowska A, Polańska K, Starostecka E i wsp. Multivariate analysis of associated factor for overweight and obesity in children and adolescents – a cross-sectional study. *Medycyna Ogólna i Nauka o Zdrowiu* 2023; 29: 39v45.
13. Nobii V. Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby. Bambino Gesù Szpital Dziecięcy Pzzle Sant'Onofrio, ebook. ecog-obesity.eu/pl/niealkoholowa-stłuszczeniowa-choroba-wątroby-u-dzieci.
14. Zeng J, Jin Q, Yang J et al. Prevalence and incidence of MAFLD and associated anthropometric parameters among prepubertal children of the Shanghai Birth Cohort. *Met. Hepatol Int* 2023; 17: 1416–1428.

► cd. na s. 149

VARIA

Kannabinoidy i układ endokannabinoidowy w chorobach wątroby

Cannabinoids and endocannabinoid system in liver diseases

Anna Parfieniuk-Kowerda¹, Diana Martonik¹,
Aleksander Tarasik², Robert Flisiak¹

¹ Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet
Medyczny w Białymstoku

² Pododdział Leczenia Nowotworów Przewodu
Pokarmowego, Białostockie Centrum Onkologii

ADRES DO KORESPONDENCJI: dr hab. n. med. Anna Parfieniuk-Kowerda, e-mail: anna.parfieniuk@gmail.com

STRESZCZENIE

Kannabinoidy są biologicznie czynnymi substancjami działającymi poprzez sprzężone ze sobą zwrotnie receptory CB1 i CB2, których większą ekspresję w miofibroblastach i komórkach endotelialnych wątroby wykazano w przewlekłych chorobach wątroby. Efektem pobudzenia receptora CB1 jest nasilenie włóknienia i aktywności zapalnej w wątrobie poprzez stymulację komórek gwiazdzistych. Z kolei aktywacja receptora CB2 skutkuje zahamowaniem włóknienia. Stymulacja receptora CB1 prowadzi również do progresji stłuszczenia wątroby i indukcji procesu karcynogenezy wątrobowej. W schyłkowej marskości wątroby układ endokannabinoidowy odgrywa istotną rolę w patogenezie encefalopatii oraz odpowiada za zaburzenia hemodynamiki krążenia i może być punktem docelowym działania leków hepatologicznych.

SŁOWA KLUCZOWE: endokannabinoidy, CB1, CB2, choroby wątroby

ABSTRACT

Cannabinoids are biologically active substances acting via feedback-coupled CB1 and CB2 receptors, the higher expression of which in myofibroblasts and liver endothelial cells has been demonstrated in chronic liver diseases. The effect of CB1 receptor stimulation is to increase fibrosis and inflammatory activity in the liver by stimulating stellate cells, while activation of the CB2 receptor results in inhibition of fibrosis. Stimulation of the CB1 receptor may lead also to the progression of liver steatosis and carcinogenesis. In end-stage liver disease, the endocannabinoid system plays an important role in the pathogenesis of encephalopathy, vascular effects, such as portal hypertension, splanchnic vasodilatation and cirrhotic cardiomyopathy. It seems that interference in endocannabinoid transmission may serve as an attractive target for the development of hepatological drugs.

KEY WORDS: cannabinoids, endocannabinoids, CB1, CB2, liver diseases

WPROWADZENIE

Kannabinoidy są grupą aktywnych biologicznie związków organicznych izolowanych z konopi indyjskich (*Cananbis sativa*) działających poprzez receptory CB1 (CB1r) oraz CB2 (CB2r). Konopie indyjskie zawierają w sobie ponad 560 związków chemicznych, z czego ponad 100 stanowią substancje zaliczane do kannabinoidów, w tym głównie działający psychoaktywnie Δ^9 -tetrahydrokannabinol (THC) oraz pozba-

wione działań psychoaktywnych kannabinol (CBN) i kannabidiol (CBD) [1,2]. Badania nad identyfikacją receptorów dla kannabinoidów w układzie nerwowym doprowadziły do odkrycia receptora CB1, a następnie CB2 na makrofagach infiltrujących śledzionę oraz receptorów TRPV1, GPR55 oraz CPR119 [3,4]. Skutkiem poszukiwania endogennych ligandów dla tych receptorów było odkrycie anandamidu (AEA), 2-arachidonoylo-glycerolu (2-AG), palmitoiltanalamidu (PEA) [5]. W skład systemu endokannabinoido-

wego wchodzą receptory kannabinoidowe (głównie CB1 i CB2), endogenne substancje lipidowe pełniące rolę ligandów dla tych receptorów oraz cząsteczki regulujące syntezę i degradację endokannabinoidów. Mediatory endokannabinoidowe nie są gromadzone w komórkach, ale są syntezowane *de novo* z prekursorów lipidowych w błonach komórkowych i uwalniane w odpowiedzi na swoiste bodźce. Badania wykazują, że transporterem endokannabinoidów w wątrobie jest charakterystyczne dla tego narządu białko, które wiąże kwasy tłuszczowe typu 1 (*fatty acids binding protein 1* – FABP-1) [6].

Ekspresja receptora kannabinoidowego CB1 (CB1r) dominuje głównie w ośrodkowym układzie nerwowym. Aktywacja CB1r reguluje procesy nauki i spostrzegania, czynności motoryczne oraz zachowanie. Receptory CB1 występują również obwodowo na komórkach endotelialnych, adipocytach, komórkach jelita i wątroby (hepatocytach, komórkach gwiazdzystych oraz komórkach endotelialnych wątroby). Przekaznictwo kannabinoidowe poprzez pobudzenie CB1r reguluje spożycie pokarmów wysokoenergetycznych i alkoholu, homeostazę energetyczną organizmu oraz procesy lipogenezy w wątrobie.

W warunkach fizjologicznych ekspresja receptora CB2 (CB2r) jest znacząco słabsza niż CB1r. Występuje on powszechnie na monocytach, makrofagach, neutrofilach, limfocytach B, komórkach NK, limfocytach CD8 i CD4 we krwi obwodowej, migdałkach, śledzionie oraz jądrach [7]. W wątrobie dominującym receptorem kannabinoidowym jest CB1r, z kolei ekspresję CB2r potwierdzono w komórkach Kupffera oraz komórkach gwiazdzystych [8].

Układ endokannabinoidowy jest jednym z mechanizmów, który reguluje aktywność układu odpornościowego – głównie poprzez stymulację CB2r znajdującego się powszechnie na komórkach immunologicznych różnego typu. Efektem aktywacji CB2r na komórkach układu immunologicznego jest działanie immunomodulujące/immunosupresyjne polegające na zahamowaniu migracji komórek T, neutrofilów oraz komórek dendrytycznych, supresji produkcji niektórych cytokin prozapalnych, aktywacji komórek T, supresji odpowiedzi humoralnej. Stąd też, aktywacja układu endokannabinoidowego – poprzez fitokannabinoidy, endokannabinoidy – czy syntetycznych agonistów CB2r osłabia odporność przeciwdrobnoustrojową, osłabia reakcję zapalną związaną z odpowiedzią Th17 oraz promuje fenotyp Treg. Może mieć to znaczenie w terapii chorób autoimmunologicznych, ale

też niestety wpływa na osłabienie kontroli immunologicznej w procesie karcynogenezy [9]. Ponadto zaburzenia przekazywania endokannabinoidowego występują w przebiegu różnych chorób układu nerwowego, chorób metabolicznych, zaburzeń odpowiedzi immunologicznej (alergia i nadwrażliwość), chorób układu sercowo-naczyniowego, przewodu pokarmowego oraz w procesach karcynogenezy [10].

WPŁYW KANNABINOIDÓW NA WŁÓKNIE NIE WĄTROBY

Liczne doniesienia wskazują na podwyższone stężenie endokannabinoidów, zwłaszcza AEA, w tkance wątrobowej w przebiegu przewlekłych chorób wątroby. Udowodniono również, że nadmierne pobudzenie CB1r nasila procesy włóknienia wątrobowego. W warunkach fizjologicznych ekspresja CB1r w wątrobie jest niska, ale wzrasta w przebiegu przewlekłych chorób zapalnych narządu. Podwyższoną ekspresję CB1r stwierdzano w biopsjach zmienionej marsko wątroby – głównie w komórkach gwiazdzystych wątroby podczas ich aktywacji i przemiany w miofibroblasty wątrobowe w odpowiedzi na przewlekły stan zapalny i/lub uszkodzenie. Wpływ inaktywacji CB1r na nasilenie procesów włóknienia wątrobowego został potwierdzony na modelach zwierzęcych uszkodzenia wątroby tetrachlorkiem węgla, tioacetamidem oraz poprzez inwazyjne wywołanie cholestazy wątrobowej ligacją dróg żółciowych. Inaktywacja CB1r poprzez blokadę farmakologiczną lub delecję genu prowadziła do redukcji ekspresji markerów fibrogenezy (TGF- β 1 oraz α -SMA) oraz zahamowania proliferacji i nasilenia apoptozy miofibroblastów wątrobowych [11]. Z kolei, analiza biopsatów wątroby od chorych z alkoholową marskością wątroby potwierdziła koncentrację CB1r w tkance wątrobowej wykazującej zaawansowane włóknienie [12].

Receptor CB2 ma przeciwstawne działanie w stosunku do CB1r w zakresie regulacji fibrogenezy wątrobowej. Inaktywacja CB2r poprzez delecję kodujących genów prowadziła do akceleracji włóknienia u myszy eksponowanych na czynniki hepatotoksyczne [13]. Badania *in vitro* przeprowadzone na ludzkich miofibroblastach wątrobowych oraz aktywowanych szczerzych wątrobowych komórkach gwiazdzystych (*hepatic stellate cells* – HSCs) wykazujących ekspresję CB2r, wykazały, że stymulacja CB2r przy użyciu THC lub selektywnego agonisty JWH-015 – w zależności od daw-

ki – skutkowało zahamowaniem wzrostu lub apoptozą tych komórek. Endokannabinoidy mogą wpływać na HSCs w sposób niezależny od receptorów. Badania wskazują, że AEA może bezpośrednio regulować cykl życiowy HSCs. Stymulacja *in vitro* ludzkich HSCs za pomocą AEA prowadziła do śmierci komórek w procesie martwicy, co było poprzedzone tworzeniem reaktywnych form tlenu i wzrostem wewnątrzkomórkowego stężenia jonów Ca^{2+} w HSCs [14].

Badania kliniczne dotyczące wpływu fitokannabinoidów na progresję włóknienia wątroby są ograniczone. Analiza przeprowadzona przez Hezode i wsp. Potwierdziła, że niezależnymi czynnikami ryzyka progresji włóknienia wątroby są:

- aktywność zapalna $\geq \text{A2}$ (METAVIR),
- wiek >40 lat w chwili zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV),
- stłuszczenie wątroby,
- nadużywanie alkoholu,
- codzienne stosowanie marihuany [15].

WPŁYW KANNABINOIDÓW NA STŁUSZCZENIE WĄTROBY

Badania populacyjne dowiodły, że regularna ekspozycja na konopie indyjskie nasila stłuszczenie wątroby i progresję włóknienia wątroby w przebiegu przewlekłego zakażenia HCV [16]. System endokannabinoidowy może wpływać na stłuszczenie wątroby w sposób bezpośredni (poprzez receptory endokannabinoidowe na HSCs) oraz pośredni (przez regulację homeostazy energetycznej organizmu). Poprzez stymulację CB1r w ośrodkowym układzie nerwowym system endokannabinoidowy reguluje bilans energetyczny organizmu i poprawia łaknienie [17]. Stąd syntetyczne kannabinoidy znajdują zastosowanie w chorobach wyniszczających, przebiegających z utratą łaknienia lub podczas chemioterapii nowotworów [18–22]. Z kolei, blokada ośrodkowego CB1r skutkuje zahamowaniem łaknienia i utratą masy ciała.

Efektem stymulacji obwodowego CB1r jest poprawa łaknienia i dodatni bilans energetyczny organizmu, które prowadzą do kumulacji składników energetycznych, tkanki tłuszczowej i zwiększenia masy ciała. Pobudzenie obwodowego CB1r:

- zwiększa wychwyt kwasów tłuszczowych w wątrobie,
- indukuje procesy lipogenezy w adipocytach, hepatocytach i mięśniach szkieletowych,
- stymuluje glukoneogenezę,

- wpływa na różnicowanie się adipocytów i adipogenezę,
- obniża produkcję adiponektyny,
- bierze udział w mechanizmie rozwoju insulinooporności [23].

Wykazano, że dieta bogatotłuszczowa wpływa na zwiększenie ekspresji CB1r w tkance wątrobowej oraz zwiększa stężenia endokannabinoidów, w tym AEA, w wątrobie, potęgując zaburzenia homeostazy metabolicznej, zaś zastosowanie syntetycznych selektywnych kannabinoidów może pomóc w przywróceniu prawidłowej fizjologicznej równowagi [24]. Wykazano, że myszy pozbawione CB1r są odporne na rozwój otyłości związanej z wysokoenergetyczną dietą [25]. Farmakologiczna inaktywacja CB1r za pomocą antagonisty (rimonabant/SR141716) skutkowało redukcją otyłości i stłuszczenia wątroby u gryzoni laboratoryjnych [26,27].

Rola CB2r w patogenezie stłuszczenia wątroby jest niejednoznaczna. Badanie Deveau i wsp. wykazuje udział przekątnictwa związanego z CB2r w patogenezie stłuszczenia wątroby, rozwoju insulinooporności oraz promowaniu zapalenia w tkance wątrobowej i tłuszczowej. W badaniach na myszach stosowanie diety bogatotłuszczowej wraz z agonistą CB2r nasilało stłuszczenie wątroby, insulinooporność oraz aktywność zapalną w wątrobie i tkance tłuszczowej poprzez promocję infiltracji tych tkanek przez makrofagi i uwalnianie cytokin prozapalnych. Inaktywacja genetyczna lub blokada farmakologiczna antagonistą CB2r prowadziła do redukcji aktywności zapalnej towarzyszącej zaburzeniom metabolicznym [28]. Inne badanie na modelu mysim potwierdziło korzystny wpływ blokady CB2r na regresję insulinooporności i stłuszczenia [29]. Co ciekawe, w badaniach *in vitro* na hepatocytach i komórkach linii HepG2 stosowanie agonistów CB2r skutkowało zwiększeniem ekspresji CB1r [30].

O ile ingerencja w przekątnictwo CB1r i jego blokada wydają się uzasadnione w konstruowaniu terapii zespołu metabolicznego, to ingerencja w przekątnictwo CB2r nie jest jednoznaczna. Badanie Denaes i wsp. sugeruje hepatoprotekcyjny wpływ przekątnictwa CB2r w alkoholowym stłuszczeniu i zapaleniu wątroby poprzez stymulację zjawiska autofagii makrofagów [31].

WPŁYW KANNABINOIDÓW NA PROCESY KARCINOGENEZY W WĄTROBIE

Wpływ przekątnictwa endokannabinoidowego na proces karcynogenezy jest niejednoznaczny. Na podstawie

badan *in vitro* na liniach różnych komórek nowotworowych oraz badaniach *in vivo* wykazano, że aktywacja układu endokannabinoidowego w osi AEA–CB1r skutkowałą zahamowaniem proliferacji komórek nowotworowych, z czym związane były oczekiwania terapeutyczne [32–34]. Z kolei Vara i wsp. wykazali w badaniach *in vitro* hamujący karcynogenezę efekt aktywacji CB2r za pomocą selektywnego agonisty JWH-015 w liniach komórkowych raka wątrobowokomórkowego (*hepatocellular carcinoma* – HCC) wykazujących ekspresję CB1 i CB2 [35]. Podobne wyniki w postaci zahamowania karcynogenezy w liniach ludzkiego HCC uzyskano z zastosowaniem MDA19, substancji o 4-krotnie wyższym powinowactwie do CB2r w porównaniu z CB1r. Mechanizm aktywności przeciwnowotworowej wynikał z zahamowania proliferacji i nasilenia apoptozy komórek HCC oraz zmniejszał inwazyjność HCC poprzez zmniejszenie potencjału migracyjnego komórek nowotworowych [36]. W badaniach *in vivo* na modelu mysim hepatokarcynogenezy oraz *in vitro* na liniach komórkowych HCC wykazano, analogicznie do procesów włóknienia i stłuszczenia wątroby, progresję nowotworzenia zależną bezpośrednio od aktywacji CB1r w komórkach HCC oraz zahamowanie karcynogenezy pośrednio związane z pobudzeniem przekąźnictwa CB2r w makrofagach wątrobowych i wydzielaniem przez te komórki chemokin rekrutujących limfocyty T w tkankę wątrobową. Inaktywacja CB1r, głównego receptora dla AEA, skutkowałą zahamowaniem karcynogenezy, proliferacji komórek i procesu włóknienia wątrobowego. Z kolei inaktywacja CB2r hamowała migrację limfocytów T – w tym kluczowych dla kontroli immunologicznej procesu karcynogenezy – limfocytów CD4, do tkanek raka wątrobowokomórkowego. Na podstawie dotychczasowych badań wydaje się, że selektywni antagoniści CB1r mogą znaleźć swoje miejsce w terapii przeciwnowotworowej HCC, ponieważ jednocześnie hamują włóknienie i stłuszczenie wątroby. Autorzy badania wskazują na brak CB2r w komórkach HCC *in vivo* oraz w liniach komórkowych HCC. Stąd też sugestia, że działanie przeciwnowotworowe selektywnych agonistów CB2r może wynikać pośrednio z wpływu guza, który moduluje środowisko immunologiczne [37].

SYSTEM ENDOKANNABINOIDOWY W MARSKOŚCI WĄTROBY

System endokannabinoidowy w schyłkowej marskości wątroby ma znaczenie w patogenezie encefalopatii wą-

trobowej oraz zaburzeń hemodynamicznych – nadciśnienia wtórnego, obwodowej wazodylatacji i względnego niedociśnienia tętniczego, jak również kardiomiopatii. Wydaje się, że układ endokannabinoidowy pełni funkcję neuroprotekcijną w encefalopatii wątrobowej. Na modelu mysim piorunującego zapalenia/niewydolności wątroby dowiedziono, że stężenie 2-AG w mózgu jest podwyższone. Farmakologiczna stymulacja CB2r oraz blokada CB1r prowadziły do istotnej poprawy neurologicznej, co wskazuje na neuroprotekcyny wpływ przekąźnictwa CB2r w niewydolności wątroby [38].

Liczne badania wskazują na zaangażowanie przekąźnictwa w układzie endokannabinoidowym związanym z pobudzeniem CB1r w komórkach endotelialnych naczyń krwionośnych w patogenezie efektów naczyniowych, które towarzyszą marskości wątroby, takich jak wzrost oporów przepływu krwi przez łożysko naczyniowe wątroby, wazodylatacja naczyń tętniczych łożyska trzewnego i krwioobiegu dużego. Prowadzi to do hiperdynamicznego krążenia, niedociśnienia tętniczego, zwiększonego napływu krwi do tętnic krezkowych i wzrostu ciśnienia w układzie wrotnym. Zjawiskom tym często towarzyszy endotoksemia spowodowana wysokim stężeniem we krwi lipopolisacharydu bakteryjnego (LPS) syntetyzowanego przez florę jelitową w stanie, gdy przekrwienie bierne jelit zwiększa jego przenikanie do krwi, a jego eliminacja w wątrobie jest zaburzona [39]. Doniesienia naukowe mówią o stymulacji wydzielania endokannabinoidów przez krążący we krwi LPS [30]. Zależność pomiędzy systemem endokannabinoidowym i zmianami w układzie krążenia w przebiegu marskości wątroby została potwierdzona w badaniach na modelu zwierzęcym. Wykazano, że zastosowanie antagonisty CB1r (SR141716A) prowadziło do wzrostu ciśnienia tętniczego krwi, zmniejszenia przepływów w łożysku trzewnym układu krążenia i redukcji ciśnienia w łożysku żyły wrotnej. Badanie frakcji monocytów krwi obwodowej, pochodzących od zwierząt z marskością wątroby, wykazało podwyższone stężenie AEA w tych komórkach. Podanie dożylnie izolowanej frakcji monocytów pochodzących od zwierząt laboratoryjnych z marskością wątroby lub pacjentów z rozpoznaną marskością prowadziło do niedociśnienia, które było odwracalne przez zastosowanie antagonisty CB1r. Co więcej, wykazano zwiększoną ekspresję CB1r w komórkach endotelialnych naczyń tętniczych w wątrobie. Wskazuje to na zwiększoną wrażliwość na bodźce wazodylatacyjne, takie jak endokannabinoidy syntety-

zowane przez monocyty i przylegające do śródbłónka aktywowane trombocyty [40].

Marskości wątroby towarzyszą często powikłania kardiologiczne w postaci kardiomiopatii, w przebiegu której występuje obniżona reaktywność na bodźce β -adrenergiczne, zaburzenia przewodnictwa sercowego, niewydolność w zakresie kurczliwości komórek mięśnia sercowego, podczas gdy pojemność minutowa serca jest zwiększona. W modelach zwierzęcych potwierdzono udział przekąźnictwa związanego z receptorem endokannabinoidowym CB1 w patogenezie kardiomiopatii towarzyszącej marskości wątroby [41].

UKŁAD ENDOKANNABINOIDOWY JAKO PUNKT DOCELOWY DZIAŁANIA LEKÓW

Badania potwierdzają, że ingerencja w układ endokannabinoidowy może przynieść korzystne efekty w leczeniu różnych chorób i stanów patologicznych:

- zespołu metabolicznego i otyłości,
- uzależnienia od alkoholu, nikotyny i opiatów,
- choroby Alzheimer'a,
- choroby Parkinsona,
- schizofrenii,
- stanów przebiegających z utratą pamięci,
- przewlekłych zespołów bólowych,
- włóknienia wątroby,
- zahanowienia karcynogenezy,
- terapii przewlekłych chorób zapalnych i alergicznych [42].

Wydaje się, że w przewlekłych chorobach wątroby zastosowanie antagonistów receptora endokannabinoidowego CB1 lub agonistów CB2 może korzystnie wpływać na spowolnienie progresji włóknienia choroby.

W zwierzęcym modelu marskości wątroby zastosowanie blokerów CB1r przywracało prawidłowe ciśnienie tętnicze krwi. W badaniach klinicznych potwierdzono korzystny wpływ antagonisty CB1r – rimonabantu – na profil lipidów krwi obwodowej i glikemii, a co za tym idzie na kontrolę zespołu metabolicznego i cukrzycy typu 2. Co ciekawe, leczenie to wpływało także na modyfikację stylu życia, gdyż w jego trakcie częstość rzucania palenia papierosów była wyższa [43]. Z kolei w badaniach na zwierzętach wykazano, że zastosowanie rimonabantu obniżało preferencje niedojrzałych myszy do spożywania etanolu [44]. W latach 2005–2006 rimonabant, jako pierwszy antagonist CB1r, został zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych i Europie ze wskazaniem do leczenia

otyłości. Jednak w latach 2008–2009 lek został wycofany na całym świecie z powodu licznych, głównie psychiatrycznych i neurologicznych, działań niepożądanych. Wiązało się to z działaniem tej substancji na receptory centralne CB1. Konsekwencją było wycofanie z badań klinicznych innych antagonistów CB1r, które przekraczały barierę krew–mózg i działały na centralne CB1r, wywołując psychiatryczne i neurologiczne efekty niepożądane. Aktualnie w 2 fazie badań klinicznych znajduje się monlunabant – bloker CB1r o działaniu ukierunkowanym na receptory obwodowe, m.in. w wątrobie, trzustce, przewodzie pokarmowym, tkance tłuszczowej, mięśniach, płucach i nerkach. W 1 fazie badań klinicznych lek wykazał korzystny profil bezpieczeństwa. Z uwagi na działanie osłabiające łaknienie terapeutyk został użyty w 2 fazie badań klinicznych poświęconych leczeniu otyłości.

Ingerencja terapeutyczna w system endokannabinoidowy jest obarczona wieloma wyzwaniami. Jednym z nich jest opracowanie substancji działających selektywnie na receptor CB1 lub CB2. Kolejnym istotnym zagadnieniem w leczeniu stłuszczenia wątroby i otyłości jest wytworzenie leków o działaniu ściśle obwodowym, bez wpływu na czynność ośrodkowego układu nerwowego.

PODSUMOWANIE

Badania wskazują na istotne zaangażowanie układu endokannabinoidowego w chorobach wątroby. Wydaje się, że ingerencja w przekąźnictwo endokannabinoidowe, poprzez m.in. blokadę receptora CB1 lub aktywację CB2, może spowalniać, a nawet odwracać, procesy włóknienia wątrobowego. Ma to szczególne znaczenie kliniczne, tym większe, że po latach poszukiwań różnych substancji o aktywnościach antyfibrotycznych, do tej pory żaden preparat nie uzyskał akceptacji do stosowania w praktyce klinicznej.

Zastosowanie terapeutyczne kannabinoidów budzi w ostatnim czasie wiele kontrowersji. Wydaje się, że syntetyczne kannabinoidy o selektywnym agonistycznym bądź antagonistycznym działaniu mogą znaleźć swoje miejsce jako środki terapeutyczne. Głównym problemem związanym z ich stosowaniem jest przede wszystkim ośrodkowe działanie psychoaktywne. Stosowanie syntetycznych kannabinoidów lub wyizolowanych specyficznych fitokannabinoidów jako środków odurzających lub „terapeutycznych” jest narastającym problemem społecznym oraz zdrowotnym

ostatnich lat, zwłaszcza w świetle legalizacji „medycznej marihuany”. Wpisuje się to w pronaturalne trendy „pro-kannabinoidowe” w medycynie alternatywnej. Pacjenci, również z chorobami wątroby, sięgają po dostępne w Internecie wyizolowane fitokannabinoidy, często nieświadomi mechanizmów ich działania. Należy podkreślić, że ingerencja w przekazywanie endokannabinoidów może być atrakcyjnym celem terapeutycznym. Jednak jedynie związki działające selektywnie na receptory zlokalizowane obwodowo mogą znaleźć ugruntowane miejsce jako środki terapeutyczne w leczeniu chorób wątroby.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. ElSohly MA, Radwan MM, Gul W et al. Phytochemistry of Cannabis sativa L. *Prog Chem Org Nat Prod* 2017; 103: 1-36.
2. Mechoulam R, Gaoni Y. A total synthesis of dl-delta-1-tetrahydrocannabinol, the active constituent of hashish.. *J Am Chem Soc* 1965; 87: 3273-3275.
3. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ et al. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 1990; 346: 561-564.
4. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 1993; 365: 61-65.
5. Devane WA, Hanus L, Breuer A et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 1992; 258: 1946-1949.
6. Huang H, McIntosh AL, Martin GG et al. FABP1: A Novel Hepatic Endocannabinoid and Cannabinoid Binding Protein. *Biochemistry* 2016; 55: 5243-5255.
7. Bouaboula M, Rinaldi M, Carayon P et al. Cannabinoid-receptor expression in human leukocytes. *Eur J Biochem* 1993; 214: 173-180.
8. Julien B, Grenard P, Teixeira-Clerc F et al. Antifibrogenic role of the cannabinoid receptor CB2 in the liver. *Gastroenterology* 2005; 128: 742-755.
9. Almogi-Hazan O, Or R. The Endocannabinoid System and Immunity-the Journey from the Bedside to the Bench and Back. *Int J Mol Sci* 2020; 21:4448.
10. Tanasescu R, Constantinescu CS. Cannabinoids and the immune system: an overview. *Immunobiology* 2010; 215:588-597.
11. Teixeira-Clerc F, Julien B, Grenard P et al. CB1 cannabinoid receptor antagonism: a new strategy for the treatment of liver fibrosis. *Nat Med* 2006; 12: 671-676.
12. Patsenker E, Stoll M, Millionig G et al. Cannabinoid receptor type 1 modulates alcohol-induced liver fibrosis. *Mol Med* 2011; 17:1285-1294.
13. Long C, Xie N, Shu Y et al. Knockout of the Cannabinoid Receptor 2 Gene Promotes Inflammation and Hepatic Stellate Cell Activation by Promoting A20/Nuclear Factor- κ B (NF- κ B) Expression in Mice with Carbon Tetrachloride-Induced Liver Fibrosis. *Med Sci Monit* 2021; 27: e931236.
14. Siegmund SV, Uchinami H, Osawa Y et al. Anandamide induces necrosis in primary hepatic stellate cells. *Hepatology* 2005; 41: 1085-1095.
15. Hézode C, Roudot-Thoraval F, Nguyen S et al. Daily cannabis smoking as a risk factor for progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 42: 63-71.
16. Hézode C, Zafrani ES, Roudot-Thoraval F et al. Daily cannabis use: a novel risk factor of steatosis severity in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2008; 134: 432-439.
17. Horn H, Böhme B, Dietrich L et al. Endocannabinoids in Body Weight Control. *Pharmaceuticals (Basel)* 2018; 11:55.
18. Alderman B, Hui D, Mukhopadhyay S et al. Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) expert opinion/consensus guidance on the use of cannabinoids for gastrointestinal symptoms in patients with cancer. *Support Care Cancer* 2022; 31: 39.
19. Levy C, Galenbeck E, Magid K. Cannabis for Symptom Management in Older Adults. *Med Clin North Am* 2020; 104: 471-489.
20. Johnson S, Ziegler J, August DA. Cannabinoid use for appetite stimulation and weight gain in cancer care: Does recent evidence support an update of the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism clinical guidelines? *Nutr Clin Pract* 2021; 36: 793-807.
21. Badowski ME, Perez SE. Clinical utility of dronabinol in the treatment of weight loss associated with HIV and AIDS. *HIV AIDS (Auckl)* 2016; 8: 37-45.
22. Andries A, Frystyk J, Flyvbjerg A, Støving RK. Dronabinol in severe, enduring anorexia nervosa: a randomized controlled trial. *Int J Eat Disord* 2014; 47: 18-23.
23. O'Sullivan SE, Yates AS, Porter RK. The Peripheral Cannabinoid Receptor Type 1 (CB₁) as a Molecular Target for Modulating Body Weight in Man. *Molecules* 2021; 26: 6178.
24. Osei-Hyiaman D, DePetrillo M, Pacher P et al. Endocannabinoid activation at hepatic CB1 receptors stimulates fatty acid synthesis and contributes to diet-induced obesity. *J Clin Invest* 2005; 115: 1298-1305.
25. Ravinet Trillou C, Delgorge C, Menet C et al. CB1 cannabinoid receptor knockout in mice leads to leanness, resistance to diet-induced obesity and enhanced leptin sensitivity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28: 640-648.
26. Gary-Bobo M, Elachouri G, Scatton B et al. The cannabinoid CB1 receptor antagonist rimonabant (SR141716) inhibits cell proliferation and increases markers of adipocyte maturation in cultured mouse 3T3 F442A preadipocytes. *Mol Pharmacol* 2006; 69: 471-478.
27. Gary-Bobo M, Elachouri G, Gallas JF et al. Rimobant reduces obesity-associated hepatic steatosis and features of metabolic syndrome in obese Zucker fa/fa rats. *Hepatology* 2007; 46:122-129.
28. Deveaux V, Cadoudal T, Ichigotani Y et al. Cannabinoid CB2 receptor potentiates obesity-associated inflammation, insulin resistance and hepatic steatosis. *PLoS One* 2009; 4: e5844.
29. Agudo J, Martin M, Roca C et al. Deficiency of CB2 cannabinoid receptor in mice improves insulin sensitivity but increases food intake and obesity with age. *Diabetologia*. 2010; 53: 2629-2640.
30. De Gottardi A, Spahr L, Ravier-Dall'Antonia F et al. Cannabinoid receptor 1 and 2 agonists increase lipid accumulation in hepatocytes. *Liver Int* 2010; 30: 1482-1489.

31. Denaës T, Lodder J, Chobert MN et al. The Cannabinoid Receptor 2 Protects Against Alcoholic Liver Disease Via a Macrophage Autophagy-Dependent Pathway. *Sci Rep* 2016; 6: 28806.
32. Velasco G, Sánchez C, Guzmán M. Towards the use of cannabinoids as antitumour agents. *Nat Rev Cancer*. 2012; 12: 436-444.
33. De Petrocellis L, Melck D, Palmisano A et al. The endogenous cannabinoid anandamide inhibits human breast cancer cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998; 95: 8375-8830.
34. Melck D, Bisogno T, De Petrocellis L et al. Cannabimimetic eicosanoids in cancer and inflammation: an update. *Adv Exp Med Biol* 2002; 507: 381-386.
35. Vara D, Salazar M, Olea-Herrero N et al. Anti-tumoral action of cannabinoids on hepatocellular carcinoma: role of AMPK-dependent activation of autophagy. *Cell Death Differ* 2011; 18: 1099-1111.
36. Rao M, Chen D, Zhan P, Jiang J. MDA19, a novel CB2 agonist, inhibits hepatocellular carcinoma partly through inactivation of AKT signaling pathway. *Biol Direct* 2019; 14: 9.
37. Suk KT, Mederacke I, Gwak GY et al. Opposite roles of cannabinoid receptors 1 and 2 in hepatocarcinogenesis. *Gut* 2016; 65: 1721-1732.
38. Avraham Y, Israeli E, Gabbay E et al. Endocannabinoids affect neurological and cognitive function in thioacetamide-induced hepatic encephalopathy in mice. *Neurobiol Dis* 2006; 21: 237-245.
39. Lumsden AB, Henderson JM, Kutner MH. Endotoxin levels measured by a chromogenic assay in portal, hepatic and peripheral venous blood in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1988; 8: 232-236.
40. Bátkai S, Járαι Z, Wagner JA, Goparaju SK et al. Endocannabinoids acting at vascular CB1 receptors mediate the vasodilated state in advanced liver cirrhosis. *Nat Med*. 2001; 7: 827-832.
41. Rajesh M, Bátkai S, Kechrid M et al. Cannabinoid 1 receptor promotes cardiac dysfunction, oxidative stress, inflammation, and fibrosis in diabetic cardiomyopathy. *Diabetes* 2012; 61: 716-727.
42. An D, Peigneur S, Hendrickx LA, Tytgat J. Targeting Cannabinoid Receptors: Current Status and Prospects of Natural Products. *Int J Mol Sci* 2020; 21:5064.
43. Gelfand EV, Cannon CP. Rimonabant: a selective blocker of the cannabinoid CB1 receptors for the management of obesity, smoking cessation and cardiometabolic risk factors. *Expert Opin Investig Drugs* 2006; 15: 307-315.
44. Wang L, Liu J, Harvey-White J et al. Endocannabinoid signaling via cannabinoid receptor 1 is involved in ethanol preference and its age-dependent decline in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 1393-1398.

►► cd. ze s. 142

Znaczenie elastografii w diagnostyce hepatologicznej u dzieci

15. Więckowski S, Kozłowska A, Byczyńska A i wsp. Elastograficzna ocena występowania stłuszczenia i włóknienia wątroby u dzieci z otyłością. *Standardy Medyczne Pediatria* 2017; 14: 754-759.
16. Chaidez A, Pan Z, Sundaram S et al. The discriminatory ability of FibroScan liver stiffness measurement, controlled attenuation parameter, and FibroScan-aspartate aminotransferase to predict severity of liver disease in children. *Hepatol Commun* 2022; 6: 3015-3023.
17. Vajro P, Lenta S, Socha P et al. Diagnostic of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 700-713.

VARIA

Hiperbilirubinemie czynnościowe u dzieci i młodzieży

Functional hyperbilirubinemia in children and adolescents

Marta Flisiak-Jackiewicz, Anna Bobrus-Chociej,
Dariusz Marek Lebensztejn

Klinika Pediatrii, Gastroenterologii, Hepatologii, Żywienia,
Alergologii i Pulmonologii, Uniwersytet Medyczny
w Białymstoku

ADRES DO KORESPONDENCJI: dr n. med. Marta Flisiak-Jackiewicz, e-mail: marta.flisiak-jackiewicz@umb.edu.pl

STRESZCZENIE

Hiperbilirubinemie czynnościowe to zaburzenia funkcji wątroby związane z upośledzonym sprzężaniem bilirubiny z kwasem glukuronowym lub jej nieprawidłowym transportem w obrębie hepatocytów. Należą do nich zespół Gilberta, zespół Criglera i Najjara (typ I i II) – czyli tzw. hiperbilirubinemie czynnościowe przebiegające z przewagą bilirubiny pośredniej (niesprężonej, wolnej), oraz zespół Dubina i Johnsona i zespół Rotor – czyli tzw. hiperbilirubinemie czynnościowe przebiegające z przewagą bilirubiny bezpośredniej (sprężonej, związanej). W pracy omówiono przyczyny hiperbilirubinemii czynnościowych u dzieci i młodzieży, dokonano analizy ich przebiegu klinicznego oraz wskazano współczesne możliwości diagnostyki i leczenia.

SŁOWA KLUCZOWE: hiperbilirubinemia u dzieci, zespół Gilberta, zespół Criglera i Najjara, zespół Dubina i Johnsona, zespół Rotor

ABSTRACT

Functional hyperbilirubinemia is group of liver function disorders associated with impaired conjugation of bilirubin with glucuronic acid or its incorrect transport within hepatocytes. They include Gilbert's syndrome, Crigler-Najjar syndrome (types I and II) – so-called functional hyperbilirubinemia with a predominance of indirect bilirubin (unconjugated) and Dubin-Johnson syndrome, as well as Rotor syndrome – so-called functional hyperbilirubinemia with a predominance of direct bilirubin (conjugated). The aim of the publication is to determine the causes of functional hyperbilirubinemia in children and adolescents, analyze its natural history, current diagnostic and therapeutic options.

KEY WORDS: hyperbilirubinemia in children, Gilbert's syndrome, Crigler-Najjar syndrome, Dubin-Johnson syndrome, Rotor syndrome

WPROWADZENIE

Hiperbilirubinemie czynnościowe to grupa genetycznie uwarunkowanych zaburzeń funkcji wątroby związanych z upośledzeniem sprzężania bilirubiny w hepatocytach lub jej nieprawidłowym wydzielaniem do kanalików żółciowych. Wśród nich wyróżniamy zespół Gilberta, zespół Criglera i Najjara (typ I i II) – czyli tzw. hiperbilirubinemie czynnościowe, przebiegające z przewagą bilirubiny pośredniej (niesprężonej, wolnej), oraz zespół Dubina i Johnsona i zespół Rotor – czyli tzw. hiperbilirubinemie czynnościowe przebiegające z przewagą bilirubiny bezpośredniej (sprężonej,

związanej) [1]. Wspólną cechą wszystkich hiperbilirubinemii czynnościowych jest prawidłowa aktywność aminotransferaz: alaninowej (ALT), asparaginianowej (AST), gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP), fosfatazy zasadowej (ALP) oraz brak nieprawidłowości w badaniu ultrasonograficznym.

ZESPÓŁ GILBERTA

Zespół Gilberta jest uznawany za najczęściej występującą hiperbilirubinemię czynnościową, która ujawnia się zwykle w okresie dojrzewania. Dotyczy

5–10% populacji, znacznie częściej mężczyzn niż kobiet (4:1). Jest dziedziczony autosomalnie recesywnie lub rzadziej dominująco (głównie w populacji azjatyckiej) [2]. Za rozwój tej patologii w populacji kaukaskiej odpowiedzialna jest mutacja genu *UGT1A1* zlokalizowanego na chromosomie 2q37, kodującego urydyno-difosfoglukuronylotransferazę (UDP-glukuronylotransferazę). Najczęściej występuje pod postacią insercji dodatkowej, siódmej pary TA (TA₆>TA₇) w promotorze genu *UGT1A1* i jest oznaczana jako A(TA)₇TAA (polimorfizm *UGT1A1**28). Efektem tej mutacji jest obniżenie aktywności enzymu poniżej 50%, co wpływa na redukcję wątrobowej zdolności sprzęgania bilirubiny z kwasem glukuronowym [3,4].

Przebieg choroby jest zwykle bezobjawowy. Podwyższone stężenie bilirubiny zazwyczaj wykrywa się przypadkowo lub w związku z wystąpieniem żółtce skóry i/lub twardówek. Niekiedy chorzy zgłaszają objawy rzekomogrypowe, bóle brzucha, nudności czy osłabienie. Objawy kliniczne mogą być wyzwalane przez stres, infekcje, nadmierny wysiłek fizyczny oraz okres dłuższego głodzenia. Czynniki te wpływają na okresowe zwiększenie całkowitego stężenia bilirubiny, które z reguły nie przekracza 5 mg/dl. Przy czym poziom bilirubiny bezpośredniej (sprzężonej), aktywność aminotransferaz, GGTP i ALP pozostają w granicach normy. W badaniu fizykalnym, poza niewielkim żółtleniem skóry i twardówek, nie stwierdza się innych odchyleń od normy.

W ramach diagnostyki różnicowej hiperbilirubinemii należy wykluczyć przyczyny hemolityczne oraz zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus* – HBV), wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV), niedobór alfa-1-antyproteazy, chorobę Wilsona czy autoimmunizacyjne zapalenie wątroby. Rozpoznanie zespołu Gilberta jednoznacznie potwierdza badanie molekularne, które polega na określeniu genotypu w obrębie promotora genu *UGT1A1* i pozwala na identyfikację liczby powtórzeń TA. Brak potwierdzenia genetycznego nie wyklucza rozpoznania zespołu Gilberta, ponieważ zmniejszenie aktywności enzymu może być spowodowane innymi mutacjami i polimorfizmami genetycznymi (np. mutacja Gly71Arg w populacji azjatyckiej).

Pacjenci z zespołem Gilberta nie wymagają leczenia. Zalecane jest unikanie stresu, intensywnego wysiłku fizycznego, dłuższych okresów głodzenia oraz picia alkoholu. Rokowanie jest dobre, choroba nie prowadzi do uszkodzenia wątroby, nie stwierdzono również jego wpływu na skrócenie życia. Jednakże potwierdzono

związek zespołu Gilberta z występowaniem niektórych niedokrwistości hemolitycznych, kamicy żółciowej, schizofrenii, przedłużającej się żółtaczki okresu noworodkowego oraz nadwrażliwości na niektóre leki, np. irynotekan, izotreonina, niesteroidowe leki przeciwzapalne, propofol, indynawir, statyny, pochodne estradiolu [5–8]. Istnieją również doniesienia na temat niższego ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych i choroby Leśniowskiego-Crohna u osób z polimorfizmem genetycznym *UGT1A1**28 [9–11].

ZESPÓŁ CRIGLERA I NAJJARA

Zespół Criglera i Najjara to kolejna jednostka chorobowa przebiegająca z hiperbilirubinemią z przewagą bilirubiny pośredniej. Jest rzadką, dziedziczną autosomalnie recesywnie chorobą, będącą przyczyną nasilonej żółtaczki u noworodków. Przebieg kliniczny zależy od poziomu aktywności enzymu UDP-glukuronylotransferazę (UGT), co jest zależne od rodzaju mutacji genu *UGT1A1* [12]. U najmłodszych pacjentów z zespołem Criglera i Najjara typu 1 stwierdza się niemal całkowity brak aktywności tego enzymu, co wiąże się z bardzo wysokim stężeniem bilirubiny pośredniej i pojawieniem się szybko nasilającej się żółtaczki w pierwszych dniach życia. Stężenie bilirubiny całkowitej wynosi zwykle 15–45 mg/dl, przy czym stężenie bilirubiny bezpośredniej oraz aktywność aminotransferaz i GGTP są przeważnie w granicach normy.

Istotne jest niezwłoczne przeprowadzenie diagnostyki różnicowej z uwzględnieniem innych przyczyn hiperbilirubinemii pośredniej, jak choroby hemolityczne, infekcyjne i wybrane wrodzone wady metabolizmu. W razie niepodjęcia leczenia (transfuzja wymienna krwi, fototerapia) choroba prowadzi do żółtaczki jąder podkorowych mózgu, upośledzenia rozwoju umysłowego, a nawet zgonu dziecka [13,14]. Ostateczne rozpoznanie wymaga przeprowadzenia analizy genetycznej i potwierdzenia mutacji charakterystycznej dla tej choroby. Jedynym skutecznym leczeniem jest przeszczepienie wątroby. Obiecującą opcją terapeutyczną wydaje się terapia genowa [15,16].

Zespół Criglera i Najjara typu 2 jest łagodniejszym zaburzeniem. Stężenie bilirubiny całkowitej z reguły nie przekracza 20 mg/dl. Aktywność UDP-glukuronylotransferazy jest obniżona do 2–23%, co również wiąże się z zaburzeniami glukuronizacji i szybko narastającą żółtaczką u noworodka już w pierwszych dniach po urodzeniu. Poza okresem noworodkowym choro-

ba może się ujawnić również w późniejszym wieku – między 2 a 10 rokiem życia. W leczeniu wykorzystuje się fototerapię w okresie noworodkowo-niemowlęcym oraz okresowo fenobarbital, który indukując UGT, zmniejsza stężenie bilirubiny. W przebiegu choroby najczęściej nie dochodzi do rozwoju objawów neurologicznych, a *kernicterus* występuje bardzo rzadko.

ZESPÓŁ DUBINA I JOHNSONA

Zespół Dubina i Johnsona to łagodna, uwarunkowana genetycznie choroba wątroby, przebiegająca z hiperbilirubinemią i zwiększonym udziałem bilirubiny sprzężonej (powyżej 50% całkowitego stężenia bilirubiny w surowicy) [17]. W wyniku mutacji genu *ABCC2* kodującego syntezę nośnika białkowego dla bilirubiny (*multidrug resistance-like protein 2* – MRP-2) dochodzi do zaburzenia transportu bilirubiny sprzężonej do kanalików żółciowych. Choroba jest zwykle bezobjawowa, sporadycznie występują bóle brzucha i osłabienie. Objawia się zwykle w wieku młodzieńczym i dorosłym, ale może również dotyczyć niemowląt prezentujących żółtaczkę.

W badaniach laboratoryjnych stwierdza się podwyższone stężenie bilirubiny sprzężonej (zwykle 1,5–6 mg/dl, niekiedy nawet do 25 mg/dl) – przy najczęściej prawidłowych wartościach pozostałych parametrów funkcji wątroby. Niekiedy jednak podwyższone stężenie bilirubiny sprzężonej może się wiązać z wystąpieniem cholestazy [18]. Wykazano, że stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych oraz okres ciąży mogą nasilać hiperbilirubinemię [19]. Obserwuje się zwiększone wydalanie z moczem izomerów koproporfiryny I, a zmniejszenie koproporfiryny III. W badaniu histologicznym wątroby widoczne jest gromadzenie charakterystycznego czarnego barwnika melaninopodobnego w ziarnistościach wewnątrzkomórkowych hepatocytów – co nadaje wątrobie brązowo-czarne zabarwienie. Rokowanie w zespole Dubina i Johnsona jest dobre. Nie wykazano związku między jego występowaniem a rozwojem marskości wątroby.

ZESPÓŁ ROTORA

Zespół Rotor'a to bardzo rzadka choroba, dziedziczona autosomalnie recesywnie, której obraz kliniczny przypomina zespół Dubina i Johnsona. Obserwowana hiperbilirubinemia z przewagą frakcji sprzężonej jest

wynikiem mutacji w sąsiadujących genach *SLCO1B1*, *SLCO1B*, zlokalizowanych na chromosomie 12, czego efektem jest całkowity brak ekspresji białek OATP1B1 i OATP1B3 należących do grupy polipeptydów transportujących aniony organiczne (*organic anion-transporting polypeptides* – OATP) [17,20].

W przebiegu tej choroby stwierdza się podwyższone stężenie bilirubiny rzędu 2–7 mg/dl przy prawidłowej aktywności aminotransferaz. Zwykle, poza żółtaczką, nie towarzyszą temu inne objawy kliniczne. Podobnie jak w zespole Dubina i Johnsona, obserwuje się zwiększenie wydalania z moczem izomerów koproporfiryny I (jednak w zdecydowanie mniejszej ilości). W badaniu ultrasonograficznym nie występują odchylenia od obrazu prawidłowego, natomiast w cholescyntygrafii należy się spodziewać powolnego wychwytu radioznacznika przez wątrobę oraz jej słabej wizualizacji [21]. Aby potwierdzić chorobę, wykonuje się badania molekularne. Z uwagi na łagodny przebieg zespół Rotor'a nie wymaga leczenia, natomiast należy unikać alkoholu, leków potencjalnie hepatotoksycznych i ekspozycji na infekcje wirusowe.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Więcek S. Zespół Gilberta i inne hiperbilirubinemie czynnościowe. W: Gastroenterologia dziecięca. Red. P Socha, D Lebensztejn, C. Lifschitz, D Kamińska. Media Press Sp. Z o.o. 2016; 308-310.
- Więcek S, Jankowska I, Kwiecień J i wsp. Zespół Gilberta – standard diagnostyczno-terapeutyczny. Standardy Medyczne/ Pediatrics 2019; 16: 50-55.
- Wagner K-H, Shiels RG, Lang CA et al. Diagnostic criteria and contributors to Gilbert's syndrome. Critical review in clinical laboratory sciences 2018; 55: 129-139.
- Moyer A, Skierka J, Kotzer K et al. Clinical UGT1A1 genetic analysis in pediatric patients: experience of a reference laboratory. Mol Diagn Ther 2017; 21: 327-335.
- Rawa K, Adamowicz-Salach A, Matysiak M i wsp. Coexistence of Gilbert syndrome with hereditary haemolytic anaemias. J Clin Pathol 2012; 65: 663-665.
- Kitsiou-Tzeli S, Kanavakis E, Tzetis M et al. Gilbert's syndrome as a predisposing factor for idiopathic cholelithiasis in children. Haematologica 2003; 88: 1193-1194.
- Monaghan G, McLellan A, McGeehan A et al. Gilbert's syndrome is a contributory factor in prolonged unconjugated hyperbilirubinemia of the newborn. J Pediatr 1999; 134: 441-446.

8. Vitek L, Bellarosa C, Tiribelli C. Induction of mild hyperbilirubinemia: hype or real therapeutic opportunity? *Clin Pharmacol Ther* 2019; 106: 568-557.
9. Lin JP, O'Donnell CJ, Schwaiger JP et al. Association between the UGT1A1*28 allele, bilirubin levels, and coronary heart disease in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2006; 114: 1476-1481.
10. Vitek L. Bilirubin and atherosclerotic diseases. *Physiol Res* 2017; 66: 11-20.
11. de Vries HS, Te Morsche RH, Jenniskens K et al. A functional polymorphism in UGT1A1 related to hyperbilirubinemia is associated with a decreased risk for Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 597-602.
12. Kadakol A, Ghosh SS, Sappal BS et al. Genetic lesions of bilirubin uridine-diphosphoglucuronate glucuronosyltransferase (UGT1A1) causing Crigler-Najjar and Gilbert syndromes: correlation of genotype to phenotype. *Hum Mutat* 2000; 16: 297-306.
13. Strauss KA, Ahlfors CE, Soltys K et al. Crigler-Najjar Syndrome Type 1: Pathophysiology, Natural History, and Therapeutic Frontier. *Hepatology* 2020; 71: 1923-1939.
14. Aronson SJ, Junge N, Trabelsi M et al. Disease burden and management of Crigler-Najjar syndrome: Report of a world registry. *Liver Int* 2022; 42: 1593-1604.
15. Aronson SJ, Ronzitti G, Bosma PJ. What's next in gene therapy for Crigler-Najjar syndrome? *Expert Opin Biol Ther* 2023; 23:119-121.
16. D'Antiga L, Beuers U, Ronzitti G et al. Gene Therapy in Patients with the Crigler-Najjar Syndrome. *N Engl J Med* 2023; 389: 620-631.
17. Morais MB, Machado MV. Benign inheritable disorders of bilirubin metabolism manifested by conjugated hyperbilirubinemia-A narrative review. *United European Gastroenterol J* 2022; 10: 745-753.
18. You SJ, Sun YX, Zhang J et al. Literature review and report of three cases of Dubin-Johnson syndrome related to ABCC2 gene mutations in children. *Am J Transl Res* 2021; 15; 13: 4477-4488.
19. Gupta A, Tiwari P, Sachdeva P. A Case of Dubin-Johnson Syndrome in Pregnancy. *Cureus* 2019; 11: e4048.
20. Jirsa M, Knisely AS, Schinkel A et al. Rotor Syndrome. In: *GeneReviews*. Ed. MP Adam, J Feldman, GM Mirzaa et al. University of Washington, Seattle 2012; 1993-2024.
21. Sirucek P, Sulakova A, Jirsa M et al. Radionuclide cholescintigraphy in genetically confirmed Rotor syndrome. *Pediatr Int* 2015; 57: 981-985.

VARIA

Zaburzenia gospodarki żelazowej w MAFLD. MHF/DIOS – definicja, klasyfikacja, postępowanie

Iron distribution disorders in MAFLD. MHF/DIOS – definition, classification, procedure

Piotr Zieliński^{1, 2}, Katarzyna Sikorska^{1, 2, 3}¹ Klinika Chorób Tropikalnych i Pasożytniczych, Instytut Medycyny Morskiej i Tropikalnej, Wydział Nauk o Zdrowiu, Gdański Uniwersytet Medyczny² Uniwersyteckie Centrum Medycyny Morskiej i Tropikalnej, Gdynia³ Zakład Medycyny Tropikalnej i Epidemiologii, Instytut Medycyny Morskiej i Tropikalnej, Wydział Nauk o Zdrowiu, Gdański Uniwersytet MedycznyADRES DO KORESPONDENCJI: prof. dr hab. med. Katarzyna Sikorska, email: katarzyna.sikorska@gumed.edu.pl

STRESZCZENIE

Stłuszczeniowa choroba wątroby związana z zaburzeniami metabolicznymi (*metabolic dysfunction associated fatty liver disease* – MAFLD) obejmuje szerokie spektrum patologii wątroby od łagodnej postaci stłuszczenia do stłuszczeniowego zapalenia wątroby z towarzyszącym postępującym włóknieniem. Szacuje się, że dotyczy 25–30% mieszkańców krajów rozwiniętych i staje się jedną z głównych przyczyn marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego (*hepatocellular carcinoma* – HCC). W badaniach nad patogenezą stłuszczeniowej choroby wątroby zwraca się uwagę na potencjalny udział w jej rozwoju zaburzeń dystrybucji żelaza wraz z towarzyszącym podwyższonym stężeniem ferrytyny. Hiperferrytynemia stanowi częste odchylenie laboratoryjne obserwowane w grupie chorych z MAFLD. W 2023 roku opublikowano konsensus dotyczący definicji i klasyfikacji hiperferrytynemii metabolicznej, a jego podstawowe założenia podsumowano w dalszej części artykułu.

SŁOWA KLUCZOWE: żelazo, ferrytyna, stłuszczenie wątroby, przeładowanie żelazem, MAFLD

ABSTRACT

Metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) covers a broad spectrum of liver pathologies from mild steatosis to steatohepatitis associated with progressive fibrosis. It is estimated that it affects 25–30% of population in developed countries and is becoming one of the main causes of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC). In studies on the pathogenesis of fatty liver disease, attention is drawn to the potential involvement of iron distribution disorders with the accompanying elevated ferritin concentration in its development. Hyperferritinemia is a common laboratory abnormality observed in the group of patients with MAFLD. A consensus statement on the definition and classification of metabolic hyperferritinemia was published in 2023, and its basic assumptions are summarized later in the article.

KEY WORDS: iron, ferritin, liver steatosis, iron overload, MAFLD

WPROWADZENIE

Stłuszczeniowa choroba wątroby związana z zaburzeniami metabolicznymi (*metabolic dysfunction associated*

fatty liver disease – MAFLD) obejmuje szerokie spektrum patologii wątroby od łagodnej postaci stłuszczenia do stłuszczeniowego zapalenia wątroby z towarzyszącym postępującym włóknieniem. Rozwija się u 25–

30% mieszkańców krajów rozwiniętych i staje się jedną z głównych przyczyn marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego (*hepatocellular carcinoma* – HCC). Niezależnie stłuszczenie wątroby jest czynnikiem ryzyka rozwoju HCC nawet u pacjentów bez marskości, a także cukrzycy typu 2, a ponadto jest mocno związane z pozawątrobowymi schorzeniami, takimi jak choroby układu sercowo-naczyniowego, przewlekła choroba nerek czy rak jelita grubego [1,2]. Do kryteriów rozpoznania MAFLD należą: stłuszczenie wątroby, zwykle rozpoznawane w oparciu o badania ultrasonograficzne i histopatologiczne, cukrzyca typu 2, nadwaga, otyłość, zaburzenia lipidowe, nadciśnienie tętnicze. Rozpoznanie można postawić wykluczając inne przyczyny stłuszczenia wątroby (m.in. alkohol, zakażenie HCV, hepatotoksyczność leków, zespół złego wchłaniania). Termin MAFLD zaproponowano w miejsce wcześniej stosowanego terminu niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (*non-alcoholic fatty liver disease* – NAFLD) jako najbardziej adekwatny do opisu patologii wątroby związanej z zaburzeniami metabolicznymi [2].

ŻELAZO W PATOGENEZIE NIEALKOHOŁOWEJ STŁUSZCZENIOWEJ CHOROBY WĄTROBY – HISTORIA BADAŃ

W badaniach nad patogenezą stłuszczeniowej choroby wątroby, już kilkanaście lat temu, zwrócono uwagę na potencjalny udział w jej rozwoju zaburzeń dystrybucji żelaza w komórkach wątroby. W oparciu o badania na modelach zwierzęcych wykazano, że w stłuszczeniu wątroby nadmierne gromadzenie żelaza indukuje patologię martwiczo-zapalną i włóknienie wątroby [3,4].

Żelazo uważano także za kofaktor w rozwoju insulinooporności (*insulin resistance* – IR), dowodząc w badaniach eksperymentalnych występowania zależnej od żelaza indukcji IR w miocytach, tkance tłuszczowej, trzustce i wątrobie [5-7]. Podwyższone stężenie żelaza i ferrytyny w surowicy jako laboratoryjnych wykładników zaburzeń gospodarki żelazem oraz obecność depozytów żelaza w wątrobie stwierdzano u 30% osób z rozpoznaniem NAFLD oraz zespołem metabolicznym [8].

W 1999 roku po raz pierwszy zdefiniowano zespół nadmiernego gromadzenia żelaza w wątrobie związany z insulinoopornością (*insulin resistance hepatic iron overload* – IR-HIO), inaczej dysmetaboliczny zespół nadmiernego gromadzenia żelaza w wątrobie (*dysmetabolic hepatic iron overload syndrome* – DIOS) [9]. Pierwotnie skupiano się na śledzeniu znaczenia de-

pozytów żelaza w tkance wątroby u chorych z nadwagą lub otyłością, hiperlipidemią i zaburzeniami gospodarki węglowodanowej (cukrzyca, nieprawidłowa glikemia na czczo, nieprawidłowa tolerancja glukozy). Definicja IR-HIO została zaproponowana na podstawie analizy przeprowadzonej w grupie 161 chorych, głównie mężczyzn w średnim wieku, z potwierdzonym w badaniu wycinka wątroby łagodnym lub umiarkowanym nasilonym gromadzeniem żelaza o niewyjaśnionym pochodzeniu. Definicja ta obejmowała ponadto hiperferrytynemię z prawidłowym lub podwyższonym wysyceniem transferyny i przynajmniej jeden z elementów zespołu metabolicznego: BMI >25 kg/m², dyslipidemię i/lub zaburzony metabolizm glukozy. Rozpoznanie NAFLD nie było warunkiem koniecznym do stwierdzenia IR-HIO/DIOS.

W 2008 roku dokonano pierwszej rewizji klinicznych i histologicznych kryteriów DIOS, zwracając uwagę na jego odrębność kliniczną wynikającą z występowania równocześnie elementów zespołu metabolicznego i stłuszczenia wątroby z umiarkowanym nasilonym gromadzeniem żelaza, głównie w komórkach układu siateczkowo-śródbłonkowego zatok wątroby przy prawidłowym wysyceniu transferyny. Ten typ gromadzenia żelaza, w odróżnieniu od spichrzania w hepatocytach typowego dla HFE-hemochromatozy, wynikać ma w większym stopniu z zaburzeń dystrybucji pierwiastka, niż jego nadmiernego wchłaniania z przewodu pokarmowego, i jest konsekwencją odmienności patomechanizmu powiązanego ze zmianami w ekspresji hepcydyny – kluczowego hormonu odpowiadającego za utrzymanie wewnątrzustrojowej homeostazy żelaza [10].

W kolejnych latach przedstawiano dowody na związek odkładania żelaza w komórkach wątroby, układu siateczkowo-śródbłonkowego lub w modelu mieszanym sinusoidalno-hepatocytarnym oraz podwyższonego stężenia ferrytyny w surowicy z występowaniem cech niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby (*non-alcoholic steatohepatitis* – NASH), w tym z nasileniem zmian zapalnych, a przede wszystkim ze zwiększonym ryzykiem zwłóknienia wątroby [11-13].

Temat wzbudzał jednak szereg kontrowersji. Publikowano prace, które nie dostarczały mocnych dowodów dla podtrzymania tezy o związku odkładania żelaza w wątrobie z histologicznymi wykładnikami NAFLD czy NASH, nie potwierdzały korelacji nasilenia gromadzenia żelaza w wątrobie z ciężkością uszkodzenia narządu, bądź wskazywały nawet na tendencję do hipoferremii w stłuszczeniowym zapaleniu wątroby [14].

ZNACZENIE FLEBOTOMII W NAFLD

Obserwacyjne badania kliniczne oceniające wpływ interwencji, która zmniejsza zasoby żelaza drogą upustów krwi, na aktywność aminotransferaz czy nasilenie stłuszczenia wątroby nie rozstrzygnęły wątpliwości. W prospektywnym badaniu z randomizacją przeprowadzonym w grupie 33 chorych z NAFLD poddanych krwiopustom, w porównaniu do 41 osób z grupy kontrolnej, autorzy nie udowodnili, by flebotomie przyniosły korzyść w odniesieniu do nasilenia stłuszczenia wątroby ocenianego w badaniach obrazowych, uszkodzenia wątroby ocenianego w badaniach biochemicznych, insulinooporności czy natężenia peroksydacji. Nie poprawiły też jakości życia pacjentów. Kwalifikacja do tego badania klinicznego była jednak dyskusyjna w kontekście rzeczywistego stanu zasobów żelaza w grupie 33 osób z NAFLD, gdyż opierała się jedynie na stwierdzeniu podwyższonego stężenia ferrytyny [15].

Z kolei w badaniu włoskich autorów, w którym do analizy włączono 38 osób z rozpoznaniem NAFLD, w niewielkiej grupie liczącej 21 chorych krwiopusty były dobrze tolerowane i prowadziły do poprawy klinicznej w zakresie aktywności aminotransferaz i stłuszczenia wątroby ocenianego w badaniu histologicznym. Nie zaobserwowano tego u 17 chorych, którzy nie korzystali z tej terapii. Wszyscy pacjenci rekrutowani do tego badania charakteryzowali się hiperferrytynemią i dodatnim wynikiem barwienia na obecność złogów żelaza w biopsatach wątroby. Jednocześnie kryterium wykluczenia stanowiło m.in. rozpoznanie HFE-hemochromatozy oraz znacznie nasilone gromadzenie żelaza w tkance wątroby [16].

W próbach przeprowadzenia badań z randomizacją oceniających wartość terapeutyczną i bezpieczeństwo flebotomii w NAFLD główne ograniczenie stanowiła mała liczebność grup badanych wynikająca z trudności rekrutacji (w tym zasadności przeprowadzenia kontrolnej biopsji wątroby), co utrudniało interpretację wyników i uniemożliwiło ich wykorzystanie w praktyce klinicznej.

HIPERFERRYTYNEMIA

W kolejnych badaniach skupiono się na wykorzystaniu wyników oznaczeń biochemicznych określających „status żelazowy” u pacjentów z metaboliczną, stłuszczeniową chorobą wątroby. Wyniki, które ana-

lizowano, pochodziły z dostępnych baz danych i publikacji, i odnosiły się do populacyjnych badań wariantów genów powiązanych z regulacją gospodarki żelazem. Potwierdzono związek podwyższonych stężeń ferrytyny, żelaza i wysycenia transferyny z rozpoznaną NAFLD w populacji Europejczyków, sugerując jednocześnie możliwy, choć niewielki modulujący wpływ NAFLD na te parametry biochemiczne [17]. Z kolei w badaniu wykorzystującym dane (dane z lat 2017–2020, liczba uczestników 5892) z amerykańskiego projektu National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES), wyższe stężenia ferrytyny a niższe żelaza w surowicy i wysycenia transferyny były powiązane z rozpoznaniem MAFLD i występowaniem włóknienia wątroby [18].

W metaanalizie opublikowanej w 2024 roku, obejmującej 31 badań zawierających dane 5631 osób (2929 z histologicznie potwierdzoną NAFLD vs. 2702 w grupie kontrolnej) wykazano wyższe stężenia ferrytyny w surowicy pacjentów z NAFLD (NAFL lub NASH) w porównaniu do grupy kontrolnej, a także wyższe stężenia ferrytyny u pacjentów z NASH w porównaniu do pacjentów z NAFL. Autorzy sugerowali związek nasilenia hiperferrytynemii z ciężkością stłuszczeniowej choroby wątroby [19].

Hiperferrytynemia stanowi więc historycznie i aktualnie stały punkt odniesienia w grupie chorych z NAFLD/MAFLD. Dostrzeżono potrzebę uściślenia nazewnictwa i klasyfikacji patologii – także w kontekście propozycji terapeutycznych – i zaproponowano definicję metabolicznej hiperferrytynemii (*metabolic hyperferritinaemia* – MHF), gdy podwyższonemu stężeniu ferrytyny towarzyszą elementy zespołu metabolicznego. Tak zdefiniowana jednostka obejmuje stany od łagodnych zaburzeń biochemicznych, nieprawidłowych parametrów gospodarki żelazem mierzonych w surowicy, do zespołu objawów związanych z różnie nasilonym, postępującym gromadzeniem żelaza w tkankach i uszkodzeniem narządowym.

W 2023 roku opublikowano konsensus dotyczący definicji i klasyfikacji hiperferrytynemii metabolicznej, a jego podstawowe założenia podsumowano w dalszej części artykułu [20].

W praktyce klinicznej ferrytyna pełni rolę biomarkera białkowego, zarówno dla magazynowanego w organizmie żelaza jak i stanu zapalnego. Zwiększone jej stężenie w surowicy nie jest rzadkim objawem, częstość hiperferrytynemii szacowana jest na 5,9–19,0% u pozornie zdrowych osób, w zależności od pochodzenia etnicznego [20]. U chorych z rozpoznaniem

hemochromatozy pomiary stężeń ferrytyny służą do oceny skuteczności leczenia. Natomiast hiperferrytynemia stwierdzana u chorych z zaburzeniami metabolicznymi (cukrzycą typu 2, otyłością, dyslipidemią, hiperinsulinemią), nadciśnieniem tętniczym może nie tylko korelować z natężeniem gromadzenia żelaza, ale także istotnie odzwierciedlać stan przewlekłego zapalenia. W tej sytuacji na odkładanie żelaza w komórkach wpływają funkcjonalność osi hepcydyna–ferroportyna – u części chorych potencjalnie modyfikowana przez czynniki genetyczne – i ekspresja hepcydyny, którą regulują przeciwstawnie reakcja zapalna i stężenie żelaza [21].

HIPERFERRYTYNEMIA METABOLICZNA – PRAWDOPODOBNY PATOMECHANIZM

Rozwój zmian tłuszczeniowych w wątrobie jest powiązany z insulinopornością i prawdopodobnie przez nią inicjowany. Odpowiada ona za zwiększone uwalnianie z adipocytów wolnych kwasów tłuszczowych, ich zwiększony napływ do wątroby i nasilenie wewnątrzwątrobowej lipogenezy [22]. Rozwijająca się lipotoksyczność i zwiększenie aktywności cytokin prozapalnych mogą stymulować syntezę ferrytyny. Jednocześnie u osób szczególnie genetycznie predysponowanych duża podaż żelaza w diecie prowadzi do wzrostu puli krążącego żelaza. Sugeruje się też, że może to wpływać na zmniejszenie aktywności hepcydyny, co niekorzystnie nasila wchłanianie żelaza z przewodu pokarmowego i zwiększa wychwyt żelaza przez hepatocyty, sprzyjając jego odkładaniu się w tkankach. Nadmiar kwasów tłuszczowych także wiąże się ze zmniejszoną zdolnością hepcydyny do ograniczania wchłaniania żelaza w jelitach, przy jednoczesnym zwiększeniu wychwytu żelaza w wątrobie.

Obniżenie w reakcji zapalnej aktywności ferroportyny, eksportera żelaza z komórek, sprzyja odkładaniu żelaza w hepatocytach, komórkach Kupfera i komórkach gwiaździstych. To z kolei skutkuje uszkodzeniem komórek, uruchamia ferroptozę – programowaną śmierć komórki zależną od reaktywnych form tlenu w efekcie zwiększonego metabolizmu żelaza i zwiększonego natężenia peroksydacji lipidów. W dalszej kolejności utrwała się zapalenie i rozwija fibroogeneza [23–25].

Zwraca się uwagę, że na rozwój MHF, a następnie DIOS, mogą mieć wpływ genetyczne predyspozycje – niezależnie od współistnienia i nasilenia insu-

linooporności i stłuszczenia wątroby. Do czynników modyfikujących zalicza się: płeć męską, spożycie alkoholu, niedobór miedzi w wątrobie. A wśród czynników genetycznych wymienia się m.in. warianty genu HFE (z wykluczeniem C82Y/C82Y i H63D/WT), warianty genu kodującego matriptazę stanowiącą element szlaku sygnałowego odpowiedzialnego za aktywność hemojuweliny i ekspresję hepcydyny oraz determinanty genetyczne związane z aktywnością ceruloplazminy, rozwojem β -talasemii, niedoborem α -1-antytrypsyny.

DEFINICJA MHF/DIOS I PROPONOWANA NOWA KLASYFIKACJA

Autorzy konsensusu z 2023 roku dotyczącego MHF definiują tę chorobę jako hiperferrytynemię związaną z dysfunkcją metaboliczną. U osób z MHF zapasy żelaza w organizmie wahają się od stanu prawidłowego, adekwatnego do zapotrzebowania, do umiarkowanego przeciążenia żelazem, zwykle poniżej poziomu obserwowanego w hemochromatozie. Ferrytynę wskazano jako najdokładniejszy, ogólnodostępny parametr służący do nieinwazyjnej oceny zmian w gospodarce żelazowej związanej z MHF [20]. Na podstawie jej stężenia wyróżniono 3 stopnie zaawansowania hiperferrytynemii metabolicznej [1–3,20]. Proponuje się, by termin DIOS był zarezerwowany dla osób z wykładnikami ciężkiego nadmiernego gromadzenia żelaza w surowicy i tkance wątroby – jest to stadium 3 MHF. Sugerowana jest, w miarę możliwości, ocena stężenia ferrytyny i tym samym zakwalifikowanie chorych do jednego z trzech poziomów zaawansowania MHF po 3-miesięcznym okresie zmiany stylu życia (dieta, regularna aktywność fizyczna, modyfikacja farmakoterapii itd.). Jako kryteria rozpoznania zaproponowano kryteria odpowiadające definicji MAFLD, z następującymi dodatkowymi modyfikacjami:

- stwierdzenie obecności stłuszczenia wątroby,
- wykluczenie osób z biochemicznymi cechami jawnego stanu zapalnego oraz spożywających znaczne ilości alkoholu.

Przez wiele lat biopsja wątroby odgrywała kluczową rolę w rozpoznaniu nieprawidłowego gromadzenia żelaza u pacjentów z klinicznie istotnym przeciążeniem żelazem. Istotną wadą pozostaje jednak inwazyjność procedury i wiążące się z tym ryzyko powikłań. Postęp w technikach obrazowania umożliwia obecnie dokładną, nieinwazyjną ocenę stężenia żelaza w tkankach przy wykorzystaniu MRI. Dzięki temu

TABELA 1. Klasyfikacja stopni zaawansowania MHF (zmodyfikowano na podstawie [20])

Parametr	Prawidłowy metabolizm żelaza	MHF – stopień 1	MHF – stopień 2	MHF – stopień 3 DIOS
Ferrytyna (ng/ml)	50–GGN	GGN–550	550–1000	>1000
Gromadzenie żelaza w wątrobie ($R2^*s^{-1}$)	<70	<70	70–140	>140
Gromadzenie żelaza całkowite	W normie	W normie	Zwiększone	Znacznie zwiększone
Uszkodzenie narządów wtórnie do gromadzenia żelaza	Nieobecne	Zazwyczaj nieobecne	Rzadko	Obecne
GGN – górna granica zakresu wartości referencyjnych				

można z wysoką dokładnością oszacować stopień gromadzenia żelaza w śledzionie i wątrobie. Ograniczeniem wykorzystania tej metody może być jej wysoki koszt oraz mała dostępność.

W trakcie klasyfikowania pacjentów do jednego ze stopni choroby, ocena tkankowego gromadzenia żelaza ma pierwszorzędne znaczenie względem oceny stężenia ferrytyny w surowicy. Autorzy konsensusu wyróżnili 3 poziomy zaawansowania MHF m.in. na podstawie wartości współczynnika $R2^*$, jednak sama zależność stężenia ferrytyny i wartości współczynnika $R2^*$ nie jest jednoznacznie potwierdzona. W przypadku braku możliwości określenia współczynnika $R2^*$ dopuszczalna jest ocena za pomocą metody refleksometrii T2 lub R2. Natomiast jeśli nie można wykorzystać technik MRI, akceptowalny jest bezpośredni pomiar gromadzenia żelaza w badaniu histopatologicznym (tab. 1).

DIOS definiuje się u pacjentów z MHF i zwiększonym gromadzeniem żelaza w wątrobie – ocenianymi na podstawie parametru $R2^* > 140 \text{ l/s}$ za pomocą techniki rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging* – MRI), lub bezpośrednim wykazaniem nadmiernego gromadzenia żelaza w wątrobie w badaniu histopatologicznym.

Kryteria diagnostyczne hiperferrytynemii metabolicznej

- Stężenie ferrytyny w surowicy: u mężczyzn $>300 \text{ ng/ml}$, u kobiet $>200 \text{ ng/ml}$ oraz dodatkowo:
- wykazanie cech stłuszczenia wątroby: w biopsji wątroby, w badaniach obrazowych (MRI, ultrasonografia, tomografia komputerowa), w badaniu elastograficznym lub za pomocą metod nieinwazyjnych (ocena biomarkerów i skal – sugerowane

ograniczenie wykorzystania jedynie w badaniach epidemiologicznych), lub

- cukrzyca typu 2 i/lub otyłość (w populacji europejskiej zdefiniowana jako BMI $>30 \text{ kg/m}^2$), lub
 - co najmniej dwa zaburzenia metaboliczne związane z insulinoopornością:
 - nadwaga (BMI $>25 \text{ kg/m}^2$ w populacji europejskiej) lub zwiększony obwód brzucha (zależne od płci w europejskiej populacji: $>102 \text{ cm}$ – mężczyźni, $>88 \text{ cm}$ – kobiety),
 - podwyższone stężenie triglicerydów ($>150 \text{ mg/dl}$),
 - niskie stężenie HDL cholesterolu ($<45 \text{ mg/dl}$ mężczyźni, $<55 \text{ mg/dl}$ kobiety),
 - zwiększone stężenie glukozy na czczo ($>100 \text{ mg/dl}$),
 - nadciśnienie tętnicze ($>130/85 \text{ mm Hg}$ lub przyjmowanie leków hipotensyjnych),
 - cechy hiperinsulinizmu lub insulinooporności (tab. 2).

Kryteria wykluczające

- Hemochromatoza potwierdzona genetycznie lub dowody na zwiększone gromadzenie żelaza w organizmie z utrzymującym się zwiększonym wysyceniem transferyny ($>50\%$), lub inne zaburzenia genetyczne wpływające na metabolizm żelaza: obejmują one zaburzenia metabolizmu żelaza (takie jak choroba ferroportynowa), anemie z cechami przeładowania żelazem (takie jak talasemie i anemie dyserytropoetyczne) oraz niedokrwistość hemolityczna.
- Wysokie spożycie alkoholu w ciągu ostatnich 6 miesięcy ($>60 \text{ g}$ dziennie – mężczyźni, $>40 \text{ g}$ dziennie – kobiety).
- Niedokrwistość, jeśli nie jest łagodna i nie jest wywołana talasemią i/lub innymi zaburzeniami

TABELA 2. Diagnostyka różnicowa MHF (zmodyfikowano na podstawie [3])

Stany związane z zapaleniem	• Zakażenia, w tym infekcje wirusowe • Posocznica • Tkanka łączna i inne choroby autoimmunologiczne • Schyłkowa niewydolność nerek i dializa
Uzależnienie od alkoholu	• Alkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby • Przewlekłe zaburzenia związane z nadużywaniem alkoholu
Choroby wątroby	Ostre i przewlekłe uszkodzenie wątroby (ostra niewydolność wątroby i zaostrzenie przewlekłej choroby wątroby, ostre i przewlekłe zapalenie wątroby)
Nowotwory	• Choroby limfoproliferacyjne • Niektóre postaci nowotworów litych • Nowotwory rozsiane
Zespoły mielodysplastyczne	• Hiperferrytynemia wynikająca z nieskutecznej erytropoezy, transfuzji czerwonych krwinek i/lub cytokin zapalnych pochodzących z blastów • Niedokrwistość oporna na leczenie z syderoblastami pierścieniowymi
Choroby związane z hemolizą	Niedokrwistość hemolityczna
Rzadsze przyczyny, w tym genetyczne	• Hemochromatoza i inne zaburzenia metabolizmu żelaza (np. choroba ferroportynowa, aceruloplasminemia) • Talasemie • Niedokrwistość dyserytropoetyczna, syderoblastyczna i hemolityczna oraz inne zaburzenia erytrocytów (np. zaburzenia budowy błony erytrocytów i defekty enzymatyczne) • Zaburzenia spichrzania lizosomalnego (np. choroba Gauchera) • Dziedziczna hiperferrytynemia z zaćmą lub bez

struktury hemoglobiny (np. niedokrwistość sierpowatokrwinkowa).

- Przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych lub wcześniejsze długotrwałe transfuzje krwinek czerwonych (np. po poważnym urazie lub krytycznej chorobie), lub niedawna (w ciągu 5 lat) terapia infuzją żelaza.
- Schyłkowa niewydolność nerek lub dializoterapia.
- Inne przyczyny wtórnego przeładowania żelazem.

Ponowna ocena po ustąpieniu odwracalnych przyczyn

- Choroby zapalne (aktywne infekcje, aktywne choroby autoimmunologiczne, stężenie białka C-reaktywnego powyżej górnej granicy normy, zaawansowana choroba nowotworowa, sepsa i niewydolność wielonarządowa).
- Ostre uszkodzenie wątroby (aktywność transaminaz wątrobowych >5-krotność górnej granicy normy).
- Umiarkowane spożycie alkoholu (<60 g dziennie – mężczyźni, <40 g dziennie – kobiety) lub upijanie się w ciągu ostatnich 6 tygodni.
- Źle kontrolowana cukrzyca.
- Doustna suplementacja żelaza, suplementy witaminowe z żelazem, suplementy witaminy C.

POSTĘPOWANIE TERAPEUTYCZNE

Postępowanie kliniczne powinno się koncentrować na zmianie stylu życia chorego, modyfikacji czynników związanych ze zwiększonym ryzykiem kardiometabolicznym – redukcji spożywanych kalorii i zmianie sposobu żywienia, ograniczeniu spożycia alkoholu, zmniejszeniu spożycia fruktozy i soli, wdrożeniu regularnej aktywności fizycznej, a także farmakologicznej kontroli czynników ryzyka sercowo-naczyniowego [20].

U pacjentów z MHF i DIOS autorzy konsensusu proponują rozważyć terapię krwioupustami – w ramach leczenia eksperymentalnego. Aby lepiej ocenić skuteczność terapii, konieczne są dalsze badania prospektywne z licniejszą grupą badanych osób [20].

PODSUMOWANIE

Hiperferrytynemia związana z zaburzeniami metabolicznymi jest ciągle zagadnieniem mało znanym i niedostatecznie przebadanym w wysokiej jakości badaniach klinicznych. W stosunku do pacjentów obciążonych cechami zespołu metabolicznego, pacjenci z towarzyszącym MHF należą do grupy zwiększonego ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2, powikłań

hepatologicznych, zdarzeń sercowo-naczyniowych i rozwoju nowotworów. Przedstawione najważniejsze punkty konsensusu z 2023 roku, pomimo swoich ograniczeń, szczególnie licznych kryteriów włączających i dyskwalifikujących, stanowią mimo wszystko interesującą propozycję do dalszych, prospektywnych badań klinicznych. Są one konieczne, aby ponownie ocenić i zoptymalizować przedstawioną klasyfikację.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Henry L, Paik J, Younossi ZM. Review article: the epidemiologic burden of non-alcoholic fatty liver disease across the world. *Aliment Pharmacol Ther* 2022; 56: 942–956.
- Tomasiewicz K, Flisiak R, Halota W i in. Rekomendacje Grupy Ekspertów Słuszczeniowej Choroby Wątroby Związanej z Zaburzeniami Metabolicznymi (PGE-MAFLD), Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego (PTH) oraz Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych (PTE-iLChZ). *Hepatologia* 2023; 23: 13–29.
- Imeryuz N, Tahan V, Sonsuz A et al. Iron preloading aggravates nutritional steatohepatitis in rats by increasing apoptotic cell death. *J Hepatol* 2007; 47: 851–859.
- Kirsch R, Sijtsma HP, Tlali M et al. Effects of iron overload in a rat nutritional model of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2006; 26: 1258–1267.
- Dongiovanni P, Ruscica M, Rametta R et al. Dietary iron overload induces visceral adipose tissue insulin resistance. *Am J Pathol* 2013; 182: 2254–2263.
- Gabrielsen JS, Gao Y, Simcox JA et al. Adipocyte iron regulates adiponectin and insulin sensitivity. *J Clin Invest* 2012; 122: 3529–3540.
- Green A, Basile R, Rumberger JM. Transferrin and iron induce insulin resistance of glucose transport in adipocytes. *Metabolism* 2006; 55: 1042–1045.
- Dongiovanni P, Fracanzani AL, Fargion S et al. Iron in fatty liver and in the metabolic syndrome: A promising therapeutic target. *J Hepatol* 2011; 55: 920–932.
- Mendler MH, Turlin B, Moirand R et al. Insulin resistance-associated hepatic iron overload. *Gastroenterology* 1999; 117: 1155–1163.
- Riva A, Trombini P, Mariani R et al. Reevaluation of clinical and histological criteria for diagnosis of dysmetabolic iron overload syndrome. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4745–4752.
- Nelson JE, Wilson L, Brunt EM et al. Hepatology. Relationship between the pattern of hepatic iron deposition and histological severity in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2011; 53: 448–457.
- Kowdley KV, Belt P, Wilson LA et al. Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2012; 55: 77–85.
- Buzzetti E, Petta S, Manuguerra R et al. Evaluating the association of serum ferritin and hepatic iron with disease severity in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2019; 39: 1325–1334.
- O'Brien J, Powell LW. Non-alcoholic fatty liver disease: is iron relevant? *Hepatol Int* 2012; 6: 332–341.
- Adams LA, Crawford RH, Stuart K et al. The Impact of Phlebotomy in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Prospective, Randomized, Controlled Trial. *Hepatology* 2015; 61: 1555–1564.
- Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P et al. A randomized trial of iron depletion in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hyperferritinemia. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 3002–3010.
- Liu C, Chen Y, Zhang Z et al. Iron status and NAFLD among European Populations: A bidirectional Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Nutrients* 2022; 14: 5237.
- Yu G, Liu L, Qin T et al. Associations of Serum Iron Status with MAFLD and Liver Fibrosis in the USA: a Nationwide Cross-Section Study. *Biol Trace Elem Res* 2024; 202: 87–98.
- Makri E, Orfanidou M, Makri ES et al. Circulating Ferritin in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Exp Hepatol* 2024; 14:101353.
- Valenti L, Corradini E, Adams LA et al. Consensus Statement on the definition and classification of metabolic hyperferritinemia. *Nat Rev Endocrinol*. 2023; 19: 299–310.
- Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2010; 139: 393–408.
- Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism* 2016; 65: 1038–1048.
- Rametta R, Dongiovanni P, Pelusi S et al. Hepcidin resistance in dysmetabolic iron overload. *Liver Int* 2016; 36: 1540–1548.
- Agoro R, Mura C. Inflammation-induced up-regulation of hepcidin and down-regulation of ferroportin transcription are dependent on macrophage polarization. *Blood Cells Mol Dis* 2016; 61: 16–25.
- Gao H, Jin Z, Bandyopadhyay G et al. Aberrant iron distribution via hepatocyte-stellate cell axis drives liver lipogenesis and fibrosis. *Cell Metab* 2022, 34, 1201–1213.

VARIA

Wpływ aktywacji płytek krwi na regenerację, włóknienie i onkogenezę w wątrobie – aspekty molekularne

Molecular aspects of platelets activation and their influence on liver regeneration, fibrosis and oncogenesis

Aleksandra Hus¹, Magdalena Durlik¹,
Olga Tronina¹, Piotr Małkowski²,
Edyta Karpeta², Aleksandra Popławska-Ferenc²,
Aleksandra Nowaczyńska³, Olga Łęcka-Jankowska³

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

² Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej, Szpital Dzieciątka Jezus, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

³ Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku w Lublinie, SPSK 1

ADRES DO KORESPONDENCJI: lek. med. Aleksandra Hus, e-mail: aleksandra.hus@wum.edu.pl

STRESZCZENIE

Wątroba to organ o zdolnościach autoregeneracyjnych. Komórki wątroby mają unikalną zdolność przechodzenia między fazami komórkowymi – stanem zdefiniowanej funkcjonalności komórek, a podziałem komórkowym. Krótco po uszkodzeniu wątroby hepatocyty, cholangiocyty, komórki śródbłónka czy komórki Kupffera uruchamiają szlaki naprawcze. Proliferacja komórek wątroby zależy od mitogenów kompletnych: hormonu wzrostu hepatocytów (*hepatocyte growth factor* – HGF), receptora czynnika wzrostu śródbłónka (*epidermal growth factor receptor* – EGFR), częściowych, np. czynnika martwicy nowotworów α (*tumor necrosis factor α* – TNF- α), interleukiny 6 (*interleukin 6* – IL-6), serotoniny oraz szlaków, np. β -kateniny, PPAR- γ . Na miejsce uszkodzenia rekrutowane są płytki krwi, które stanowią bogate źródło mitogenów wpływających na wewnątrzkomórkowe zmiany w hepatocytach. Trombocytopenia ma negatywne znaczenie w przypadku gojenia po częściowej hepatektomii oraz zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań narządowych po operacji. Aktywacja receptorów serotoninowych usprawnia perfuzję zatokową i przyspiesza regenerację. Jednak u pacjentów przyjmujących inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny, jej zawartość jest mniejsza, a proces regeneracji osłabiony. Trombocyty mogą również stymulować komórki gwiaździste do przeobrażenia się w fibroblasty produkujące włókna kolagenowe, co w konsekwencji doprowadzić może do postępującego włóknienia wątroby. Aktywacyjny charakter płytek krwi zwiększa ryzyko onkogenezy, w tym rozrostu raka wątrobowokomórkowego oraz rozsiewu przerzutów.

SŁOWA KLUCZOWE: marskość wątroby, ostra niewydolność wątroby, aktywacja płytek, regeneracja wątroby, rak wątrobowokomórkowy

ABSTRACT

The liver is an organ with selfregenerative capabilities. Liver cells have a unique ability to switch between cell cycle phases – a state of defined cell functionality and cell division. Shortly after liver damage, hepatocytes, cholangiocytes, endothelial cells, and Kupffer cells initiate repair pathways. The proliferation of liver cells depends on complete mitogens such as hepatocyte growth factor (HGF), epidermal growth factor receptor (EGFR), partial ones such as tumor necrosis factor (TNF- α), interleukin 6 (IL-6), serotonin, and pathways such as β -catenin, PPAR- γ . Platelets are recruited to the site of damage, serving as a rich source of mitogens that influence intracellular changes in liver cells. Thrombocytopenia has a negative impact on healing after partial hepatectomy and increases the risk of organ complications post-surgery. Activation of serotonin receptors improves sinusoidal perfusion and accelerates regeneration. In patients taking serotonin reuptake inhibitors, the serotonin content in platelets is reduced, resulting in weakened regeneration



following procedures. Platelets can also stimulate stellate cells to transform into fibroblasts producing collagen fibers, potentially leading to worsening liver fibrosis. The activating nature of platelets can also contribute to the growth of hepatocellular carcinoma and metastatic spread.

KEY WORDS: liver cirrhosis, acute liver failure, platelets activation, liver regeneration, hepatocellular carcinoma

WPROWADZENIE

Płytki krwi pełnią o wiele większą rolę niż tylko udział z procesie krzepnięcia. Dzięki licznym właściwościom, receptorom błonowym czy zawartości ziarnistości uczestniczą w rozmaitych procesach, w tym: powstawaniu zakrzepicy, miażdżycy, stanu zapalnego czy w rozsiewie przerzutów nowotworu. Biologicznie, u organizmów mniej zaawansowanych niż człowiek, trombocyty wywodzą się z tej samej komórki co leukocyty, co może stanowić ewolucyjne wyjaśnienie ich roli w stanach zapalnych. Regeneracja wątroby to złożone zjawisko. Procesy odkryte na modelach zwierzęcych dowiodły, że regeneracja obejmuje wszystkie komórki wątroby. Prolifercja rozpoczyna się niedługo po urazie. Spektakularnie – zróżnicowane komórki są zdolne do zmian fazy cyklu komórkowego, przez co stają się aktywne mitotycznie.

Molekularnie, zmiana z fazy S do G1 zachodzi dzięki wieloetapowemu wpływowi cyklin. Prolifercja zależy od kompletnych i wspomagających mitogenów oraz złożonych szlaków sygnałowych. Kompletnie mitogeny to hormon wzrostu hepatocytów (*hepatocyte growth factor* – HGF) i receptor czynnika wzrostu śródbłonka (*epidermal growth factor receptor* – EGFR). Mitogeny wspomagające reprezentowane są przez czynnik martwicy nowotworów α (*tumor necrosis factor* α – TNF- α), interleukinę 6 (*interleukin 6* – IL-6), noradrenalinę i receptor α -1, czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego i jego receptor (*vascular endothelial growth factor* – VEGF, *vascular endothelial growth factor's receptor* – VEGFR), kwasy żółciowe, serotoninę, leptyny, insulinę, PPAR- γ , hormon wzrostu (*growth hormone* – GH). Szlaki sygnałowe obejmują β -kateninę i domenę wewnątrzkomórkową Notch (*notch intracellular domain* – NICD).

Hormon wzrostu hepatocytów jest elementem zewnątrzkomórkowej macierzy wątrobowej i prowadzi do aktywacji receptora MET na hepatocytach i innych komórkach. EGFR jest aktywowany przez wspomagające mitogeny. Udowodniono, że żaden pojedynczy szlak sygnałowy nie może wywołać regeneracji wątroby, proces wymaga koordynacji wielu z nich. Wątroba i płytki krwi pozostają w licznych wzajemnych

zależnościach. Produkcja płytek krwi zależy od prawidłowego funkcjonowania wątroby, ale wątroba również odnosi korzyść z aktywności płytek. Te komórki krwi są bogatym źródłem mitogenów, a ich struktura, np. liczne białka błonowe, umożliwia komunikację komórkową. Płytki uczestniczą we wszystkich procesach związanych ze stanami zapalnymi wątroby, takimi jak: urazy i regeneracja wątroby, marskość wątroby, rozwój nowotworów i powstanie przerzutów w wątrobie, np. raka wątrobowkomórkowego (*hepatocellular carcinoma* – HCC).

WPLYW TROMBOCYTOPENII NA REGENERACJĘ W OKRESIE POOPERACYJNYM PO CZĘŚCIOWEJ HEPATEKTOMII

Istnieje wiele badań na temat wpływu płytek krwi na wątrobę. Potwierdzono, że liczba płytek koreluje ze śmiertelnością i powikłaniami po resekcji wątroby u chorych na HCC. W badaniu porównano 567 osób wymagających częściowej hepatektomii z powodu HCC z takimi, u których liczba płytek była $\geq 100 \times 10^9/l$. U pacjentów z niską pooperacyjną liczbą płytek ($< 100 \times 10^9/l$) stwierdzono więcej powikłań stopnia III–V (20,5% vs. 12,4%, $p = 0,016$), wyższe wskaźniki niewydolności wątroby po operacji (6,8% vs. 2,6%, $p = 0,02$), wyższe wskaźniki niewydolności wątroby w późniejszym okresie (31,5% vs. 21,2%, $p < 0,001$), a śmiertelność wynosiła odpowiednio 6,8% vs. 0,5%, $p < 0,001$ [1]. W badaniu przeprowadzonym na 316 644 pacjentach po operacjach niekardiologicznych wykazano pozytywną korelację pomiędzy liczbą płytek a gojeniem pooperacyjnym.

Wyniki analiz wieloczynnikowych potwierdziły, że łagodna trombocytopenia (skorygowany iloraz szans [*adjusted odds ratio* – AOR]: 1,31; 95% przedział ufności [*confidence interval* – CI]: 1,11–1,56) i trombocytopenia umiarkowana do ciężkiej (AOR: 1,93; 95% CI: 1,430–2,61) były związane ze zwiększonym ryzykiem śmiertelności w ciągu 30 dni, podczas gdy trombocytoza nie miała takiego wpływu (AOR: 0,94; 95% CI: 0,72–1,22) [2]. W rzeczywistości ustalona liczba płytek wymagana do przeprowadzenia za-

biegu inwazyjnego jest znacznie mniejsza niż liczba płytek krążących we krwi. W ostatnim badaniu autorzy nie zwrócili uwagi na związek między krwawieniem a śmiertelnością pacjentów, ale podkreślili zwiększoną częstość występowania sepsy, powikłań nerkowych, niekorzystnych wyników oddechowych po operacji u chorych z trombocytopenią. Struktura i zawartość wewnątrzkomórkowych pęcherzyków to czynniki, które umożliwiły płytkom uczestnictwo w procesach regeneracyjnych.

AKTYWNOŚĆ PŁYTEK KRWI W OSTREJ NIEWYDOLNOŚCI WĄTROBY SPOWODOWANA INTERAKCJĄ Z NIEMIĄSZOWYMI KOMÓRKAMI WĄTROBY

Ostra niewydolność wątroby (*acute hepatic failure* – AHF) to proces, w którym duża część hepatocytów ulega zniszczeniu. Płytki odgrywają dwubiegunową rolę, wspierając zarówno procesy naprawcze, jak i włóknienie wątroby. W AHF dochodzi do uwolnienia cytokin zapalnych oraz uszkodzenia śródbłonka, a oba zjawiska aktywują płytki krwi [3]. Ponadto płytki przyciągają do wątroby komórki zapalne, takie jak leukocyty i limfocyty, i oddziałują bezpośrednio z komórkami niemiąszowymi (*nonparenchymal cells* – NPC) – komórkami śródbłonka wątrobowego (*liver sinusoidal endothelial cells* – LSEC) i makrofagami wątrobowymi (komórkami Kupffera). LSEC mają charakterystyczny fenotyp, oznaczony przez zmniejszoną ekspresję p-selektyny i niższe poziomy czynnika von Willebranda (vWF). To sprawia, że wątroba jest odpowiednim środowiskiem dla interakcji płytek z komórkami śródbłonka [4]. Funkcją NPC jest przywracanie struktury wątroby i ochrona komórek miazszowych, ponieważ LSEC tworzą cienką warstwę śródbłonka pomiędzy komórkami wątroby a krwią. Dzięki strukturalnym porowatym pod śródbłonkiem odgrywają one ważną rolę w utrzymaniu funkcji wątroby – dostarczają składniki odżywcze i umożliwiają różnym cząsteczkom przechodzenie z krwi i do krwi w naczyniach krwionośnych wątroby. Wydzielają także liczne cytokiny, takie jak IL-6, HGF, IL-1 i interferony, wpływające na regenerację wątroby. W warunkach eksperymentalnych podwyższone wydzielanie IL-6 po hepatektomii u gryzoni stymuluje fosforylację STAT3 w hepatocytach [5], zwiększając tym samym syntezę białek ostrej fazy, niezbędnych do przywrócenia homeostazy. Ponadto bezpośredni kontakt płytek z komórkami śródbłonka wątroby stymuluje proliferację LSEC i przyspiesza syntezę DNA w hepatocytach, ini-

jując wydzielanie IL-6, potencjalnie poprzez sfingozynę 1-fosforan (S1P) – wybitnie bioaktywny lizofosfolipid uwalniany z płytek. S1P działa jako regulator różnych procesów komórkowych, w tym migracji, proliferacji i przebudowy cytoszkieletu oraz indukuje aktywację STAT3 poprzez wspomaganie wydzielania IL-6. Aktywowane płytki uwalniają znaczne ilości S1P, które działają na komórki śródbłonka podczas interakcji płytki krwi–śródbłonek. Wpływają tym samym na takie procesy jak zakrzepica, angiogeneza czy miażdżyca [6].

Innym ważnym typem komórek wśród NPC są komórki Kupffera – reprezentujące makrofagi wątroby, które odpowiadają za zwalczanie bakterii jelitowych, pozostałości mikrobiologicznych i endotoksyn [7]. Komórki Kupffera są bogatym źródłem IL-6 i TNF- α , TGF- β 1, TGF- γ , wszystkie te cytokiny biorą udział w regeneracji wątroby. Co więcej, aktywowane hepatocyty w uszkodzeniu tkankowym uwalniają czynnik stymulujący kolonie granulocytów-makrofagów (GM-CSF), który działa mitogenicznie na komórki Kupffera CD68+ [8,9]. Powoduje to samonapędzający się proces regeneracyjny wątroby.

Po uszkodzeniu wątroby NPC pełnią funkcję komórek macierzystych dla regeneracji, powodując wydzielanie bardziej promitogenicznych cytokin, które oddziałują na hepatocyty. Komórki progenitorowe niemiazszowych komórek wątroby znajdujące się w szpiku, np. mononuklearne komórki CD11b+, są z niego rekrutowane przez wątrobowy czynnik wzrostu naczyniowego śródbłonka. W wątrobie obie kolonie tworzą złożoną grupę komórek Kupffera [10,11].

W badaniach, w których celowo zmniejszono liczbę makrofagów, tempo regeneracji wątroby było mniejsze lub nawet ulegała ona zatrzymaniu. Kiedy dochodzi do uszkodzenia wątroby, płytki krwi są szybko rekrutowane do przestrzeni Dissego i oddziałują ze śródbłonkiem. Niestety, wnioski z badań nad interakcją płytek i komórek Kupffera są mniej optymistyczne, ponieważ wskazują, że polega ona na pogłębianiu uszkodzenia wątroby z powodu powstawania wewnątrzwątrobowych mikrozakrzepów i niewydolności mikrokrążenia. Potwierdzili to w badaniach Levi i van der Poll oraz Iba i Levy, którzy wskazali, że zjawiska te są związane z zaburzonym balansem pomiędzy poziomami czynnika von Willebranda (vWF) i metaloproteiny ADAMTS13 [12,13]. Ponadto, po wystąpieniu niedokrwienia/reperfuzji w wątrobie, komórki Kupffera i leukocyty nasilają apoptozę komórek śródbłonka [14]. W eksperymentach na szczurach usunięcie komórek Kupffera spowodowało zmniejszenie liczby związanych

płytek, co z kolei miało wpływ na zmniejszenie uszkodzeń śródbłonka wątroby. Jest to zgodne z innymi badaniami wskazującymi, że przyleganie płytek krwi do komórek Kupffera w początkowej fazie niedokrwienia/reperfuzji ułatwia apoptozę hepatocytów [15].

SEROTONINA JAKO WAŻNA CZĘŚĆ REGENERACJI WĄTROBY PO URAZIE

Serotonina, znana ze swoich silnych właściwości mitogennych, odgrywa rolę w modyfikacji przemiany tkankowej. W cytozolu płytek krwi znajdują się trzy różne typy ziarnistości, z których każda zawiera konkretne mieszanki rozpuszczalnych czynników. Po stymulacji ziarnistości, zawierające m.in. serotoninę, są wydzielane w miejscach uszkodzeń tkanek jako składnik odpowiedzi hemostatycznej [16]. Serotonina pochodząca z płytek krwi wyzwała regenerację wątroby po częściowej hepatektomii – jak wykazano w różnych eksperymentach na modelach szczurzych. Receptorywa odpowiedź na serotoninę stabilizuje mikrokązenie wątroby i łagodzi niewydolność przeszczepu wątroby o małej objętości. Podobnie, agoniści receptorów serotoniny poprawiają perfuzję zatok wątrobowych i przywracają zaburzoną regenerację wątroby u starszych myszy poprzez ścieżkę zależną od VEGF.

W badaniu klinicznym oceniającym regenerację wątroby po oddaniu fragmentu wątroby u zdrowych dawców, okazało się, że zmniejszona liczba płytek krwi i poziomy serotoniny w surowicy miały negatywny wpływ na regenerację narządu. Wątroba u dawcy odrastała jako mniejsza pod względem objętości i wielkości, jeśli ten dawca miał obniżony poziom serotoniny we krwi.

Ponadto, znaczenie serotoniny dla regeneracji wątroby można określić klinicznie u pacjentów otrzymujących SSRI/SNRI. Leki te zmniejszają stężenie serotoniny w ziarnistościach płytek krwi. W warunkach fizjologicznych serotonina jest pobierana z krwi przez kanały transportujące serotoninę (*serotonin transporter* – SERT), gdzie przechowywana jest w gęstych ziarnistościach w płytkach krwi, ale działanie leków skupia się na pozostawieniu serotoniny w synapsie, aby nie została wchłonięta przez komórkę [17]. W badaniu Starlingera i innych, stężenia serotoniny w płytkach krwi u pacjentów otrzymujących SSRI/SNRI były skorelowane z niepożądanymi zdarzeniami okołozabiegowymi po częściowej hepatektomii. Wyniki pokazały, że poziomy serotoniny były znacząco obniżone

u pacjentów otrzymujących SSRI/SNRI. U leczonych w ten sposób wskaźniki zachorowalności były wyższe, w tym ciężkiej zachorowalności i dysfunkcji wątroby (*liver disfunction* – LD) wymagającej interwencji [18].

INDUKCJA PROLIFERACJI HEPATOCYTÓW WYWOŁANA PRZEZ INTERAKCJĘ PŁYTEK KRWI Z HEPATOCYTAMI

Płytki krwi są również zdolne do wywoływania regeneracji wątroby poprzez bezpośrednią interakcję z hepatocytami. Eksperymenty na zwierzętach wykazały, że po częściowej hepatektomii płytki gromadzą się i przylegają do śródbłonka w przestrzeniach zatokowych, a następnie migrują do przestrzeni Dissego, gdzie bezpośrednio aktywują proliferację hepatocytów. W warunkach prawidłowych fenestracje między komórkami śródbłonka są zbyt wąskie, aby płytki krwi się przez nie przedostały, jednak uraz powoduje ich powiększenie, dzięki czemu płytki mogą się natychmiast kontaktować z hepatocytami. Ziarnistości α i gęste płytki krwi zawierają czynniki wzrostu, takie jak PDGF, VEGF, IGF i cytokiny [19,20]. Po aktywacji płytek, ładunek zostaje uwolniony i oddziałuje na znajdujące się w pobliżu komórki. Hepatocyty prezentują mitogenną odpowiedź na te czynniki wzrostu. Obejmuje to szlak Akta, który jest znany jako szlak sygnalizacji przeżycia, oraz szlak ERK1/2 – odpowiedzialny za wzrost i różnicowanie hepatocytów [21,22]. Ponadto badania *in vitro* pokazują, że hepatocyty są zdolne do internalizacji płytek krwi, co prowadzi do transferu RNA płytek i stymulacji proliferacji hepatocytów. Znajdujące się wewnątrz hepatocytów enzymy degradujące RNA, częściowo blokują stymulujący wpływ płytek na proliferację hepatocytów [23].

ZNACZENIE PŁYTEK KRWI W PRZEWLEKŁYM USZKODZENIU WĄTROBY I MARSKOŚCI

Badania kliniczne potwierdzają, że zarówno transfuzja płytek krwi jak i terapia przeciwpłytkowa jest skuteczną metodą poprawy funkcji wątroby i zmniejszania zwłóknienia wątroby u osób z przewlekłym uszkodzeniem tego narządu. Obserwacje te sugerują, że płytki mogą odgrywać przeciwstawne role, biorąc udział zarówno w regeneracji wątroby jak i włóknieniu. Włóknienie wątroby jest inicjowane przez komórki gwiaździste wątroby (*hepatic stellate cells* – HSC),

które w warunkach fizjologicznych gromadzą witaminę A, a w przypadku uszkodzenia wątroby ulegają różnicowaniu w komórki proliferujące i kurczliwe podobne do miofibroblastów, wytwarzające macierz zewnątrzkomórkową, taką jak kolagen I i kolagen II. Jest to istotne zjawisko we włóknieniu wątroby. Zawarte w płytkach krwi S1P i PDGF- β , są potężnymi mitogenami indukującymi proliferację komórek HSC u szczurów.

Jednak inne badania wskazują, że płytki mogą się przyczyniać do ograniczenia lub tłumienia aktywacji komórek gwiaździstych wątroby poprzez szlak cAMP, wywołany bezpośrednim kontaktem z ziarnistościami przylepnych płytek bogatych w kinazy adenylanowe (*adenosine triphosphate* – ATP) [24]. Obserwowano spadek produkcji kolagenu I, zwiększoną koncentrację metalopeptydazy 1 oraz aktywację szlaku sygnalizacji cAMP – wskaźnika komórek HSC w stanie spoczynkowym. Ponadto, ziarnistości płytek krwi w modelach gryzoni zawierają znaczne ilości HGF, co potencjalnie może się przyczynić do hamowania aktywacji komórek HSC.

WPŁYW PŁYTEK KRWI NA ROZWÓJ RAKA WĄTROBOWOKOMÓRKOWEGO

Płytki krwi promują proliferację, inwazję oraz oporność na chemioterapię komórek HCC poprzez uwalnianie cytokin (serotoniny, HGF, VEGF-A, TGF- β , IGF-1, TNF- α , EGF i IL-6) oraz przyleganie do komórek nowotworowych, co pozwala im uniknąć wykrycia przez układ odpornościowy. Ich zaangażowanie sięga poza bezpośredni wpływ na komórki nowotworowe, ponieważ wpływają również na różne komórki w tkance pozamiąższowej wątroby i tworzą środowisko, które sprzyja wzrostowi, inwazji i przerzutom nowotworowym. Płytki uwalniają czynniki (głównie TGF- β , PDGF- β , serotoninę i CXCL4), które aktywują komórki gwiaździste. W efekcie przekształcają je w miofibroblasty produkujące macierz pozakomórkową (*extracellular matrix* – ECM), wspierające wzrost nowotworu i ułatwiające powstanie przerzutów. Poprzez wydzielanie czynników proangiogennych (VEGF-A i FGF) oraz oddziaływanie z komórkami śródbłonna za pośrednictwem CD40L i P-selektyny, płytki przyczyniają się do uruchomienia przełącznika angiogennego, który zwiększa ukrwienie guza i ułatwia inwazję naczyń. Płytki odgrywają także istotną rolę w zmianie populacji komórek układu odpornościowego w wątrobie, ponie-

waż uwalnianie mikrocząsteczek zawierających serotoninę, CXCL4, TGF- β i PDGF- β sprzyja przesunięciu się od makrofagów przeciwnowotworowych do makrofagów pronowotworowych, które są silnymi czynnikami sprawczymi karcynogenezy.

PODSUMOWANIE

Płytki krwi są ważnym elementem morfotycznym dla wątroby. W przypadku jej uszkodzenia są bogatym źródłem rozmaitych sygnalizatorów proliferacji. Zawartości gęstości wewnątrzkomórkowych w płytkach wpływają na regenerację wątroby. Trombocytopenia doprowadza do częstszych powikłań pooperacyjnych. Dyskusyjne jest stosowanie terapii przetaczania preparatów płytkowych, lecz wyniki badań z udziałem małych grup chorych wskazują na pozytywną korelację pomiędzy zwiększeniem dostępności płytek a lepszym zdrowieniem pacjentów. Z drugiej strony, poprzez liczne interakcje z różnymi komórkami wątroby, płytki krwi mogą także wspierać procesy włóknienia wątroby i doprowadzać do jej marskości. Komórki te uważa się za czynnik promujący proliferację i inwazję komórek HCC. Potwierdzono, że terapia przeciwpłytkowa zmniejsza uszkodzenie wątroby i poprawia wyniki leczenia u chorych na z HCC. Dalsze badania dotyczące interakcji pomiędzy płytkami krwi a wątrobą są konieczne, aby oszacować odpowiedni czas, w którym przemiany płytkowe mają znaczenie dla przebiegu choroby wątroby.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorki nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO

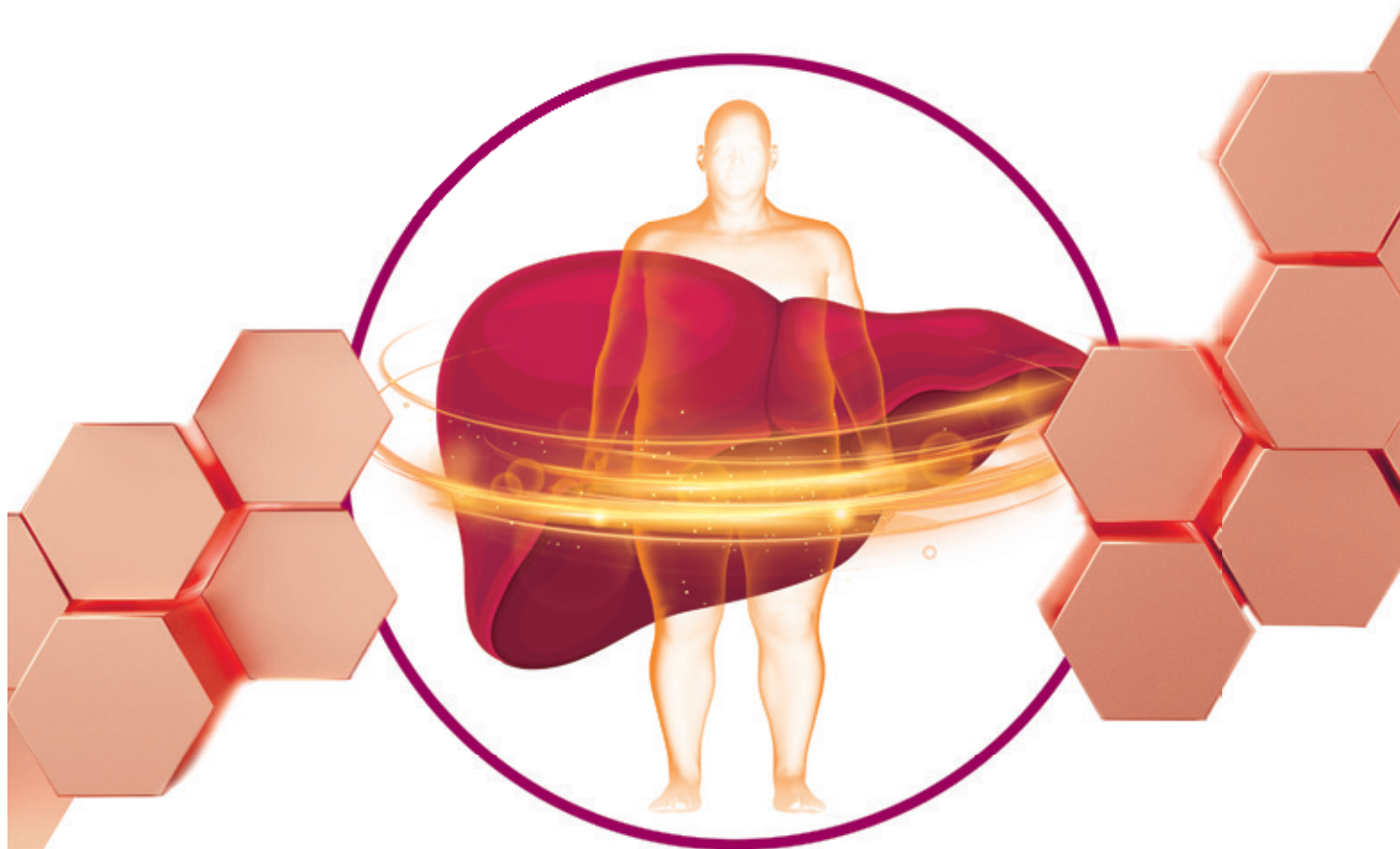
1. Wang HQ, Yang J, Yang JY et al. Low immediate postoperative platelet count is associated with hepatic insufficiency after hepatectomy. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 11871-11877.
2. Glance LG, Blumberg N, Eaton MP et al. Preoperative Thrombocytopenia and Postoperative Outcomes after Noncardiac Surgery. *Anesthesiology* 2014; 120: 62-75.
3. Maiwall R, Bajpai M, Singh A et al. Standard-volume plasma exchange improves outcomes in patients with acute liver failure: a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; 20: e831-e854.
4. Lalor, PF, Herbert J; Bicknell R et al. Hepatic Sinusoidal Endothelium Avidly Binds Platelets in an Integrin-Dependent

- Manner, Leading to Platelet and Endothelial Activation and Leukocyte Recruitment. *Am. J. Physiol.-Gastrointest. Liver Physiol* 2013; 304: G469-478.
5. Braet F, Wisse E. Structural and functional aspects of liver sinusoidal endothelial cell fenestrae: a review. *Comp Hepatol* 2002; 1: 1.
6. Kawasaki T, Murata S, Takahashi K et al. Activation of human liver sinusoidal endothelial cell by human platelets induces hepatocyte proliferation. *J Hepatol* 2010; 53: 648-654.
7. Yatomi Y, Ohmori T, Rile G et al. Sphingosine 1-phosphate as a major bioactive lysophospholipid that is released from platelets and interacts with endothelial cells. *Blood* 2000; 96: 3431-3438.
8. Meijer C, Wiezer MJ, Diehl AM et al. Kupffer cell depletion by CI2MDP-liposomes alters hepatic cytokine expression and delays liver regeneration after partial hepatectomy. *Liver* 2000; 20: 66-77.
9. Ikarashi M, Nakashima H, Kinoshita M et al. Distinct development and functions of resident and recruited liver Kupffer cells/macrophages. *J Leukoc Biol* 2013; 94: 1325-1336.
10. Fujii H, Hirose T, Oe S et al. Contribution of bone marrow cells to liver regeneration after partial hepatectomy in mice. *J Hepatol* 2002; 36: 653-659.
11. DeLeve LD, Wang X, Wang L. VEGF-sdf1 recruitment of CXCR7+ bone marrow progenitors of liver sinusoidal endothelial cells promotes rat liver regeneration. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2016; 310: G739-746.
12. Levi M, van der Poll T. Inflammation and coagulation. *Crit Care Med* 2010; 38: S26-34.
13. Iba T, Levy JH. Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis. *J Thromb Haemost* 2018; 16: 231-241.
14. Sindram D, Porte RJ, Hoffman MR et al. Synergism between platelets and leukocytes in inducing endothelial cell apoptosis in the cold ischemic rat liver: a Kupffer cell-mediated injury. *FASEB J* 2001; 15: 1230-1232.
15. Tamura T, Kondo T, Pak S et al. Interaction between Kupffer cells and platelets in the early period of hepatic ischemia-reperfusion injury--an in vivo study. *J Surg Res* 2012; 178: 443-451.
16. George JN. Platelets. *Lancet* 2000; 355(9214): 1531-1539.
17. Imamdin A, van der Vorst EPC. Exploring the Role of Serotonin as an Immune Modulatory Component in Cardiovascular Diseases. *Int J Mol Sci* 2023; 24: 1549.
18. Starlinger P, Pereyra D, Hackl H et al. Consequences of Perioperative Serotonin Reuptake Inhibitor Treatment During Hepatic Surgery. *Hepatology* 2021; 73: 1956-1966.
19. Cenni E, Granchi D, Vancini M et al. Platelet release of transforming growth factor-beta and beta-thromboglobulin after in vitro contact with acrylic bone cements. *Biomaterials* 2002; 23: 1479-1484.
20. Diegelmann RF, Evans MC. Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Front. Biosci* 2004; 9: 283-289.
21. Ozaki M, Haga S, Zhang H et al. Inhibition of hypoxia/reoxygenation-induced oxidative stress in HGF-stimulated antiapoptotic signaling: role of PI3-K and Akt kinase upon rac1. *Cell. Death. Differ* 2003; 10: 508-515.
22. Conery A, Cao Y, Thompson E et al. Akt interacts directly with Smad3 to regulate the sensitivity to TGF-beta induced apoptosis. *Nat. Cell. Biol* 2004; 6: 366-372.
23. Kirschbaum M, Karimian G, Adelmeijer J et al. Horizontal RNA transfer mediates platelet-induced hepatocyte proliferation. *Blood* 2015; 126: 798-806.
24. Ikeda N, Murata S, Maruyama T et al. Platelet-derived adenosine 5'-triphosphate suppresses activation of human hepatic stellate cell: In vitro study. *Hepatol Res* 2012; 42: 91-102.



PROURSAN®
acidum ursodeoxycholicum
(UDCA)

**WIĘCEJ NIŻ
HEPATOPROTEKCJA¹**



**Istotna redukcja
wartości²**

ALT ↓ GGTP
AST ↓ AP

**Zmniejszenie
stłuszczenia
wątroby³**



**Hamowanie
wchłaniania
cholesterolu⁴**



Proursan, 250 mg

Skład: 1 kapsułka zawiera 250 mg kwasu ursodeoksycholowego. **Postać farmaceutyczna:** biała, twarda kapsułka żelatinowa zawierająca biały granulat. **Wskazania:** Pierwotne zapalenie dróg żółciowych u pacjentów bez zdekompenzowanej marskości wątroby. Leczenie chorób wątroby o różnej etiologii w przypadku braku wskazań do innych rekomendowanych terapii. Zapalenie błony śluzowej żołądka spowodowane zarzucaniem żółci. Rozpuszczanie cholesterolowych kamieni żółciowych o średnicy nie przekraczającej 15 mm, przepuszczalnych dla promieni rentgenowskich, u pacjentów, u których pomimo obecności kamieni czynność peptyczną żółciowego jest zachowana. Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydą u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat. **Przeciwwskazania:** produktu leczniczego Proursan nie należy stosować u pacjentów z ostrym zapaleniem pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych, niedrożnością dróg żółciowych (nieodróżniając przewodu żółciowego wspólnego lub przewodu pęcherzykowego), częstymi epizodami kolki żółciowej, zwądniałymi kamieniami żółciowymi widocznymi w promieniach rentgenowskich, osłabioną kurczliwość pęcherzyka żółciowego, nadwrażliwością na kwasy żółciowe lub na którekolwiek substancję pomocniczą, po niedawnym zabiegu portotomostomi lub braku uzyskania poprawy w przebiegu żółci w dzieci z niedrożnością dróg żółciowych. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** parametry czynności wątroby (Asp², GGTP, ALAT/GPT) i GGT należy kontrolować co 4 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie co 3 miesiące. Poza identyfikacją pacjentów odpowiadających nieodpowiadających na leczenie wśród pacjentów leczonych z powodu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych to monitorowanie umożliwia również wcześnie wykrywanie potencjalnego uszkodzenia wątroby, szczególnie u pacjentów z zaawansowanym pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych. W przypadku stosowania produktu Proursan do rozpuszczania cholesterolowych kamieni żółciowych, z myśłą o ocenie skuteczności leczenia i wczesnym wykryciu zwężenia w obrębie złożeń żółciowych, należy wykonać badanie radiologiczne pęcherzyka żółciowego (cholangiografię dostojną) po 6–10 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, w zależności od skuteczności w obrębie złożeń. Produktu Proursan nie należy stosować, jeśli pęcherzyk żółciowy jest niewidoczny na zdjęciu rentgenowskim, występują zwężenia w obrębie złożeń, czynność skurczowa pęcherzyka żółciowego jest zaburzona lub często występuje kolka żółciowa. Stosowanie w leczeniu zaawansowanego pierwotnego żółciowego marskości wątroby: bardzo rzadko obserwowano dekomensację marskości wątroby, która ulegała częściowej regresji po przerwaniu leczenia. W razie wystąpienia biegunki należy zmniejszyć, a w przypadku uporczywej biegunki leczenie należy przerwać. Produktu Proursan nie należy stosować równocześnie z kolestiraminą, kolestipolem lub lekami zobojętniającymi kwas solny zawierającymi wodorotlenek glinu i żelazo (inne związki glinu i żelaza). Wymienione substancje wiążą kwas ursodeoksycholowy w jelcu i uniemożliwiają jego wchłanianie, co powoduje, że leczenie jest nieskuteczne. Jeśli stosowanie produktu zawierającego jedną z wymienionych substancji jest konieczne, Proursan należy przyjmować dwie godziny przed lub dwie godziny po zastosowaniu tego produktu. Proursan może nasilać wchłanianie cyklosporyny z jelita. U pacjentów leczonych cyklosporyną należy kontrolować jej stężenie we krwi, a w razie konieczności skorygować dawkę cyklosporyny. W pojedynczych przypadkach, Proursan może zmniejszać wchłanianie cyklosporyny. Wykazano, że kwas ursodeoksycholowy zmniejsza stężenie maksymalne w osoczu nitrogliceryny. Dotyczy to także o interakcji ze zmniejszeniem efektu terapeutycznego dapsonu. Hormony estrogenowe oraz leki obniżające poziom cholesterolu we krwi, takie jak lefibrat mogą nasilać kamień żółciowy, co jest działaniem przeciwnym do działania kwasu ursodeoksycholowego stosowanego w celu rozpuszczania kamieni żółciowych. **Gąga i kamienie piersi:** produktu Proursan nie należy stosować w ciąży bez wyraźnej konieczności. Kobiety w wieku rozrodczym powinny przyjmować ten produkt tylko z równoczesnym stosowaniem skutecznego method zapobiegania ciąży. Zaleca się stosowanie method niehormonalnych lub doustnych środków antykoncepcyjnych o niskiej zawartości estrogenów. Produktu Proursan nie należy stosować w okresie karmienia piersią. **Działania niepożądane:** często zgłaszano występowanie jasnzych stolców lub biegunki podczas przyjmowania kwasu ursodeoksycholowego. Bardzo rzadko podczas leczenia pierwotnego zapalenia dróg żółciowych występował ślady bólu w prawym górnym kwadrancie brzucha. W bardzo rzadkich przypadkach może dojść do zwężenia kamieni żółciowych. W trakcie leczenia ciężkiego pierwotnego zapalenia dróg żółciowych obserwowano bardzo rzadko przypadki nasilenia objawów marskości wątroby, które częściowo ustępowały po odstawieniu leku. Bardzo rzadko może wystąpić pokrzywka. **Dawkowanie i sposób podawania:** dawkę zalecaną w rozpuszczaniu cholesterolowych kamieni żółciowych u dorosłych jest 2–5 kapsułek na dobę, w zależności od masy ciała (10 mg/kg mc. na dobę). Całą dawkę należy podawać jednorazowo wieczorem przed snem. Zaleca się następujący schemat dawkowania: osoby o mc. do 60 kg – 500 mg (2 kaps.), osoby o mc. 60–80 kg – 750 mg (3 kaps.), osoby o mc. 80–100 kg – 1000 mg (4 kaps.), osoby powyżej 100 kg – 1250 mg (5 kaps.). Długość leczenia oraz jego skuteczność zależą od wielkości kamieni żółciowych. Trwa ono od pół roku do dwóch lat. Leczenie należy przerwać, jeśli kamienie nie ulegną zmniejszeniu w ciągu roku. W zapaleniu błony śluzowej, spowodowanym zarzucaniem żółci, zaleca się stosowanie jednej kapsułki na dobę (250 mg), podawanej wieczorem przed snem. Długość leczenia w tym wskazaniu wynosi od 10 do 14 dni. W pierwotnym zapaleniu dróg żółciowych u pacjentów bez zdekompenzowanej marskości wątroby stosuje się 14 ± 2 mg/kg mc. Przez pierwsze 3 miesiące leczenia, produkt Proursan należy przyjmować trzy razy na dobę w dawkach podzielonych. Gdy parametry czynnościowe wątroby ulegną poprawie, dawka dobową może być, przyjmowana raz na dobę wieczorem. Leczenie chorób wątroby o różnej etiologii w przypadku braku wskazań do innych rekomendowanych terapii stosuje się 14 ± 2 mg/kg mc. Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 18 lat z mukowiscydą: 20 mg/kg mc. na dobę w 2–3 dawkach podzielonych. W razie konieczności dawkę można zwiększyć do 30 mg/kg mc. na dobę. Kapsułki należy połknąć bez rozgryzania, popijając odpowiednią ilością płynu. **Dostępne opakowania:** Proursan 250 mg x 30 kaps., Proursan 250 mg x 50 kaps., Proursan 250 mg x 90 kaps., Proursan 250 mg x 100 kaps. MZ-49 pozew. na dop. do obr. 10457. **Podmiot odpowiedzialny:** PRO.MED.PL Sp. z o.o. Al. Korfańskiego 141, 40-154 Katowice, www.promed.pl. OPL z dn. 20.04.2023. **Cena urzędowa detaliczna:** 93,50 zł. **Maksymalna kwota dopłaty ponoszonej przez pacjenta:** 41,94 zł. Lek wydawany za odpłatnością 30% do wysokości limitu we wskazaniach: zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydą, pierwotna żółciowa marskość wątroby w początkowym stadium choroby. Cena urzędowa detaliczna oraz maksymalna kwota dopłaty ponoszonej przez pacjenta zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

1. Zgodnie z OPL Proursan 250 mg, zatw. dn. 20.04.2023, poza działaniem cytotropektyn i poprawą czynności wydzielniczej hepatocytów Proursan hamuje wchłanianie cholesterolu. 2. Simental-Mendia et al. Effect of ursodeoxycholic acid on liver markers: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. Br J Clin Pharmacol. 2020; 86: 1476-1488. 3. Tioiti G. et al. The treatment with Ursodeoxycholic Acid in elderly patients affected by NAFLD and Metabolic Syndrome: A case-control study. Clin. Ter. 2013; 164 (3): 203-207. 4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Proursan 250 mg, zatw. 20.04.2023.

