

Marta Kucharska

„Ocena zaawansowania włóknienia wątroby u chorych z niedoborami osoczowych czynników krzepnięcia i przewlekłym zakażeniem HCV”

Streszczenie

Zakażenia przenoszone drogą krwi wśród wielokrotnych biorców preparatów krwi występują powszechnie na całym świecie. Ryzyko tych zakażeń u pacjentów z wrodzonymi osoczowymi skazami krwotocznymi było największe do lat 90. XX wieku i wynikało z braku badań przesiewowych dawców krwi, niedostatku sprzętu jednorazowego użytku, braku procedur inaktywacji wirusów w preparatach krwiopochodnych, niedostępności szczepień przeciwko HBV.

Następstwem zakażeń krwiopochodnych jest m. in. rozwój przewlekłych zapaleń wątroby typu C i B, prowadzących potencjalnie do marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego (HCC). W Polsce nie prowadzono badań dotyczących zaawansowania chorób wątroby u pacjentów z wrodzonymi osoczowymi skazami krwotocznymi, jak do tej pory nie było publikacji na temat zastosowania metod nieinwazyjnych oceniających włóknienie wątroby w tej grupie pacjentów, a prace dotyczące epidemiologii zakażeń wirusami hepatotropowymi są nieliczne.

Praca doktorska obejmuje cykl 3 publikacji, jakie powstały w oparciu o badanie 71 pacjentów z wrodzonymi osoczowymi skazami krwotocznymi, zakażonych HCV. Celem badań była ocena epidemiologiczna współistniejących zakażeń wirusowych oraz określenie zaawansowania włóknienia wątroby i ustalenie czynników wpływających na jego progresję. Przeprowadzone badania obejmowały ankietę, testy biochemiczne i wirusologiczne, badania nieinwazyjne oceniające włóknienie wątroby: FibroTest i elastografię SWE (shear wave elastography).

Pierwsza prezentowana publikacja (Kucharska M i wsp. Current possibilities to assess the degree of liver fibrosis in patients with haemophilia infected with HCV - review) jest pracą

poglądową, dotyczącą aktualnych możliwości oceny włóknienia wątroby u pacjentów z przeciwwskazaniami do biopsji wątroby, do których należą pacjenci z hemofilią. Praca szczegółowo przedstawia ograniczenia biopsji wątroby, zalety i ograniczenia coraz szerzej stosowanych metod nieinwazyjnych, podział w obrębie metod nieinwazyjnych, a następnie kolejno omawia metody, ich przydatność i zgodność z biopsją wątroby oraz zastosowanie metod nieinwazyjnych u pacjentów z hemofilią.

Druga praca (Kucharska M i wsp. Co-infection of the hepatitis C virus with other blood-borne and hepatotropic viruses among hemophilia patients in Poland) jest pracą oryginalną, analizującą prevalencję zakażeń wirusami hepatotropowymi i przenoszonymi drogą krwi u pacjentów z wrodzonymi skazami osoczowymi i współistniejącym zakażeniem HCV. W pracy przedstawiono wyniki badań w kierunku zakażeń: HBV, HAV, HIV, oraz CMV, EBV, HGV i HTLV-1. Wykazano, że samoistnej eliminacji HCV RNA dokonało 29,6% badanych, a najczęściej występującym genotypem HCV wśród zakażonych był genotyp 1 i 3. U 74,6% pacjentów z wrodzonymi osoczowymi skazami krwotocznymi i zakażeniem HCV stwierdzono serologiczne markery zakażenia HBV, z tym, że wśród urodzonych po 1972 roku odsetek ten był znamienne niższy w porównaniu do pacjentów urodzonych przed 1972 rokiem (61,9% vs 93,1%). U 9,9% badanych zakażenie było nadal aktywne. Jednocześnie tylko 18,3% badanych zostało skutecznie zaszczepionych.

Obecność przeciwciał przeciwko HIV wykazano u jednego pacjenta. Obecność przeciwciał przeciwko HAV wykazano u 30,9% badanych, a wyższa częstość markerów zakażenia była stwierdzana u osób starszych. Markery przebytej infekcji CMV i EBV wykazano odpowiednio u 71% i 95,7% badanych, podobnie jak w populacji ogólnej, u nikogo natomiast nie stwierdzono przeciwciał przeciwko HGV i HTLV-1.

Wyniki pracy świadczą o konieczności diagnostyki w kierunku zakażeń wirusami hepatotropowymi i przenoszonymi drogą krwi u pacjentów z wrodzonymi osoczowymi skazami krwotocznymi oraz zalecania szczepień przeciwko HBV i HAV dotychczas nieszczepionych osób.

Praca trzecia (Kucharska M. i wsp. Stage of liver fibrosis in patients with congenital bleeding disorders and infected with hepatitis C virus) przedstawia wyniki oceny włóknienia wątroby, jakie uzyskano przy zastosowaniu wybranych metod nieinwazyjnych (elastografia

SWE i Fibrotest) u pacjentów zakażonych HCV z wrodzonymi osoczowymi skazami krwotocznymi. Ponadto w publikacji zawarta jest analiza czynników wpływających na progresję włóknienia wątroby (m. in. oceniany jest wpływ czynników demograficznych, genotypu HCV, koinfekcji, chorób współistniejących). Zaawansowane włóknienie wątroby stwierdzono u 26,8% pacjentów, a głównymi czynnikami wpływającymi na włóknienie wątroby w badanej grupie był starszy wiek i długi czas trwania zakażenia. Najmniej zaawansowane włóknienie wykazano natomiast w grupie pacjentów, którzy dokonali samoistnej eliminacji HCV. Warto zaznaczyć, że jest to pierwsza taka publikacja w Polsce, w której oceniono stopień włóknienia wątroby u pacjentów z wrodzonymi osoczowymi skazami krwotocznymi przy zastosowaniu metod nieinwazyjnych.

Wnioski: Pacjenci z wrodzonymi osoczowymi skazami krwotocznymi wymagają ścisłego nadzoru hepatologicznego. Wynika to z większej niż w populacji ogólnej częstości zakażeń wirusami hepatotropowymi, w szczególności HCV i HBV, i powszechnie obecnych czynników ryzyka progresji włóknienia wątroby. Częstość występowania innych zakażeń wirusowych (m. in. HIV, CMV, EBV) u polskich pacjentów z hemofilią nie różni się od populacji ogólnej i prawdopodobnie nie ma wpływu na włóknienie wątroby w tej grupie. Metody nieinwazyjne oceniające stopień włóknienia wątroby stanowią bardzo cenne uzupełnienie diagnostyki hepatologicznej u pacjentów z wrodzonymi osoczowymi skazami krwotocznymi. W rutynowej praktyce klinicznej powinno się uwzględniać pogłębioną diagnostykę w kierunku zakażeń wirusami hepatotropowymi i przenoszonych drogą krwi, nieinwazyjną ocenę stopnia włóknienia wątroby, niezwłoczną kwalifikację do terapii przeciwwirusowych pacjentów z przewlekłymi zakażeniami HCV i HBV. Populacja chorych z hemofilią, niepoddana immunizacji przeciwko HBV w dzieciństwie wymaga pilnego uzupełnienia szczepień; należy również powszechnie zalecać immunizację przeciwko HAV.

Abstract

Blood-borne infections among recipients of multiple blood products transfusions are very common worldwide. Majority of those infections in patients with congenital haemorrhagic diathesis were acquired before 1990s as a consequence of lack of screening tests among blood donors, absence of disposable equipment and procedures for virus inactivation in blood products, absence of widespread vaccinations against HBV.

Blood-borne infections result, among others, in the development of chronic hepatitis C and B, potentially leading to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC). In Poland there have been no studies assessing the stage of hepatic injury in patients with congenital haemorrhagic diathesis, there have been no publications regarding the application of non-invasive methods for assessment of the level of the liver fibrosis in that group of patients, and there are just a few papers regarding epidemiology of infections with hepatotropic viruses.

The doctor's thesis covers a cycle of three publications based on 71 data of HCV-infected patients with congenital haemorrhagic diathesis. The aim of the study was the epidemiological assessment of concomitant viral infections, evaluation of liver fibrosis stage and risk factors of its progression. The procedures involved a survey, physical examination, chemical and virological blood tests, and non-invasive methods of liver fibrosis assessment: FibroTest and SWE (shear wave elastography).

The first presented paper (Kucharska M et al. Current possibilities to assess the degree of liver fibrosis in patients with haemophilia infected with HCV - review) is a review discussing currently available methods for the assessment of liver fibrosis stage in patients with contraindications for biopsy of the liver, including haemophilia patients. The paper provides a detailed description of liver biopsy limitations, as well as advantages and limitations of increasingly popular non-invasive methods, and their classification. The paper discusses methods, analysing their applicability and mutual concordance. The publication also presents studies analysing applicability of non-invasive methods to patients with haemophilia.

The second paper (Kucharska M et al. Co-infection of the hepatitis C virus with other blood-borne and hepatotropic viruses among hemophilia patients in Poland) is an original

study analysing prevalence of infections with hepatotropic and blood-borne viruses in patients with congenital haemorrhagic diathesis and coexisting HCV infection.

The paper presents results of studies on infection rate with HBV, HAV, HIV, and CMV, EBV, HGV, and HTLV-1. The study shows that spontaneous elimination rate of HCV RNA was 29,6% and the most common HCV genotype among the infected was genotype 1 and 3. At the same time, 74.6% of patients with congenital haemorrhagic diathesis and HCV infection had serologic markers of HBV infection, however the prevalence was significantly lower among those born after 1972 compared to patients born before 1972 (61.9% vs 93.1%). In 9.9% of the patients the infection was still active. At the same time, only 18.3% of the subjects were successfully vaccinated.

The presence of HIV antibodies was observed in one patient. The prevalence rate of past infection with HAV in the study group was 30.9% for a higher prevalence in older patients. CMV and EBV markers were detected in 71% and 95.7% patients, respectively, which is similar to the results found in general population. HGV and HTLV-1 antibodies were not detected in any of the cases.

That proves the necessity of efficient diagnostics of infections caused by hepatotropic and blood-borne viruses in patients with congenital bleeding diathesis, and of recommendation of vaccinations against HBV and HAV in non-vaccinated patients.

The third paper (Kucharska M. et al. Stage of liver fibrosis in patients with congenital bleeding disorders and infected with hepatitis C virus) presents the assessment of the stage of liver fibrosis based on selected non-invasive methods (SWE elastography and Fibrotest). The publication analyses factors affecting progression of hepatic fibrosis (i.e. the effect of demographic factors, HCV genotype, co-infections and coexisting conditions). It was demonstrated that the advanced hepatic fibrosis was present in 26.8% of patients, and major factors affecting the conditions were advanced age and long duration of the infection. Mild or no fibrosis was demonstrated in the group of patients who achieved spontaneous elimination of HCV. It should be noted that the discussed paper was the first one in Poland to assess the stage of liver fibrosis in patients with congenital haemorrhagic diathesis with non-invasive methods.

Conclusions: Patients with congenital haemorrhagic diathesis require a strict hepatological supervision. That necessity is dictated by higher rate of infections with hepatotropic viruses (particularly with HCV and HBV) compared to the general population, and presence of hepatic fibrosis progression risk factors. Prevalence of other viral coinfections (eg. HIV, CMV, EBV) in Polish hemophilic patients is similar as in the general population and probably does not affect liver fibrosis. Non-invasive methods for assessment of the stage of hepatic fibrosis constitute an important supplement to the hepatological diagnostics. Therefore, the routine clinical practice should include detailed diagnostics for infections with hepatotropic and blood-borne viruses, non-invasive assessment of the stage of hepatic fibrosis and immediate qualification of patients with a chronic HCV and HBV infections for antiviral therapy. Patients who were not vaccinated against HBV in the childhood should have their vaccination schedule completed; widespread immunization against HAV should be also recommended.