

lek. Maciej Krzysztof Janik

**„Nieinwazyjne metody oceny progresji
autoimmunologicznego zapalenia wątroby”**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: dr hab. n. med. Joanna Raszeja-Wyszomirska

Klinika Hepatologii i Chorób Wewnętrznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2021

Maciej Janik

Joanna Raszeja-Wyszomirska

Wstęp

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby (AZW) to choroba przewlekła, która nieleczona prowadzi do zaawansowanego włóknienia i marskości wątroby. AZW zaliczane jest do chorób rzadkich, gdyż częstość występowania w Europie szacowana jest na około 18 przypadków na 100 tysięcy mieszkańców. W procesie diagnostycznym stwierdza się obecność typowych autoprzeciwciał, podwyższone stężenie immunoglobuliny G oraz charakterystyczny obraz histopatologiczny. Terapia AZW polega na leczeniu immunosupresyjnym, które u części pacjentów stosowane może być przez całe życie. W przypadku niepowodzenia leczenia i rozwoju niewydolności wątroby, rozważana może być transplantacja wątroby. Celem terapii AZW jest uniknięcie progresji do zaawansowanego włóknienia i marskości narządu poprzez uzyskanie remisji choroby, ocenianej w kryteriach biochemicznych, bądź histologicznych.

W przeciwieństwie do innych chorób wątroby, aktualne europejskie wytyczne *European Association for the Study of the Liver (EASL)* (Lohse, A. W. et al. (2015)) pomijają w celach leczenia symptomów choroby, co może istotnie wpływać na skuteczność przewlekłej terapii. O progresji AZW świadczy m. in. postępujące włóknienie wątroby, dotychczas oceniane głównie za pomocą badania histologicznego. Należy podkreślić, że wytyczne EASL pomijają w ocenie progresji AZW możliwość wykorzystania elastografii wątroby, co może wynikać z małej ilości danych na temat tego badania w AZW oraz istotnych ograniczeń elastografii wątroby u pacjentów z aktywnym zapaleniem wątroby.

Cel

Celem prezentowanej pracy doktorskiej była nieinwazyjna ocena progresji AZW w zakresie wpływu choroby na jakość życia i obecność objawów depresji, lęku i zmęczenia, u pacjentów z AZW, a także ocena progresji włóknienia wątroby w przebiegu AZW przy pomocy elastografii wątroby i śledziona. Każdy ze wskazanych powyżej celów został przedstawiony w osobnych publikacjach prezentowanych poniżej, tworząc spójny tematycznie cykl publikacji.

Publikacje

Pierwsza praca, opisująca wpływ AZW na jakość życia pacjentów oraz współwystępowanie objawów depresji, lęku i zmęczenia, została opublikowana w *Liver International* w 2019 roku. Do prospektywnego badania przekrojowego włączono 140 dorosłych pacjentów z AZW i 170 zdrowych ochotników, dobranych według wieku i płci, stanowiących grupę kontrolną. Zastosowano generyczny kwestionariusz oceny jakości życia *The Short Form-36 (SF-36)* oraz występowania objawów depresji (kwestionariusz *Patient Health Questionnaire-9, PHQ-9*), lęku (kwestionariusz *State-Trait Anxiety Inventory*) i przewlekłego zmęczenia (kwestionariusz *Modified Fatigue Impact Scale*). W ramach analizy statystycznej porównano uzyskane wyniki między grupą badaną a grupą kontrolną, a także oceniono zależność pomiędzy wynikami badań

laboratoryjnych, stosowaną terapią oraz włóknieniem wątroby, w tym marskości wątroby, na badane aspekty dotyczące dobrostanu pacjentów.

Zarówno domeny fizyczne jak i mentalne jakości życia, mierzone za pomocą kwestionariusza SF-36, wykazały istotnie niższe wartości u pacjentów, w porównaniu do grupy kontrolnej. Wyniki pracy ujawniły dotychczas nieraportowane nasilenie zaburzeń depresyjno-lękowych i przewlekłego zmęczenia u pacjentów z AZW. Dodatkowo, aż 27% pacjentów miało dodatni wynik przesiewowego badania w kierunku depresji (PHQ-9 > 10 punktów). Biorąc pod uwagę znany, negatywny wpływ depresji na przestrzeganie zaleceń z zakresu farmakoterapii oraz przewlekły przebieg AZW, badanie stanowi istotny wkład w wiedzę o AZW, a praca została zacytowana i stanowiła podstawę do wydania zaleceń w tym obszarze w aktualnych wytycznych *American Association for the Study of Liver Diseases* dotyczących postępowania w AZW (Mack, C. L. et al. (2020)).

Dalsza ewaluacja częstości występowania objawów depresyjno-lękowych u pacjentów z AZW była przedmiotem kolejnego, prospektywnego badania, do którego włączono 10 dorosłych pacjentów z AZW oraz dodatnim wynikiem przesiewowego badania w kierunku depresji o nasileniu średnio-ciężkim (PHQ-9 > 15 punktów). Przeprowadzono badanie psychiatryczne, które jest złotym standardem w diagnostyce depresji i, w przeciwieństwie do narzędzi przesiewowych, pozwala na postawienie rozpoznania. Aż u 80% badanych pacjentów zdiagnozowano zaburzenia depresyjno-lękowe i u większości zastosowano farmakoterapię. Przeprowadzona analiza potwierdza istotną rolę kwestionariusza PHQ-9, jako przesiewowego narzędzia do oceny objawów depresyjnych w AZW oraz wskazuje na dużą częstość konieczności zastosowania farmakoterapii z powodu zaburzeń depresyjno-lękowych w grupie pacjentów z PHQ-9 > 15 punktów. Badanie zostało opublikowane na łamach *Polish Archives of Internal Medicine* w 2019 roku.

Wzrost zainteresowania naukowego obszarem dotyczącym jakości życia oraz objawów depresji, lęku i zmęczenia w AZW, pozwoliły nam na podsumowanie aktualnych danych na temat jakości życia i symptomów – szczególnie depresji – w AZW i porównanie naszych wyników do opublikowanych w podobnym czasie badań w populacji niemieckiej i brytyjskiej, co zostało przedstawione w formie listu do redakcji *Hepatology* w 2019 roku.

Ocena progresji włóknienia wątroby stanowi klasyczny i kluczowy punkt monitorowania postępu przewlekłych chorób wątroby, również w przypadku AZW. Publikacja ewaluująca rolę elastografii wątroby i śledziona w ocenie progresji włóknienia wątroby w przebiegu AZW została opublikowana w *Liver International* w 2021 roku. Do prospektywnego badania przekrojowego włączono 220 dorosłych pacjentów z AZW, u których wykonano elastografię wątroby metodami elastografii dynamicznej (*Transient Elastography (TE)*) oraz elastografii fali poprzecznej (*Shear Wave Elastography (SWE)*), a także elastografię śledziona metodą SWE oraz biopsję wątroby ocenianą według klasyfikacji Batts-Ludwig'a. Celem pracy była ewaluacja elastografii wątroby oraz śledziona techniką SWE, jako narzędzi diagnostycznych do oceny włóknienia wątroby, w porównaniu do uznanych metod diagnostycznych -

elastografii wątroby TE oraz badania histologicznego. Oceniono wartości predykcyjne badanych narzędzi na różnych etapach choroby wątroby. Stan zapalny stanowi znany czynnik ograniczający kliniczne zastosowanie elastografii wątroby TE, dlatego zbadano zależność pomiędzy markerami stanu zapalnego wątroby, a elastografią wątroby i śledziona techniką SWE.

Wyniki pracy wykazały, że w przypadku pacjentów z AZW w remisji biochemicznej, elastografia wątroby SWE jest metodą istotnie lepszą w ocenie włóknienia wątroby, niż elastografia śledziona SWE. Dodatkowo, opierając się na wynikach biopsji wątroby, określono optymalne punkty odcięcia definiujące marskość wątroby przy pomocy elastografii wątroby SWE ($\geq 16,1$ kPa) oraz elastografii śledziona SWE ($\geq 29,8$ kPa). Należy podkreślić, że badanie wykazało brak korelacji pomiędzy elastografią śledziona SWE, a biochemicznymi i histologicznymi markerami zapalenia wątroby, w przeciwieństwie do istotnej zależności pomiędzy elastografią wątroby SWE i markerami zapalenia wątroby. Dlatego też, zaproponowano dwuetapowy model diagnostyczny wykorzystujący elastografię wątroby SWE, a następnie elastografię śledziona SWE, co istotnie poprawiło możliwości diagnostyczne w porównaniu do elastografii wątroby SWE, szczególnie w grupie pacjentów z podwyższoną aktywnością aminotransferaz. Uzyskane wyniki dają nadzieję, że elastografia wątroby i śledziona może stanowić istotne narzędzie do oceny i monitorowania AZW, niezależnie od etapu i stopnia nasilenia choroby.

Podsumowanie

Przeprowadzone badania wykazały konieczność oceny jakości życia oraz nasilenia symptomów pozawątrobowych, w tym depresyjno-lękowych, u pacjentów z AZW. Potwierdziły również możliwość wiarygodnej oceny klasycznie definiowanych punktów choroby - włóknienia i marskości wątroby przy pomocy elastografii wątroby SWE oraz elastografii śledziona SWE, niezależnie od stopnia nasilenia choroby. Wyniki opublikowanych prac stanowią istotny wkład w wiedzę na temat AZW oraz mogą pomóc w uzyskaniu lepszych wyników leczenia, poprzez implementację badanych narzędzi – zarówno używanych w badaniu jakości życia, symptomów pozawątrobowych, jak i elastografii wątroby i śledziona SWE - do codziennej praktyki klinicznej.