

^{1,2}Wiesław Kryczka, ¹Dorota Zarębska-Michaluk, ³Magdalena Chrapek

WPLYW CHORÓB WSPÓLISTNIEJĄCYCH NA PRZEBIEG PRZEWLEKŁEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C

¹Oddział Obserwacyjno-Zakaźny, Wojewódzki Szpital Zespolony w Kielcach

Ordynator Oddziału: Wiesław Kryczka

²Instytut Kształcenia Medycznego, Akademia Świętokrzyska w Kielcach

³Zakład Rachunku Prawdopodobieństwa i Statystyki Matematycznej

Instytutu Matematyki, Akademia Świętokrzyska w Kielcach

Kierownik: R. Bobryk

W pracy podjęto próbę oceny, czy i w jakim stopniu, współistniejące obok przewlekłego zapalenia wątroby typu C (PZWC) inne choroby przewlekłe (CHW) wiążą się ze znaczącym postępowaniem włóknienia wątroby. Analizę przeprowadzono przy jednoczesnym uwzględnieniu także innych potencjalnych zmiennych mogących wpływać zarówno na przyspieszenie postępu włóknienia wątroby w PZWC, jak i wyższą częstość występowania CHW.

Słowa kluczowe: przewlekłe zapalenie wątroby typu C, choroby współistniejące

Key words: chronic hepatitis C, liver fibrosis, coexisting diseases

WSTĘP

Mimo upływu 15 lat od odkrycia wirusa HCV, historia naturalna przewlekłego zapalenia wątroby typu C (PZWC) pozostaje ciągle nie w pełni wyjaśniona (1). Łagodny na ogół przebieg choroby u osób zakażonych w młodym wieku (2,3) oraz niekorzystny wpływ nadużywania alkoholu (4,5) są obserwowane przez większość badaczy. Znalazło to potwierdzenie również w naszych obserwacjach (6). Ogólnie czynniki wpływające na przebieg PZWC dzieli się na zależne od wirusa, od gospodarza (zakażonego chorego) oraz czynniki zewnętrzne (2). Poza wiekiem przy zakażeniu i nadużywaniem alkoholu, rola pozostałych czynników nie jest jednoznaczna. W pewnym stopniu dzieje się tak za sprawą wielowymiarowości i powiązania tych czynników nie tylko z obserwowanym stopniem włóknienia wątroby, ale także między sobą, co sprawia, że niektóre z tych czynników są w istocie pozorne, jeśli w przeprowadzonej analizie zostaną uwzględnione jednocześnie wszystkie. Obiektem intensywnych i licznych badań są, wymieniane w grupie czynników zależnych od gospodarza, współzakażenie HIV czy HBV lub niektóre współistniejące metaboliczne choroby wątroby. Stosunkowo mało natomiast wiadomo o roli innych chorób współistniejących (CHW), jak wynika z obszernych opracowań przeglądowych różnych aspektów historii naturalnej zakażenia HCV(2,3,7).

Celem naszej pracy jest próba analizy związku pomiędzy obecnością CHW a postępowaniem choroby wątroby u chorych z PZWC.

MATERIAŁ I METODY

Badanie przeprowadzono w kohorcie kolejnych (lata 1995-2004), uprzednio nieleczonych przeciwwirusowo, 557 chorych (K/M: 262/295; w wieku 15-73, mediana 42 lata) z PZWC (wszyscy anty-HCV i/lub HCV RNA dodatni) potwierdzonym badaniem histopatologicznym. Choroby współistniejące definiowano jako choroby przewlekłe, wymagające leczenia farmakologicznego, przez co najmniej 12 miesięcy poprzedzających biopsję wątroby.

Z badania wykluczono chorych z obecnością antygenu HBs lub przeciwciał anty-HIV, chorych nadużywających alkoholu, dializowanych, chorych z autoimmunologicznymi i wrodzonymi metabolicznymi chorobami wątroby oraz chorych z nowotworami i przyjmujących leki immunosupresyjne. W analizowanej kohorcie nie było chorych przyjmujących środki odurzające.

Istotny postęp choroby wątroby definiowano jako obecność zaawansowanego włóknienia wątroby (ZW) odpowiadającego *stage* 3-6 według kryteriów *Ishak'a* (8). Jako zmienne potencjalnie związane zarówno z CHW, jak i ZW, (przez co mogące zakłócać faktyczny związek pomiędzy CHW i ZW), analizowano wiek przy rozpoznaniu (do 40 lat vs. ponad 40 lat), płeć, nadwagę (definiowaną jako *body mass index* > 25 kg/m²), drogę nabycia zakażenia (procedury medyczne [w tym transfuzje] vs. inne) oraz stłuszczenie wątroby (występuje [$>1\%$ stłuszczonej hepatocytów] vs. nie występuje).

Drogę zakażenia określano na podstawie wywiadu epidemiologicznego przyjmując za najbardziej prawdopodobną w kolejności ryzyka od największego do najmniejszego: transfuzja do roku 1993, hemodializa, tatuaż, operacja, hospitalizacja z wielokrotnym naruszeniem ciągłości tkanek, ambulatoryjny zabieg chirurgiczny lub dentystyczny. Z wyjątkiem tatuażu, wszystkie dotychczas wymienione ekspozycje włączono do grupy „procedury medyczne”. Do grupy „inne” włączono tatuaż, ekspozycję zawodową i nieznaną.

Przeprowadzono zarówno analizę jedno- jak i wielowymiarową (regresja logistyczna). Zmienne, dla których $p < 0,05$, uznawano za charakteryzujące się statystyczną zmiennością w analizowanej sytuacji. W wielowymiarowym modelu regresji logistycznej analizowano jednocześnie wszystkie zmienne, które wykazywały statystycznie istotny związek z ZW w analizach jednowymiarowych. Niezależny wpływ poszczególnych zmiennych na ZW oszacowano przy pomocy dopasowanego OR (wraz z 95% przedziałem ufności).

WYNIKI

Choroby współistniejące stwierdzono u 208 wśród 557 (37,3%) chorych. Do najczęściej występujących należały choroby układu krążenia (62,0%), a następnie (21,6%) zaburzenia wydzielania wewnętrznego i przemiany metabolicznej (grupa „E” według ICD-10), w tym 17,3% ogółu stanowili chorzy z cukrzycą. Pozostałe CHW (grupy: D, F, G, J, K, L, M, N według ICD-10) występowały z częstością od 1,9% do 8,2%. 61(29,3%) chorych przyjmowało leki z powodu 2 lub więcej schorzeń, należących do różnych grup chorób. Ogólną charakterystykę chorych z CHW i bez CHW przedstawia tabela I.

Tabela I. Ogólna charakterystyka chorych z chorobami współistniejącymi i bez takich chorób
Table I. Baseline characteristics of patients with and without coexisting diseases

Cecha*	Chorzy z CHW (n=208)	Chorzy bez CHW (n=349)	p-value
Wiek (lata) Chorzy powyżej 40 r.ż.	51 (16-73) 167 (80,3)	36 (15-70) 127 (36,4)	<0,0001 <0,0001
Płeć (mężczyźni)	94 (45,2)	201 (57,6)	0,005
Body Mass Index (kg/m ²) Chorzy z nadwagą	27 (17-43) 128 (61,5)	24 (17-35) 137 (39,3)	<0,0001 <0,0001
Droga nabycia zakażenia Procedury medyczne Inna	179 (86,1) 29 (13,9)	268 (76,8) 81 (23,2)	0,008
Chorzy ze stłuszczeniem wątroby	104 (50,0)	131 (37,5)	0,004
Włóknienie wątroby stage 0-2 stage 3-6	133 (63,9) 75 (36,1)	320 (91,7) 29 (8,3)	<0,0001

* – mediana (zasięg) lub liczba (%)

Tabela II. Częstość występowania stage 3-6 przy rozpoznaniu PZWC a wybrane czynniki demograficzne, epidemiologiczne i kliniczne*

Table II. The frequency of stage 3-6 at the time of diagnosis chronic hepatitis C in relation to selected demographic, epidemiological and clinical factors

Czynnik	Częstość występowania stage 3-6	Analiza jednowymiarowa		Analiza wielowymiarowa	
		OR [95%CI]	p-value	dopasowane OR [95%CI]	p-value
Wiek przy rozpoznaniu do 40 lat ponad 40 lat	12/263 (4,6) 92/294 (31,3)	1,0 9,5 [5,1-17,9]	< 0,0001	1,0 5,6 [2,8-11,2]	< 0,0001
Płeć mężczyźni kobiety	46/295 (15,6) 58/262 (22,1)	1,0 1,5 [1,0-2,4]	0,049	1,0 [0,6-1,7] 1,0	0,87
Droga nabycia zakażenia procedury medyczne inna	97/447 (21,7) 7/110 (6,4)	4,1 [1,8-9,1] 1,0	0,001	1,0 3,3 [1,4-7,7]	0,007
Choroby współistniejące nie tak	29/349 (8,3) 75/208 (36,1)	1,0 6,2 [3,9-10,0]	< 0,0001	1,0 3,4 [2,0-5,8]	< 0,0001
Stłuszczenie wątroby nie tak ^(a)	47/322 (14,6) 57/235 (24,3)	1,0 1,9 [1,2-2,9]	0,004	1,0 1,4 [0,9-2,3]	0,18
Nadwaga nie tak	40/292 (13,7) 64/265 (24,2)	1,0 2,0 [1,3-3,1]	0,002	1,0 1,1 [0,7-1,9]	0,70

* – analizowane zmienne wyrażone są jako liczba/ogół (%)

^(a) – co najmniej 1% stłuszczonego hepatocytów

Obie badane grupy chorych różniły się istotnie w zakresie wszystkich analizowanych w pracy cech. Transfuzję w wywiadzie stwierdzono częściej w grupie z CHW niż bez (38,0% vs. 27,8%; $p=0,013$), natomiast nieznana droga zakażenia występowała częściej w grupie chorych bez CHW (17,2% vs. 10,6%; $p=0,034$).

Zaawansowane włóknienie wątroby stwierdzono ogółem u 104 (18,7%) chorych. Jedno- i wielowymiarową analizę częstości występowania ZW w zależności od występowania CHW oraz innych czynników prezentowanych w tabeli I przedstawiono w tabeli II.

Przeprowadzona analiza wielowymiarowa potwierdziła, że występowanie CHW jest istotnie, niezależnie od innych czynników, związane z obecnością ZW. Oprócz tego niezależny związek z ZW potwierdzono także dla wieku ponad 40 lat oraz zakażenia w wyniku procedur medycznych, natomiast pozostałe analizowane zmienne (tj. płeć, nadwaga i stłuszczenie wątroby) nie wykazywały w analizie wielowymiarowej statystycznie istotnego związku z ZW.

Bezwzględne przeciwwskazania do leczenia przeciwwirusowego, zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi (7), stwierdzono u 39 (18,7%) chorych z CHW i tylko u 4/349 (1,1%) chorych bez CHW ($p<0,0001$).

DYSKUSJA

W niedawno opublikowanej obszernej analizie możliwości leczenia populacji przewlekle zakażonej HCV, *Strader* (7) dowodzi, że tylko co trzeci chory spełnia kryteria włączenia do programów leczenia, jeśli uwzględnić powszechnie obowiązujące kryteria. Z jednej strony są to chorzy z minimalnym zapaleniem wątroby, którzy nie muszą być leczeni, a z drugiej – chorzy, którzy nie mogą być leczeni, między innymi z powodu współistniejących chorób i wynikających z nich bezwzględnych przeciwwskazań do leczenia. Po wyłączeniu w naszym materiale szeregu stanów chorobowych, nałogów czy współzakażeń, które są szeroko analizowane w kontekście wpływu na historię naturalną zakażenia HCV, wyodrębniliśmy grupę chorych z innymi chorobami, opierając się tylko na prostym, arbitralnie ustalonym kryterium przewlekłego stosowania leków. Kryterium to spełniało ponad 37% chorych z kohorty PZWC regionu świętokrzyskiego. W grupie CHW prawie 20% chorych miało przeciwwskazania do leczenia przeciwwirusowego wynikające z różnych chorób. W literaturze przedstawiono szereg doniesień, gdzie odpowiedni odsetek był jeszcze większy, przekraczając 30% (9-12).

Jednocześnie grupę CHW cechuje wysoki odsetek chorych z zaawansowanym włóknieniem wątroby, ponad 3-krotnie większy, niż w grupie bez CHW. W analizowanej kohorcie nie ma chorych nadużywających alkoholu, który jest uważany za jeden z głównych kofaktorów szybkiego tempa włóknienia wątroby u zakażonych HCV (3-6). Jednakże w grupie CHW znajdują się chorzy z cukrzycą, a także stwierdza się wysoki odsetek chorych z nadwagą i ze stłuszczeniem wątroby oraz mediana wieku przekracza 50 lat. Są to czynniki, których wpływ na szybsze tempo włóknienia wątroby jest silnie akcentowany w literaturze (2,3,13). Z drugiej strony wymienione czynniki, jak również zaawansowane włóknienie wątroby, są jednocześnie postrzegane jako negatywne predyktory skutecznej odpowiedzi na leczenie przeciwwirusowe (14).

Pojawia się, zatem kolejny ważny problem – odległe rokowanie chorych z CHW, gdyż przy zdecydowanie większym ryzyku rozwoju marskości, występuje równocześnie zmniejsz-

szenie szansy na trwałą odpowiedź po leczeniu przeciwwirusowym. Warto zauważyć, że blisko 2/3 chorych z CHW ma różne postaci chorób układu krążenia. Nie jest to zaskakujące, bowiem cukrzyca, nadwaga, starszy wiek, a być może również stłuszczenie wątroby jako potencjalna cecha prawdopodobnego u niektórych chorych zespołu metabolicznego, są również czynnikami ryzyka chorób serca. Wymaga to dużej ostrożności w podejmowaniu decyzji o leczeniu i zwiększa ryzyko występowania skutków ubocznych (7,14). W naszym materiale skutki uboczne leczenia, wymagające przerwania terapii, obserwowaliśmy trzykrotnie częściej w grupie CHW w porównaniu z chorymi bez CHW (dane niepublikowane).

W literaturze zwraca się również uwagę na znamienne pogorszenie jakości życia u chorych CHW, szczególnie u tych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie przeciwwirusowe (15).

W przedstawionej pracy nie analizowaliśmy zależności laboratoryjnych parametrów wątrobowych, jak również stopnia zaawansowania włóknienia wątroby, w zależności od przyjmowanych leków, ze względu na ich ogromną różnorodność. Jednakże nie można, przynajmniej u części chorych, wykluczyć bezpośredniej hepatotoksyczności leków czy, bardziej prawdopodobne, wpływu na stłuszczenie wątroby.

WNIOSKI

U blisko 40% chorych z PZWC stwierdza się obecność przewlekłych schorzeń innych narządów, wśród których dominują choroby układu krążenia i cukrzyca. Niezależnie od innych analizowanych czynników, ta grupa chorych ma ponad trzykrotnie większe ryzyko rozwoju zaawansowanego włóknienia wątroby w porównaniu z chorymi bez CHW. U chorych z PZWC i CHW wydaje się celowe wdrażanie leczenia jak najwcześniej, już w fazie łagodnego włóknienia wątroby.

W Kryczka, D Zarebska-Michaluk, M Chrapek

THE IMPACT OF COEXISTING DISEASES ON THE COURSE OF CHRONIC HEPATITIS C

SUMMARY

OBJECTIVE: to investigate the relationship between coexisting diseases (CD) and the progress of liver disease in chronic hepatitis C (CHC).

PATIENTS AND METHODS: 557 consecutive pts (F/M: 262/295; median age: 42 years) with untreated CHC. CD were defined as a chronic diseases requiring treatment at least 12-months before liver biopsy. HBsAg- and/or HIV-positive as well as alcohol abusers and intravenous drug abusers were excluded from analysis. The significant progress of liver disease was described in the terms of advanced fibrosis (AF), defined as *stage* 3-6 according to Ishak's system. The relationship between CD and AF was assessed in multivariate analysis simultaneously taking into account the following variables: age, gender, route of transmission, liver steatosis and overweight.

RESULTS: Multivariate analysis revealed that CD is independently associated with AF (adjusted OR=3,4; $p<0,0001$). Similar relationship is observed for age over 40 years as well as HCV infection as a result of medical procedures. The contraindications to antiviral treatment were observed in 18,7% pts with CD and only 1,1% pts without CD ($p<0,0001$).

CONCLUSSIONS: Patients with CD are at relatively high risk of AF and simultaneously, notable part of them presents contraindications to antiviral treatment.

PIŚMIENNICTWO

1. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C: 2002 – June 10-12, 2002. *Hepatology* 2002;36:S3-20.
2. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S35-S46.
3. Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Fibrosis and disease progression in hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S47-S56.
4. Hezode C, Lonjon I, Roudot-Thoraval F, et al. Impact of moderate alcohol consumption on histological activity and fibrosis in patients with chronic hepatitis C, and specific influence of steatosis: a prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1031-1037.
5. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997;349:825-832.
6. Kryczka W, Chrapek M, Paluch K, et al. Tempo postępu włóknienia wątroby u chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C w Polsce. *Pol Arch Med Wewn* 2003;110:869-875.
7. Strader DB. Understudied populations with hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S226-S236.
8. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22:696-699.
9. Cawthorne CH, Rudat KR, Burton MS et al. Limited success of HCV antiviral therapy in United States veterans. *Am J Gastroenterol* 2002;97:149-155.
10. Muir AJ, Provenzale D. A descriptive evaluation of eligibility for therapy among veterans with chronic hepatitis C virus infection. *J Clin Gastroenterol* 2002;34:268-271.
11. Yawn BP, Wollan P, Gazzuola L, et al. Diagnosis and 10-year follow-up of a community-based hepatitis C cohort. *J Fam Pract* 2002;51:135-140.
12. Falck-Ytter Y, Kale H, Mullen KD, et al. Surprisingly small effect of antiviral treatment in patients with hepatitis C. *Ann Intern Med* 2002;136:288-292.
13. Cimino L, Oriani G, D'Arienzo A, et al. Interactions between metabolic disorders (diabetes, gallstones, and dyslipidaemia) and the progression of chronic hepatitis C virus infection to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. A cross-sectional multicentre survey. *Dig Liver Dis* 2001;33:240-246.
14. Strader DB, Wright T, Thomas DL, et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004;39:1147-1171.
15. Fontana RJ, Moyer CA, Sonnad S, et al. Comorbidities and quality of life in patients with interferon-refractory chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2001;96:170-178.

Adres autorów:

dr n. med. Wiesław Kryczka
Oddział Obserwacyjno-Zakaźny
Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego
ul. Grunwaldzka 45, 25-376 Kielce