

AUTOREFERAT

dr n. med. Dorota Kozielowicz

Bydgoszcz, 6 grudzień 2017

1. Imię i nazwisko: Dorota Koziół

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej

09.09.1993 – dyplom lekarza z wynikiem bardzo dobrym, Wydział Lekarski Akademii Medycznej im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

17.11.1997 – pierwszy stopień specjalizacji w zakresie chorób wewnętrznych – Wydział Zdrowia w Bydgoszczy

15.11.2000 – dyplom specjalisty drugiego stopnia w zakresie chorób zakaźnych. Egzamin zdany z wyróżnieniem – Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

26.06.2002 – stopień doktora nauk medycznych w zakresie medycyny na podstawie rozprawy pod tytułem „Ocena pulmonologiczna zakażonych HIV z zastosowaniem badań płuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych” Akademia Medyczna im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

Promotor: Prof. dr hab. Waldemar Halota

28.06.2011 – świadectwo ukończenia studiów podyplomowych w zakresie zarządzania jednostkami ochrony zdrowia – Wydział Nauk Ekonomicznych i Zarządzania Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

11.03.2016 – Certyfikat Hepatologa Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego (PTH)

3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu

1993-1994 – staż podyplomowy w Wojewódzkim Szpitalu im. dr. J. Bizuela w Bydgoszczy

1994-2002 – asystent w Katedrze i Klinice Chorób Zakaźnych Akademii Medycznej im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

2002-2015 – adiunkt w Katedrze i Klinice Chorób Zakaźnych i Hepatologii Akademii Medycznej im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, od 24.11.2004 roku: Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

od 2015 - nadal – starszy wykładowca w Klinice Chorób Zakaźnych Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

1999-2000 – asystent w Samodzielnym Publicznym ZOZ Wojewódzki Szpital Obserwacyjno-Zakaźny (WSOZ) w Bydgoszczy

2000-2004 – starszy asystent w Wojewódzkim Szpitalu Obserwacyjno-Zakaźnym w Bydgoszczy

2004-2012 – zastępca ordynatora Oddziału Chorób Wątroby w Wojewódzkim Szpitalu Obserwacyjno-Zakaźnym w Bydgoszczy

od 2012 – nadal – zastępca kierownika Oddziału Chorób Wątroby w Wojewódzkim Szpitalu Obserwacyjno-Zakaźnym w Bydgoszczy

4. Wskazanie osiągnięcia naukowego wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. 2016 poz.882 ze zm. w Dz. U. z 2016 r. poz. 1311.):

A. Podstawą ubiegania się o tytuł doktora habilitowanego jest monotematyczny cykl publikacji zatytułowany:

„Zaburzenia czynności tarczycy u pacjentów zakażonych HBV lub HCV leczonych interferonem alfa ± rybawiryną”.

B. Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego:

1. **Kozielewicz D.**, Halota W. Zaburzenia funkcji tarczycy u chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu C, leczonych interferonem alfa i rybawiryną. Zakażenia 2010; 10(5): 49-53.

Punktacja KBN/MNiSzW: 6.000
Index Copernicus: 4.080

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: opracowaniu koncepcji artykułu, analizie piśmiennictwa i przygotowaniu tekstu publikacji, tabel.
Mój udział procentowy szacuję na 90%.

2. **Kozielewicz D.**, Dybowska D., Halota W., Drózd W. Natural leukocyte interferon alpha (Alfaferone) combined with ribavirin in the treatment of patients with HCV-related cirrhosis: our experience. Infection 2011; 39(5): 433-437.

Impact Factor: 2.659
Punktacja KBN/MNiSzW: 20.000

Mój wkład w powstawanie tej pracy polegał na: opracowaniu projektu badania, zebraniu danych klinicznych, interpretacji uzyskanych wyników, analizie piśmiennictwa, zapewnieniu integralności całego badania oraz przygotowaniu tekstu publikacji, tabel. Mój udział procentowy szacuję na 70%.

3. **Kozielewicz D.**, Karwowska K., Dybowska D., Halota W. Agranulocytosis during treatment of chronic hepatitis C complicated by hyperthyreosis. Case reports. Endokrynol. Pol. 2012; 63(1): 52-55.

Impact Factor: 1.070
Punktacja KBN/MNiSzW: 10.000
Index Copernicus: 16.770

Mój wkład w powstawanie tej pracy polegał na: opracowaniu koncepcji artykułu, zebraniu danych klinicznych, interpretacji uzyskanych wyników, analizie piśmiennictwa, zapewnieniu integralności całego badania oraz przygotowaniu tekstu publikacji, tabel. Mój udział procentowy szacuję na 70%.

4. **Kozielewicz D.**, Halota W. Interferon-induced thyroiditis during treatment of chronic hepatitis C. Endokrynol. Pol. 2012; 63(1): 66-70.

Impact Factor: 1.070
Punktacja KBN/MNiSzW: 10.000
Index Copernicus: 16.770

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: opracowaniu koncepcji artykułu, analizie piśmiennictwa i przygotowaniu tekstu publikacji, tabel. Mój udział procentowy szacuję na 90%.

5. **Kozielewicz D.**, Zaleśna A., Dybowska D. Can pegylated interferon α 2a cause development of thyroid disorders in patients with chronic hepatitis B? Expert Opin. Drug Saf. 2014; 13(8): 1009-1014.

Impact Factor: 2.911

Punktacja KBN/MNiSzW: 30.000

Mój wkład w powstawanie tej pracy polegał na: opracowaniu projektu badania, zebraniu części danych klinicznych, interpretacji uzyskanych wyników, przygotowaniu wyników do analizy statystycznej, następnie przedstawieniu ich w formie tabel, analizie piśmiennictwa, zapewnieniu integralności całego badania oraz przygotowaniu tekstu publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 80%.

6. **Kozielewicz D.**, Junik R., Halota W. Tyreotoksykoza indukowana interferonoterapią przewlekłego zapalenia wątroby typu C u kobiety z chorobą Hashimoto. Pol. Merkuriusz Lek. 2014; 37(218): 108-110.

Punktacja KBN/MNiSzW: 7.000

Mój wkład w powstawanie tej pracy polegał na: opracowaniu koncepcji artykułu, zebraniu danych klinicznych, interpretacji uzyskanych wyników, analizie piśmiennictwa, zapewnieniu integralności całego projektu oraz przygotowaniu tekstu publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 80%.

7. **Kozielewicz D.**, Wietlicka-Piszczyńska M., Halota W. Długoterminowa obserwacja zaburzeń funkcji tarczycy u pacjentów przewlekłe zakażonych HCV leczonych pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną. Przegl. Epidemiol. 2017; 17(4): 439-453.

Punktacja KBN/MNiSzW: 12.000

Index Copernicus: 107.840

Mój wkład w powstawanie tej pracy polegał na: opracowaniu projektu badania, zebraniu danych klinicznych, przeprowadzeniu interpretacji uzyskanych wyników, przygotowaniu wyników do analizy statystycznej, następnie przedstawieniu ich w formie tabel, analizie piśmiennictwa, zapewnieniu integralności całego projektu oraz przygotowaniu tekstu publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 80%.

Sumaryczna wartość punktacji prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego:

IF: 7.71

Punktacja KBN/MNiSzW: 95.000

Index Copernicus: 145.46

C. Omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania

Osiągnięciem będącym podstawą wnioskowania o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego jest spójny tematycznie cykl 7 publikacji dotyczących występowania zaburzeń czynności tarczycy u pacjentów przewlekłe zakażonych wirusami zapalenia

wątroby typu B lub C leczonych interferonem alfa ± rybawiryną. Został on udokumentowany trzema pracami oryginalnymi [2, 5, 7], dwoma opisami przypadków [3, 6] i dwiema pracami poglądowymi [1, 4]. Badania były prowadzone w Klinice Chorób Zakaźnych i Hepatologii Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu.

Historia stosowania interferonu alfa (IFN- α) w leczeniu następstw zakażeń wirusami zapalenia wątroby typu B (HBV) i C (HCV) sięga lat 80-tych ubiegłego wieku. Początkowo był on używany w monoterapii w postaci rekombinowanej (rIFN- α) trzy razy w tygodniu. W 2001 roku w wyniku połączenia IFN- α z cząsteczką glikolu polietylenowego powstała postać pegylowana (PegIFN- α). Okres półtrwania leku uległ wydłużeniu poprzez spowolnienie jego wydalania przez nerki, co spowodowało możliwość podawania go raz w tygodniu. Dostępne preparaty: PegIFN- α 2a będący połączeniem IFN- α 2a z dwoma łańcuchami glikolu polietylenowego (każdy o masie 20 kD) i PegIFN- α 2b stanowiący połączenie IFN- α 2b z jednym łańcuchem glikolu polietylenowego o masie 12 kD stosowano w terapii przewlekłych zapaleń wątroby typu C (pzw C) wraz z rybawiryną (RBV) - analogiem guanozyny, podawanym codziennie doustnie. PegIFN- α 2a jest także wykorzystywany od 2005 roku w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu B (pzw B). Równolegle w leczeniu zarówno pzw B jak i pzw C miał zastosowanie leukocytarny interferon naturalny alfa (IFN- α N3) otrzymywany z ludzkich leukocytów. Inne formy tej cytokiny, tj. IFN- α 2b sprzężony z cząstką albuminy lub IFN- α consensus-1 będący mieszaniną interferonów naturalnych i rekombinowanych, były używane rzadko.

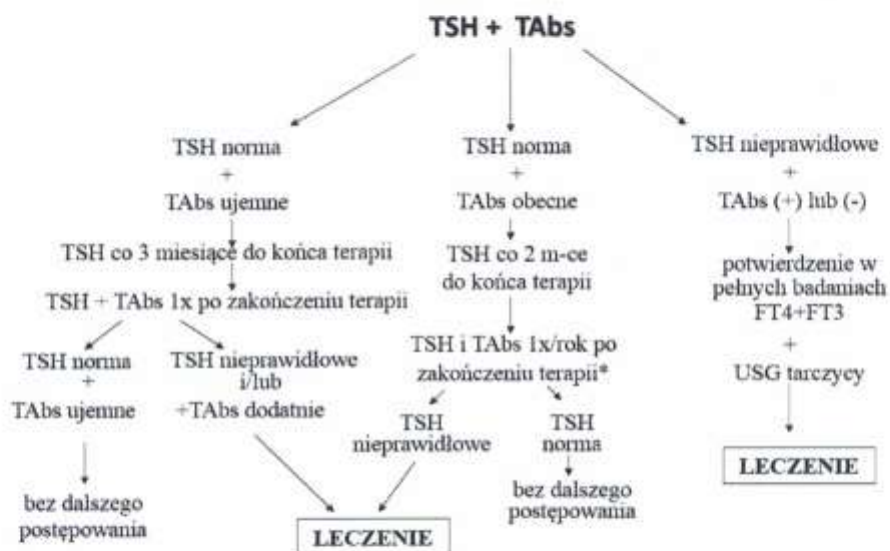
Terapia interferonem alfa, niezależnie od jego postaci, powoduje różne efekty uboczne. Niektóre z nich, jak gorączka, bóle mięśni i stawów lub zaburzenia hematologiczne występują już w początkowym okresie leczenia. Inne, jak zaburzenia nastroju, utrata włosów lub masy ciała, pojawiają się później. Związek pomiędzy tą cytokiną a zaburzeniami czynności tarczycy (TDs) opisano po raz pierwszy w 1985 roku u pacjentów leczonych z powodu nowotworów, np.: raka piersi.

W pracach poglądowych wprowadzających do tematu badawczego przedstawiłam aktualny stan wiedzy na temat zaburzeń funkcji tarczycy u pacjentów z pzw B lub pzw C leczonych interferonem [**Zaburzenia funkcji tarczycy u chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu C, leczonych interferonem alfa i rybawiryną. Zakażenia 2010;10(5):49-53; Interferon-induced thyroiditis during treatment of chronic hepatitis C. Endokrynol. Pol. 2012;63(1):66-70; IF 1.070**]. Wskazałam, że większość doniesień ukazujących powiązanie IFN- α z TDs u chorych przewlekłe zakażonych HBV

lub HCV pochodzi z okresu stosowania jego postaci rekombinowanej. Dotyczyły one 3% pacjentów zakażonych HBV oraz około 5-10% zakażonych HCV leczonych rIFN- α /RBV. Również przeciwciała przeciwtarczycowe (TAbs) wykrywano rzadziej u chorych z pzw B niż pzw C, odpowiednio u 5-10% i 20-42%. Częściej zagrożone wystąpieniem dysfunkcji tarczycy były kobiety a w przypadku zakażenia HCV również chorzy, u których przed leczeniem stwierdzano obecność przeciwciał przeciwko tyreoperoksydazie (TPOAbs) (46,1% vs 5,4%). Początkowo wykazano, że autoimmunologiczna niedoczynność tarczycy rozwija się częściej u pacjentów poddanych terapii skojarzonej IFN- α /RBV niż monoterapii IFN- α , późniejsze badania nie potwierdziły tej obserwacji. Podobnie nie wszyscy autorzy wiązali zwiększenie ryzyka wystąpienia TDs ze wzrostem skumulowanej dawki terapeutycznej IFN- α i wydłużeniem czasu leczenia. Wydaje się, że rozwój zaburzeń funkcji tarczycy zależy nie tylko od IFN- α , ale również od typu wirusa, gdyż w przeciwieństwie do zakażenia HCV nie obserwowano znaczącego wpływu zakażenia HBV na rozwój chorób autoimmunologicznych tarczycy.

IFN- α powoduje dysfunkcję gruczołu tarczowego głównie poprzez mechanizmy autoimmunologiczne, w przebiegu których dochodzi do produkcji autoprzeciwciał skierowanych przeciwko tarczycy co skutkuje destrukcją jej miąższu. U części chorych, u których nie obserwuje się tego zjawiska, wskazuje się na bezpośredni toksyczny wpływ IFN- α na tyreocyty. W oparciu o tę koncepcję TDs wywołane przez IFN- α podzielono na dwie grupy. Do zaburzeń o podłożu autoimmunologicznym zaliczono: obecność przeciwciał przeciwtarczycowych bez objawów klinicznych choroby tarczycy, chorobę Hashimoto i chorobę Gravesa. Drugą grupę stanowiły choroby spowodowane bezpośrednim toksycznym działaniem IFN- α na tarczycę, tj. destrukcyjne zapalenie tarczycy oraz nieautoimmunologiczna niedoczynność tarczycy. Zagrożenie chorobami tarczycy osób leczonych standardowo z powodu pzw B lub C spowodowało konieczność badania funkcji tego narządu zarówno przed rozpoczęciem leczenia, jak i podczas terapii. Kwalifikacja obejmowała staranne przeprowadzenie badania podmiotowego (wywiad w kierunku chorób tarczycy u chorego i jego bliskich krewnych) oraz przedmiotowego (objawy zaburzeń funkcji tarczycy). Rutynowo należało oznaczać poziom hormonu tyreotropowego (TSH) i wolnej tyroksyny (FT4) oraz przeciwciał przeciwtarczycowych (TAbs): TPOAbs i przeciwko tyreoglobulinie (TgAbs). Celem tych badań była identyfikacja pacjentów z subkliniczną niedoczynnością (sHT) lub nadczynnością tarczycy (SH) oraz jawną chorobą tarczycy. W pracach przedstawiono algorytm postępowania oraz kryteria leczenia rozpoznanych TDs. Wskazano, że takie objawy, jak: ubytek masy ciała, wypadanie włosów, drażliwość emocjonalna, zaburzenia pamięci, ogólne osłabienie oraz

zmniejszenie tolerancji wysiłku, przypisywane leczeniu podstawowemu, były często wczesną manifestacją TDs.



* U osób z obecnością TABs przed terapią zaleca się oznaczenie TSH co 12 miesięcy po zakończeniu terapii IFN- α /RBV

W erze terapii PegIFN- α $\pm$ RBV zwrócono uwagę na zależność między ujawnieniem się TDs a krajem pochodzenia leczonych, ich pochodzeniem etnicznym, predyspozycjami genetycznymi oraz zawartością jodu w pożywieniu i organizmie osób zakażonych. Aktualnie szacuje się, że problem może dotyczyć od 0% do 6,7% zakażonych HBV i od 4,7% do 27,8% zakażonych HCV. Ponadto, wraz z postępem wiedzy na temat zakażenia HCV, TDs uznano za jedną z jego pozawątrobowych manifestacji. Szczególnie dotyczy niedoczynności tarczycy (HT), która występuje u 2% do 13% pacjentów z pzw C i u około 25% chorych, u których wykrywa się TABs.

W pierwszym z prezentowanych badań własnych [Can pegylated interferon α 2a cause development of thyroid disorders in patients with chronic hepatitis B? Expert Opin. Drug Saf. 2014;13(8):1009-1014; IF 2.911] celem była ocena typu, częstości występowania i odległych następstw zaburzeń funkcji tarczycy rozpoznawanych u pacjentów z pzw B leczonych PegIFN α -2a. Równie istotna była odpowiedź czy w tej grupie chorych powinien być stosowany schemat monitorowania TDs opracowany dla pacjentów zakażonych HCV. W Polsce dominują chorzy z niewykrywalnym HBeAg (95%), zakażeni genotypem A HBV (67%), u których PegIFN α -2a jest szczególnie

skuteczny. Wprowadzenie do rekomendacji oznaczeń TAbS ma swoje implikacje kliniczne i ekonomiczne.

Badaniem objęto 106 pacjentów (w tym 26 kobiet) z monoinfekcją HBV w wieku od 20 do 58 lat (średni wiek 31,8 lat) leczonych w latach 2006-2011 PegIFN α -2a w dawce 180 μ g podawanej podskórną raz w tygodniu przez 48 tygodni. Wszyscy pacjenci byli uprzednio nieleczeni, HBeAg ujemni, aktywność ALT przekraczała co najmniej dwukrotnie górną granicę normy. Przed rozpoczęciem terapii u każdego z nich oznaczono poziom TSH i TAbS: TPOAbS i TgAbS. Badanie poziomu TSH powtarzano co 3 miesiące w czasie terapii i 12 miesięcy po jej zakończeniu. W przypadku wykrycia nieprawidłowej wartości TSH, jego oznaczeń wraz z FT4 dokonywano co 2 miesiące. W tym czasie ponownie oznaczano TAbS. Równocześnie pacjenta obejmowano opieką specjalisty endokrynologa, pod którą pozostawał do czasu uzyskania eutyreozy. Wszyscy badani rozpoczęli terapię PegIFN- α 2a z prawidłowymi poziomami TSH i TAbS oraz negatywnym wywiadem w kierunku chorób tarczycy.

Podsumowanie i omówienie uzyskanych wyników: Badanie własne wykazało, że TDs nie występują często (6,6%). W prezentowanej analizie, TAbS pojawiły się podczas terapii u dwóch chorych i były to wyłącznie TPOAb. Potwierdza to bezpośredni toksyczny wpływ IFN- α na tyreocyty jako główny mechanizm rozwoju TDs u chorych z pzw B. W grupie badanej dotyczył on więcej niż 2/3 przypadków. Wykazano dominujący udział zjawisk nieautoimmunologicznych w rozwoju TDs u chorych z pzw B stąd wydaje się, że u pacjentów z pzw B nie jest konieczne rutynowe oznaczanie TAbS podczas kwalifikacji do leczenia PegIFN- α 2a. Omawiane badanie potwierdziło, że do rozwoju TDs dochodzi częściej u kobiet niż u mężczyzn. Chociaż mężczyźni stanowili 75% leczonych, TDs wystąpiły tylko u jednego. Wśród dysfunkcji tarczycy dominowała jej niedoczynność (6/7 przypadków). Częściej również obserwowano subkliniczne manifestacje zarówno HT jak i nadczynności tarczycy (H). Badanie nie potwierdziło danych literaturowych dotyczących odwracalności i przemijającego charakteru TDs. Połowa pacjentów po roku od zakończenia leczenia wymagała nadal opieki specjalisty endokrynologa.

Zaburzenia funkcji tarczycy nie stanowiły bezwzględnego przeciwwskazania do terapii PegIFN- α /RBV a wyindukowane prowadzonym leczeniem rzadko były przyczyną jego przedwczesnego zakończenia. Wstępne własne doświadczenia wskazywały, że do przerwania terapii częściej dochodziło w przypadku rozwoju H.

Celem kolejnych prac była prezentacja sytuacji klinicznych, w których doszło do wystąpienia stanów zagrożenia życia związanych z TDs wywołanych przez PegIFN- α .

Wymagały one natychmiastowej interwencji i konieczności ścisłej współpracy lekarzy różnych specjalności.

Jednym z omówionych zagadnień była ostra agranulocytoza wywołana stosowaniem leków przeciwtarczycowych (ATD) u pacjentek, u których doszło do rozwoju nadczynności tarczycy podczas leczenia PegIFN- α /RBV [**Agranulocytosis during treatment of chronic hepatitis C complicated by hyperthyreosis. Case reports. Endokrynologia Polska 2012;63(1):52-55; IF 1.070**]. Początkowo w leczeniu nadczynności zastosowano u obu tiamazol. U jednej z nich z powodu złej tolerancji zamieniono go na propyltiouracyl. Leki podano w pełnej dawce uzyskując eutyreozę. Agranulocytoza rozwinęła się w ciągu pierwszych trzech miesięcy leczenia ATD i miała przebieg średnio ciężki (gorączka, dreszcze, bóle gardła, ogólne osłabienie, zmiany w gardle pod postacią nalotów na migdałkach, liczba granulocytów obojętnochłonnych – ANC – 108/ μ l) i ciężki (dodatkowo powiększenie szyjnych węzłów chłonnych, szczękoscisk, owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej, ANC 16/ μ l). Za prawdopodobną przyczynę agranulocytozy pomimo równoczesnego stosowania dwóch leków mielosupresyjnych (ATD i IFN- α) uznano ATD. W dostępnym piśmiennictwie nie opisywano agranulocytozy w czasie podawania PegIFN- α , co najprawdopodobniej wynikało z obowiązujących standardów postępowania zalecających redukcję dawki PegIFN- α przy obniżeniu ANC poniżej 750/mm³, a odstawienie przy obniżeniu ANC poniżej 500/mm³. ANC, przy której terapia ATD powinna być przerywana nie jest jednoznacznie określona. Praca ta ma duże implikacje praktyczne, wskazując, że nie zawsze udaje się zapobiec ostrej agranulocytozie polekowej, mimo postępowania zgodnie z obowiązującymi standardami. W omawianych przypadkach redukcja dawki PegIFN- α i częste kontrole morfologii krwi okazały się niewystarczające. Ponadto wskazano na problem interakcji lekowych, niedoceniany w tamtym okresie.

W kolejnej pracy przedstawiono przypadek pacjentki z chorobą Hashimoto w wywiadzie, u której w czasie terapii pzw C PegIFN- α /RBV doszło do rozwoju nadczynności tarczycy [**Tyreotoksykoza indukowana interferonoterapią przewlekłego zapalenia wątroby typu C u kobiety z chorobą Hashimoto. Pol. Merkuriusz Lek. 2014;37(218):108-110**]. Obserwowano zwiększenie miana TPOAbs i pojawienie się przeciwciał przeciwko receptorowi TSH. Rozpoznano ciężką tyreotoksykozę (FT4 50,6 pmol/L). Odstawiono leki przeciwwirusowe i włączono dożylnie tiamazol oraz metylprednizolon. Leczenie kontynuowano doustnym ATD i hormonami kory nadnerczy w malejących dawkach przez dwa miesiące. Po pierwszych trzech tygodniach

intensywnego leczenia uzyskano ustąpienie objawów klinicznych nadczynności tarczycy i zdecydowano się powrócić do terapii pzw C. Nie uzyskano jednak odpowiedzi wirusologicznej. W omawianym przypadku o rozpoczęciu leczenia pzw C przesądziło zaawansowanie choroby wątroby, wieloletnie utrzymywanie się eutyreozy pomimo obecności TPOAbs i niepokój pacjentki o jej stan zdrowia wynikający z choroby wątroby. Terapię przeciwwirusową przerwano w momencie wystąpienia H, ale po przerwie i uzyskaniu eutyreozy ponownie ją kontynuowano, nie uzyskując odpowiedzi wirusologicznej. W konsekwencji mimo, iż endokrynolodzy potrafiliby w przyszłości uchronić chorą przed ryzykiem potencjalnych powikłań nie było celowe powtórzenie tej samej terapii. Prezentowany przypadek był pierwszym opisem *hashitoxicosis* wyidukowanego przez IFN- α w piśmiennictwie polskim.

Pacjentki przedstawione w powyższych pracach wyeliminowały zakażenie HCV podczas terapii bezinterferonowych. U żadnej z nich nie obserwowano nawrotu zaburzeń funkcji tarczycy. Przedstawione obserwacje potwierdzają hipotezę dotyczącą roli IFN- α w indukcji TDs.

Terapię PegIFN- α /RBV stosowano rutynowo u chorych z pzw C i wyrównaną marskością wątroby (w skali Child-Pugh klasa A). Cytopenie obserwowane u pacjentów z marskością wątroby dyskwalifikowały ich z terapii standardowej. Zgodnie z rekomendacjami podawanie PegIFN- α było przeciwwskazane u chorych z liczbą płytek krwi poniżej $90 \times 10^3/\mu\text{l}$ i/lub leukocytów obojętnochłonnych poniżej $1500/\text{mm}^3$. U części pacjentów zaburzenia hematologiczne rozwijały się w czasie terapii co skutkowało początkowo redukcją dawek leków, a w dalszej kolejności przerwaniem leczenia. W tych przypadkach podejmowano próby kontynuacji leczenia wykorzystując IFN- αN3 .

W pracy [**Natural leukocyte interferon alpha (Alfaferone) combined with ribavirin in the treatment of patients with HCV-related cirrhosis: our experience. Infection 2011;39(5):433-437; IF 2.659**] przedstawiono TDs w grupie 23 pacjentów z marskością wątroby HCV leczonych naturalnym interferonem alfa i rybawiryną. Założono, że IFN- αN3 charakteryzujący się słabszą immunogennością wywoła mniej przypadków TDs.

Badana grupa składała się z 15 kobiet i 8 mężczyzn w wieku od 17 do 68 lat, u których w latach 2005-2008 zastosowano 48-tygodniową terapię skojarzoną IFN- αN3 /RBV. IFN- αN3 podawano w dawce 3 mln IU trzy razy w tygodniu podskórnie, RBV codziennie doustnie w dawce zależnej od masy ciała. Pacjenci po wcześniejszych nieskutecznych terapiach przeciwwirusowych stanowili ponad 1/3 badanej grupy.

TDs pod postacią nadczynności tarczycy wykryto tylko u jednego chorego uprzednio nieleczzonego (4,3%). Zastosowano leczenie ATD uzyskując eutyreozę i terapię kontynuowano. U kolejnych trzech chorych IFN- α N3 nie zaostrzył TDs istniejących przed rozpoczęciem terapii, a będących następstwem wcześniej stosowanego leczenia PegIFN- α /RBV. Terapia była dobrze tolerowana a występujące działania niepożądane, niezależnie od ich charakteru, miały łagodne nasilenie. Badanie potwierdziło hipotezę o mniejszej immunogenności IFN- α N3 aczkolwiek liczebność badanej grupy może stanowić ograniczenie.

Prowadzone przez kilka lat obserwacje zaburzeń funkcji tarczycy u pacjentów z pzw C skłoniły mnie do przeprowadzenia badań, których celem było określenie czynników warunkujących utrzymanie się lub remisję TDs powstałych pod wpływem leczenia przeciwwirusowego [**Długoterminowa obserwacja zaburzeń funkcji tarczycy u pacjentów przewlekle zakażonych HCV leczonych pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną. Przegl. Epidemiol. 2017;17(4):439-453**]. To jedno z najmniej poznanych zagadnień, a wyniki dotychczas opublikowanych badań są często sprzeczne. Drugim interesującym mnie zagadnieniem była ocena wpływu trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR24), czyli eliminacji zakażenia HCV na ustąpienie dysfunkcji tarczycy istniejących przed rozpoczęciem terapii przeciwwirusowej. Kolejnymi celami była ocena częstości występowania i rodzaju TDs u pacjentów leczonych PegIFN- α /RBV.

Badaną populację stanowiło 1047 uprzednio nieleczonych pacjentów z potwierdzoną monoinfekcją HCV w wieku od 18 do 80 lat (średni wiek 40 lat) leczonych PegIFN- α /RBV pomiędzy 1 styczniem 2005 a 31 grudniem 2012 roku. Kobiety stanowiły 50,3% badanej grupy. Wszyscy badani rozpoczynali leczenie w stanie eutyreozy. Pacjenci otrzymywali PegIFN- α 2a i RBV lub PegIFN- α 2b wraz z RBV w dawkach zgodnych z charakterystykami produktów leczniczych. Rodzaj PegIFN- α i RBV był ustalany przez lekarza prowadzącego terapię a czas trwania leczenia uzależniony od genotypu HCV i typu odpowiedzi wirusologicznej. Zasady przerwania terapii zostały określone zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w danym okresie leczenia. Badanie podmiotowe, przedmiotowe i testy funkcji tarczycy (TSH, FT4) przeprowadzono u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia, a następnie powtarzano co 3 miesiące podczas terapii oraz 6, 12, 24 miesiące po jej zakończeniu. Zaburzenia czynności tarczycy uznano za przetrwałe, gdy utrzymywały się dwa lata po zakończeniu terapii PegIFN- α /RBV i pacjent wymagał opieki specjalisty endokrynologa. W celu wyboru niezależnych czynników predykcyjnych uzyskania remisji TDs wykorzystano Analizę Regresji Logistycznej. Zmienne istotne na poziomie 0,2 w modelach z jedną zmienną objaśniającą

były uwzględniane w modelach z wieloma zmiennymi objaśniającymi. Procedura wstecznej eliminacji zmiennych pozwoliła na identyfikację najistotniejszych predyktorów. Różnice uznawano za statystycznie istotne, gdy $p < 0,05$.

Podsumowanie i omówienie uzyskanych wyników: TDs rozpoznano u 116/1047 chorych. Podzielono ich na dwie grupy. Grupa A składała się z 77 pacjentów, u których TDs rozwinęły się w trakcie lub po zakończeniu leczenia. Grupę B stanowiło 39 chorych z TDs obecnymi przed rozpoczęciem terapii PegIFN- α /RBV. Pacjenci w grupie A byli młodsi ($p=0,033$), charakteryzowały ich niższe wyjściowe wartości wirerii HCV ($p=0,044$) i mniej zaawansowane zmiany zapalne w biopsji wątroby ($p=0,035$) w porównaniu do chorych z grupy B. W obu grupach TDs obserwowano częściej u kobiet niż u mężczyzn ($p < 0,001$). Częstość występowania TDs wyniosła 7,4% a dominującą manifestacją w obu grupach leczonych pacjentów była HT. Zaobserwowano, że zaostrzenie istniejącej wcześniej dysfunkcji tarczycy najczęściej dotyczyło pacjentów z HT; również wole ulegało konwersji w HT. Co ciekawe u wszystkich pacjentów obserwowano jawną HT (objawy kliniczne i cechy laboratoryjne) i wymagali oni terapii substytucyjnej lewotyroksyną. Dane te pozostają w opozycji do uzyskanych w badaniach prowadzonych w innych krajach, gdzie dominowała sHT. Zróżnicowanie manifestacji TDs można wyjaśnić między innymi zmienną zawartością jodu w diecie leczonych pacjentów. W populacjach o dużym spożyciu jodu średni poziom TSH w surowicy zwiększa się wraz z wiekiem i tym samym rośnie ryzyko rozwoju HT. Niskie spożycie jodu jest związane z H i wolem. Zjawisko to jest szczególnie widoczne w populacji kaukaskiej, w której istnieje uwarunkowana genetycznie wysoka skłonność do rozwoju chorób autoimmunizacyjnych tarczycy. W prezentowanej pracy występowanie HT, niezależnie od czasu pojawienia się objawów (przed vs w czasie terapii), było negatywnym czynnikiem predykcyjnym remisji TDs. Ogółem ustąpienie TDs odnotowano u 50,9% leczonych pacjentów, przy czym u większości miało to miejsce po upływie 6 miesięcy od zakończenia terapii PegIFN- α /RBV. W praktyce klinicznej ocena pacjentów pół roku po zakończeniu terapii (SVR24) bywa nierzadko ostatnią. Z drugiej strony u prawie połowy chorych TDs utrzymywały się przez ponad dwa lata, a pacjenci wymagali stałej opieki endokrynologicznej.

Wykazano, że płeć, wiek, genotyp HCV, zaawansowanie włóknienia, wyjściowa aktywność ALT i typ PegIFN- α nie miały wpływu na remisję TDs, natomiast niższa wyjściowa wartość wirerii ($p=0,001$), typ TD (H 78,1%, destrukcyjne zapalenie tarczycy 62,5%, HT 38,7% i wole 0%, $p < 0,001$) były z nią związane. Wykorzystując metodę Analizy Regresji Logistycznej udowodniono, że H w porównaniu z HT zwiększała szansę na remisję TD (OR=4,87 (1,65-14,35), $p=0,004$) podczas, gdy TDs istniejące przed

rozpoczęciem terapii i wyższa wyjściowa wiremia powodowały zmniejszenie prawdopodobieństwa jej uzyskania, odpowiednio $OR=0,21$ ($0,07-0,58$), $p=0,003$ i $OR=0,4$ ($0,22-0,73$), $p=0,003$. Co więcej, Analiza Regresji Logistycznej potwierdziła, że u chorych z HT, płeć męska zwiększa prawdopodobieństwo jej remisji ($OR=4,13$ ($1,09-15,64$), $p=0,037$), natomiast początek HT przed terapią PegIFN- α /RBV i wysoka wyjściowa wiremia zmniejszają je, odpowiednio $OR=0,18$ ($0,04-0,74$), $p=0,017$ i $OR=0,31$ ($0,12-0,79$), $p=0,014$. W grupie chorych z H nie zidentyfikowano czynników predykcyjnych remisji TDs. W prezentowanym badaniu u 35,1% pacjentów z TDs powstałymi w czasie terapii PegIFN- α /RBV czynność tarczycy nie powróciła do normy.

W badaniu zidentyfikowano trzy niezależne czynniki związane z niekorzystnym zejściem TDs: niedoczynność tarczycy, wysoka wyjściowa wiremia HCV i obecność TDs przed rozpoczęciem terapii PegIFN- α /RBV.

TDs uznaje się za możliwą pozawątrobową manifestację zakażenia HCV. Wiadomo, że terapia PegIFN- α /RBV powoduje zaostrzenie istniejących już TDs. Obserwowano to również w prezentowanym badaniu, nie mniej jednak we wszystkich przypadkach, po modyfikacji dawek leków (lewotyroksyna, ATD) uzyskiwano eutyreozę. Analizowano także jak osiągnięcie SVR24 wpływa na ustąpienie TDs istniejących przed rozpoczęciem terapii PegIFN- α /RBV. W badanej grupie TDs rozpoznano przed rozpoczęciem interferonoterapii u 3,7% chorych, ale tylko u 0,86% stwierdzono ich ustąpienie po jej zakończeniu. Spośród 9 przypadków remisji TDs tylko cztery były związane z osiągnięciem SVR24. Prawdopodobnie nie wszystkie przypadki TDs były przyczynowo związane z zakażeniem HCV. Z drugiej strony pomimo eliminacji zakażenia HCV w wyniku skutecznej terapii, może nie dochodzić do ustąpienia zmian w mięszu tarczycy, będących następstwem procesów autoimmunologicznych zapoczątkowanych przez wirusa, a tym samym remisji choroby tarczycy. Ponadto, pewnym ograniczeniem jest fakt, że nie oznaczano rutynowo u wszystkich leczonych TABs, stąd brak możliwości oceny charakteru przetrwałych TDs (autoimmunologiczne vs nieautoimmunologiczne).

Podsumowując, moje osiągnięcie naukowe stanowi kompleksowy opis zaburzeń funkcji tarczycy związanych z terapią IFN- α /RBV u pacjentów przewlekle zakażonych HBV lub HCV, a także zawiera wytyczne dotyczące postępowania diagnostycznego i terapeutycznego. Dotychczas nie określano czynników wpływających na utrzymywanie się TDs po zakończonym leczeniu. Ma to przełożenie na codzienną praktykę kliniczną. Pacjentów z TDs i współistniejącymi czynnikami ryzyka należy uczulić, że mogą one nie

ustąpić i objąć opieką specjalisty endokrynologa. Własne doświadczenia skłoniły również do stworzenia wielodyscyplinarnego zespołu lekarzy (specjalista chorób zakaźnych, endokrynolog, psychiatra), którego zadaniem jest kwalifikacja do leczenia przeciwwirusowego. Analiza przeprowadzona wśród ponad 1000 pacjentów zakażonych HCV leczonych PegIFN- α ±RBV w jednym ośrodku stanowi unikalne opracowanie w skali kraju.

W oparciu o przeprowadzone badania wykazano, że:

1. Zaburzenia funkcji tarczycy stanowią trwałe powikłanie interferonoterapii zarówno u pacjentów zakażonych HBV jak i HCV.
2. Częściej obserwowano niedoczynność niż nadczynność tarczycy. W przeciwieństwie do chorych zakażonych HCV, u zakażonych HBV dominowały subkliniczne postaci dysfunkcji gruczołu tarczowego.
3. Niedoczynność tarczycy, wysoka wyjściowa wiremia HCV oraz obecność TDs przed rozpoczęciem terapii stanowią niezależne czynniki ryzyka przetrwania dysfunkcji tarczycy u zakażonych HCV.
4. Wydaje się, że czynniki autoimmunologiczne nie odrywają dominującej roli w rozwoju TDs u chorych zakażonych HBV.
5. U pacjentów z pzw B i negatywnym wywiadem w kierunku chorób tarczycy nie wydaje się konieczne oznaczanie TAbS podczas kwalifikacji do leczenia.
6. Leczenie (Peg)IFN- α ±RBV w przeszłości musi być brane pod uwagę jako potencjalny czynnik ryzyka wystąpienia choroby tarczycy.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo – badawczych

Poza omówionym cyklem 7 publikacji będących podstawą wnioskowania o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego mój pozostały dorobek obejmuje prace dotyczące następujących zagadnień.

1. Choroby układu oddechowego u zakażonych HIV i rola bronchoskopii oraz płukania oskrzelowo-pęcherzykowego w ich diagnostyce.
2. Bezpieczeństwo terapii przeciwwirusowych ze szczególnym uwzględnieniem możliwości zapobiegania i leczenia występujących działań niepożądanych.

3. Skuteczność terapii przeciwwirusowych stosowanych u pacjentów zakażonych HCV i HBV.
4. Prace zawierające opisy przypadków.

Ad. 1.

W pierwszych latach pracy (1994-2002) moje zainteresowania naukowe były związane z zakażeniem HIV. Był to okres, gdy dostępność do terapii antyretrowirusowej nie była powszechna a większość zakażonych HIV stanowiły osoby stosujące środki odurzające drogą dożylną. Zaburzenia odporności typu komórkowego w wyniku zakażenia HIV były u nich przyczyną rozwoju licznych patologii dotyczących różnych układów, w tym oddechowego. W tych latach u 70% zakażonych HIV obserwowano co najmniej jeden epizod choroby płuc, a analiza badań pośmiertnych wykazywała zmiany w układzie oddechowym u 90% chorych z AIDS. Wyniki badania przedmiotowego były pomocne w ustaleniu rozpoznania jedynie u połowy zakażonych, podobnie często rutynowe zdjęcie klatki piersiowej nie wykazywało nieprawidłowości. W celu poprawy diagnostyki i tym samym leczenia chorób układu oddechowego u naszych pacjentów odbyłam szkolenie w Pracowni Bronchoskopii Wojewódzkiego Szpitala Chorób Płuc w Bydgoszczy. Po zdobyciu umiejętności wykonywania bronchofiberoskopii (BF) i płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (BAL) samodzielnie przeprowadzałam te badania u pacjentów naszej Kliniki. Było to w Polsce pionierskie postępowanie w diagnostyce chorób płuc u zakażonych HIV. Efektem badań był cykl publikacji i streszczeń zjazdowych poświęcony temu zagadnieniu, ale przede wszystkim wzrost standardu opieki nad chorymi zakażonymi HIV z patologią układu oddechowego.

Pierwsza z prac o charakterze poglądowym [**Diagnostic management of bronchoalveolar lavage fluid as a method of choice in the diagnosis of pulmonary diseases in HIV-positive patients HIV AIDS Rev. 2002;1:22-27**] stanowi podsumowanie aktualnej wiedzy na temat chorób płuc u zakażonych HIV. Omówiłam w niej wskazania i przeciwwskazania do wykonania BF i BAL, a także ich znaczenie w diagnostyce chorób układu oddechowego. Wskazałam, że BAL stwarza możliwość wykrycia czynnika odpowiedzialnego za patologię układu oddechowego oraz poszerza wiedzę o procesach zapalnych zachodzących w mikrośrodku płucnym i działaniu retrowirusa na mechanizmy obronne płuc gospodarza. Uzyskane popłuczyny oskrzelowo-pęcherzykowe (BALF) mogą być wykorzystane do wykrycia szczepów *Pneumocystis jirovecii* (dawniej *Pneumocystis carinii*) opornych na ko-trimoksazol oraz przeprowadzenia wielu badań, z których do najbardziej przydatnych należą:

- cytologiczne – oznaczenie ogólnej liczby komórek, makrofagów, limfocytów, neutrofili, eozynofili, stosunku liczby limfocytów T CD4/CD8;
- bakteriologiczne – bakterioskopia bezpośrednia, posiewy w kierunku flory swoistej (wykrywanie prątków gruźlicy i nieswoistych) i nieswoistej;
- serologiczne – wykrywanie przy pomocy przeciwciał monoklonalnych antygenów grzybów: *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*;
- immunofluorescencyjne – wykrywanie antygeny *P. jiroveci*, wirusa cytomegalii
- histologiczne – wykrywanie ciał wtrętowych CMV w makrofagach
- mikologiczne, wirusologiczne i genetyczne z użyciem specyficznych sond genetycznych do bezpośredniej hybrydyzacji oraz amplifikacji DNA.

Ponadto w artykule omówiłam etiologię zakażeń układu oddechowego w tej grupie pacjentów, zwracając uwagę, że izolacja w BALF takich drobnoustrojów jak: *P. jiroveci*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis* jest równoznaczna z rozpoznaniem choroby płuc tej etiologii. Czulość BAL we wszystkich tych przypadkach przekraczała 60%. Ocena BALF pozwala rozpoznać zakażenia mieszane, których częstość występowania gwałtownie wzrasta w miarę pogłębiania się deficytu immunologicznego. BAL nie znalazło zastosowania w diagnostyce chorób nowotworowych (mięsak Kaposiego, chłoniaki) i idiopatycznych chorób płuc.

Kolejna publikacja [Assessment of selected cytological and immune factors in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) in HIV-infected patients. HIV AIDS Rev. 2004;3:34-38], której celem była ocena wybranych parametrów cytologicznych i immunologicznych w BALF oraz ich znaczenia w prognozowaniu przebiegu zakażenia HIV, to prezentacja wyników badań własnych. Analizą objęto 30 osób zakażonych HIV (10 kobiet i 20 mężczyzn) w wieku od 24 do 40 lat (średni wiek wynosił 32 lata) hospitalizowanych w latach 1994-2000. Grupę porównawczą stanowiło 10 osób nie zakażonych HIV (5 kobiet i 5 mężczyzn) w wieku od 40 do 55 lat (średni wiek 44,5 lata). BAL wykonywano w oskrzeliu języczka. Podawano 150 ml jałowego fizjologicznego roztworu NaCl o temperaturze pokojowej w 5 frakcjach po 30 ml, które następnie zbierano do osobnych probówek. Odzyskiwano 80-120 ml podanej objętości płynu. W BALF określano ogólną liczbę komórek oraz procentowy udział w całej populacji limfocytów, neutrofili, makrofagów, monocytów, eozynofili, bazofili i stosunek limfocytów T CD4/CD8. Ponadto poszukiwano antygenów grzybów: *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans*, *P. jiroveci* oraz wykonywano posiewy w kierunku

flory bakteryjnej swoistej i nieswoistej. We krwi obwodowej określano stosunek CD4/CD8. Analizę przeprowadzono u bezobjawowo zakażonych HIV i z patologiami układu oddechowego oraz u chorych z grupy porównawczej.

Stwierdzono, że bezobjawowo zakażonych HIV charakteryzuje zmniejszenie ogólnej liczby komórek oraz limfocytów i monocytów, natomiast wzrost liczby makrofagów i neutrofili w stosunku do osób nie zakażonych HIV. Różnica między średnimi wartościami była statystycznie znamienna ($p < 0,005$). U osób zdrowych stosunek limfocytów T CD4/CD8 zarówno we krwi obwodowej jak i w BALF był wyższy niż u bezobjawowo zakażonych HIV ($p < 0,005$). Najwyższy wzrost neutrofili obserwowano u chorych z pneumocystozowym i bakteryjnym zapaleniem płuc, natomiast limfocytów u chorych z gruźlicą płuc.

Podsumowując wykazano, że analiza cytologiczna BALF może być pomocna przy ocenie procesów zachodzących w płucach pod wpływem zakażenia HIV i związanych z nim chorób układu oddechowego. Niemniej jednak prognozowanie przebiegu zakażenia HIV wymaga oceny dodatkowych parametrów.

W następnej publikacji przedstawiłam własne doświadczenia i obserwacje dotyczące etiologii i częstości występowania zakażeń układu oddechowego u zakażonych HIV oraz przydatności BF i BAL w ich diagnozowaniu. Ponadto celem pracy była analiza wpływu wykrytych patologii dróg oddechowych na rozpoznanie AIDS [**The role of fiberoptic bronchoscopy and bronchoalveolar lavage as diagnostic tools for respiratory tract diseases in HIV-infected patients. HIV AIDS Rev. 2004;3:28-33**]. Badaniem objęto 54 chorych (13 kobiet, 41 mężczyzn) w wieku od 22 do 53 lat (średni wiek 36,8 lat). Zakażenie HIV wykryto u nich w okresie od 1 miesiąca do niespełna 9 lat (średnio 2 lata) przed wykonaniem BF. U każdego z zakwalifikowanych do BF przeprowadzano badanie podmiotowe, przedmiotowe oraz radiologiczne klatki piersiowej. W BALF poszukiwano wykładników najczęściej występujących zakażeń bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych.

Objawy zgłaszane przez chorych były mało specyficzne, radiogramy klatki piersiowej pozostawały prawidłowe u połowy z nich. Zwłaszcza w tych przypadkach BF połączona z BAL miała decydujące znaczenie w rozpoznaniu chorób płuc. Najczęściej izolowanym w BALF drobnoustrojem był *P. jiroveci* (32) następnie *Mycobacterium tuberculosis* (9), *Candida albicans* (6), cytomegalowirus (3) i u jednego pacjenta *Cryptococcus neoformans*. W 15 przypadkach rozpoznano bakteryjne zapalenie płuc. Nierzadko wykryte zakażenia współistniały ze sobą. W konsekwencji u 36 chorych rozpoznano AIDS na podstawie

wykrytych chorób wskaźnikowych. Przy liczbie 7 takich rozpoznań przed BF oznaczało to ponad 5-krotny wzrost i wskazywało na znaczącą rolę BF i BAL w diagnostyce chorób płuc w tej grupie chorych.

Postulowano we wnioskach pracy rozpowszechnienie BF i BAL w ośrodkach terapii AIDS oraz rozszerzenia wskazań do ich prowadzenia. O znaczeniu praktycznym tych badań świadczy obecność BF i BAL w aktualnych rekomendacjach Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS.

Oprócz omówionych powyżej prac ten okres mojej działalności naukowej dokumentują publikacje przedstawione poniżej, a także liczne doniesienia ze zjazdów i konferencji zagranicznych oraz krajowych.

1. Jaruga B, Halota W, Dybowska D, **Kozielewicz D**. Test do równoczesnego wykrywania Ag p24 i przeciwciał anty HIV1/HIV2 (VIDAS HIV DUO) - w praktyce laboratoryjnej. *Diagn. Lab.* 1999;35:321-327.
2. Pawłowska M, Halota W, **Kozielewicz D**. HIV/HCV co-infection - available treatment with case report. *HIV AIDS Rev.* 2004;3:44-46.
3. Olczak A, Grąbczewska E, **Kozielewicz D**, Gorzelak B. Gruźlica w grupie pacjentów zakażonych HIV. *Przegl. Epidemiol.* 2008;62:63-69.

Ad. 2.

W kolejnych latach pracy (po 2002 roku) moje zainteresowania naukowo-badawcze i jako lekarza skoncentrowały się na problematyce zakażeń wirusami hepatotropowymi. Był to okres wdrażania u pacjentów zakażonych HCV terapii skojarzonej pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną, zwanej później terapią standardową. Zajmowałam się kwalifikacją i prowadziłam leczenie pacjentów z pzw C. Istotne dla mnie, obok osiągnięcia jak najwyższej skuteczności, były aspekty związane z jego bezpieczeństwem.

Dane opublikowane w pierwszych latach stosowania terapii standardowej wskazywały, że ponad 75% leczonych doświadczało co najmniej jednego działania niepożądanego. Najczęściej były to objawy rzekomogrypowe, zaburzenia neuropsychiatryczne i zmiany hematologiczne. Ich wystąpienie skutkowało zmniejszeniem dawki PegIFN- α lub RBV u 19-38% pacjentów albo przerwaniem leczenia u 4-19%. Takie postępowanie prowadziło do znamienego obniżenia skuteczności terapii mierzonej uzyskaniem SVR24, szczególnie gdy do redukcji leków dochodziło w pierwszych 12 tygodniach terapii. Stąd ważne było zdobycie wiedzy i umiejętności pozwalających na bezpieczne „przeprowadzenie”

pacjenta przez początkowo 24-tygodniową, a w późniejszym okresie nawet 72-tygodniową terapię.

W ciągu lat wypracowano w Klinice Chorób Zakaźnych i Hepatologii w Bydgoszczy model opieki nad pacjentami poddanymi leczeniu PegIFN- α /RBV, którego celem było zapobieganie i redukcja szkód wyrządzonych przez leki. Dotyczyło to między innymi powikłań psychiatrycznych. Standardem stało się przeprowadzanie w okresie kwalifikacji do leczenia konsultacji psychiatrycznej, którą następnie powtarzano co 3 miesiące w czasie terapii i po jej zakończeniu. W przypadku wykrycia zaburzeń psychiatrycznych pacjent pozostawał pod opieką specjalisty do czasu ich remisji. Wynikiem badań prowadzonych we współpracy z Zakładem Neuropsychologii Klinicznej Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu był cykl prac, doniesień zjazdowych i konferencyjnych poświęconych tej tematyce.

Celem pierwszej z nich było określenie rodzaju i częstości występowania poważnych neuropsychiatrycznych skutków ubocznych (pnsu) u chorych z pzw C leczonych IFN- α (rekombinowanym lub pegylowanym) i RBV [**Neuropsychiatryczne skutki uboczne u chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C leczonych pegylowanym lub rekombinowanym interferonem-alfa. Przegl. Epidemiol. 2008;62:93-100**]. Pnsu terapii IFN- α /RBV zdefiniowano jako następstwa neurologiczne i psychiatryczne związane z koniecznością przerwania leczenia lub inicjacją przewlekłych zaburzeń wymagających systematycznego leczenia.

Obserwowano grupę 273 chorych, bez istotnych obciążeń neurologicznych i psychiatrycznych w wywiadzie, w tym 144 mężczyzn i 129 kobiet w wieku od 18 do 69 lat (średnia 41 lat) leczonych w latach 2002-2006 rIFN- α /RBV (n=89, w tym 52 mężczyzn) lub PegIFN- α /RBV (n=184, w tym 92 mężczyzn). Badane podgrupy nie różniły się wiekiem, rozkładem płci, jak również zaawansowaniem choroby wątroby. Pnsu wystąpiły u 13 pacjentów (4,8%), znamienne częściej wśród chorych leczonych rIFN- α niż PegIFN- α (odpowiednio u 9 vs 4 pacjentów; p=0,003). Były one powodem przerwania terapii u 3 chorych, wszystkich z grupy leczonej rIFN- α /RBV. Wśród pnsu dominowały przewlekłe zaburzenia afektywne, zaburzenia psychotyczne oraz napady padaczki. Obserwowano także próbę samobójczą i przemijający incydent niedokrwienia OUN.

Podsumowując, pnsu nie były częstym powikłaniem interferonoterapii, jednak u niektórych pacjentów wiązały się z koniecznością przerwania terapii i przewlekłego leczenia neuropsychiatrycznego. Zasadne jest więc monitorowanie stanu psychicznego i neurologicznego pacjentów w czasie interferonoterapii.

W kolejnej pracy oryginalnej oceniano częstość występowania i charakter deficytów funkcji poznawczych u pacjentów z pzw C, a także ich związek z wybranymi cechami klinicznymi, tj. aktywnością aminotransferaz, nasileniem zmian zapalnych i włóknienia w badaniu histopatologicznym wątroby [**Zaburzenia funkcji poznawczych u chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Neuropsychiatr. Neuropsychol. 2008;3:126-132**].

Do badania kwalifikowano dorosłych pacjentów z pzw C, bez istotnych zaburzeń psychicznych w wywiadzie i w czasie prowadzenia badania. Grupę kontrolną stanowiły osoby bez istotnych obciążeń somatycznych, uzależnień a także zaburzeń psychicznych, dobrze funkcjonujące społecznie i zawodowo. W badaniu wzięło udział 239 pacjentów z pzw C w wieku 18-60 lat oraz 170 osób z grupy kontrolnej w takim samym przedziale wiekowym. U wszystkich oceniano w sekundach czas wykonywania testów neuropsychologicznych: testu łączenia punktów A i B oraz testu Stroopa A i B. Wykonanie testów porównano między chorymi na pzw C i osobami z grupy kontrolnej w obrębie identycznych grup wiekowych. Wyróżnione podgrupy wiekowe nie różniły się statystycznie pod względem wykształcenia i płci. Za istotnie gorsze uznano wykonanie testu w czasie powyżej 2 odchyłeń standardowych w porównaniu z grupą kontrolną. Wykazano, że pacjenci z pzw C we wszystkich grupach wiekowych wykonywali testy neuropsychologiczne znacznie wolniej niż osoby z grupy kontrolnej ($p<0,001$). Nie stwierdzono korelacji między wykonywaniem testów neuropsychologicznych a nasileniem zapalenia i włóknienia w badaniu histopatologicznym bioptatu wątroby u pacjentów z pzw C oraz aktywnością aminotransferaz.

Podsumowując, przewlekłe zakażenie HCV niekorzystnie wpływa na funkcje poznawcze u co najmniej 20-30% pacjentów we wszystkich grupach wiekowych. Profil obserwowanych dysfunkcji obejmujący zaburzenia pamięci operacyjnej, funkcji wykonawczych i szybkości psychomotorycznej wskazuje na zakłócenia czynności kory czołowej mózgu. W praktyce może to utrudniać funkcjonowanie psychospołeczne części pacjentów zakażonych HCV.

Uzupełnieniem powyższych prac oryginalnych jest praca poglądowa, w której podsumowałam aktualny stan wiedzy na temat powikłań hematologicznych terapii standardowej [**Zwalczanie cytopenii podczas leczenia przeciwwirusowego zakażenia HCV. Med. Sci. Rev. Hepatol. 2009;9:51-53**]. W publikacji zawarłam zasady postępowania w przypadku wystąpienia niedokrwistości, neutropenii lub małopłytkowości. Były one dość ściśle określone charakterystykami poszczególnych produktów leczniczych

i zakładały redukcję dawek leków lub ich odstawienie w przypadku osiągnięcia określonych wartości parametrów hematologicznych. Neutropenia była epizodycznie przyczyną przedwczesnego zakończenia terapii standardowej (<1%) i z reguły redukcja dawki PegIFN- α była wystarczającym sposobem postępowania w przypadku obniżenia ANC poniżej 750/mm³. Z powodu małopłytkowości około 4-6% pacjentów otrzymujących PegIFN- α /RBV wymagało redukcji interferonu. Rzadko dochodziło do przerwania terapii bowiem dopiero obniżenie liczby płytek krwi poniżej 25000/ μ l było do tego wskazaniem.

W praktyce najczęstszym powikłaniem hematologicznym, wymagającym podejmowania działania była niedokrwistość. Redukcja dawki RBV wpływała na obniżenie SVR24, stąd istotne było jak najdłuższe utrzymanie jej wyjściowej dawki. Możliwość tą dawało zastosowanie erytropoetyny. W praktyce podejmowałam próby jej stosowania, głównie u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby. Wyniki badań własnych przedstawiłam w formie doniesienia zjazdowego [**Zastosowanie erytropoetyny (epoetinum beta- Epo) w leczeniu niedokrwistości. Przegl. Epidemiol. 2006;60:100**]. Terapię erytropoetyną rozpoczynano w przypadku obniżenia poziomu hemoglobiny (Hb) poniżej 10 g/dl lub o więcej niż 2 g/dl w stosunku do wartości wyjściowej. Lek podawano w dawce 6 tys. j.m. trzy razy w tygodniu podskórnie. Stosowanie erytropoetyny powodowało wzrost parametrów układu czerwono krwinkowego, ustąpienie objawów klinicznych niedokrwistości (osłabienie, senność, pogorszenie tolerancji wysiłku fizycznego), lepszą tolerancję terapii skojarzonej i możliwość utrzymania dawki terapeutycznej RBV. Tolerancja leczenia była dobra a najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były objawy rzekomogrypowe i wzrost ciśnienia tętniczego. Niestety w Polsce stosowanie czynników wzrostu w tej grupie pacjentów nie było uregulowane formalnie, co ograniczało ich stosowanie.

W 2013 roku terapię standardową zastąpiła terapia trójkowa (TT). Do PegIFN- α /RBV dodano inhibitory proteazy NS3/4A pierwszej generacji; telaprewir (TVR) lub boceprewir (BOC). Do znanych działań ubocznych dołączyły nowe, takie jak zaburzenia smaku oraz objawy okołodbytnicze. Zwiększyło się również ryzyko wystąpienia wysypek i ciężkich reakcji skórnych z zespołem Stevens-Johnsona lub DRESS włącznie. Ważnym zagadnieniem stały się także interakcje lekowe.

W kolejnej publikacji zwróciłam uwagę na odrębności i trudności przy kwalifikacji pacjentów do terapii trójkowej [**Preparation of HCV infected patients to the triple therapy with first generation protease inhibitors. Przegl. Epidemiol. 2013;67:623-628,713-716**]. Podkreślałam znaczenie właściwego przygotowania pacjenta do terapii

w kontekście poinformowania go o ryzyku wystąpienia zmian skórnych a także przekazaniu zaleceń dotyczących właściwej pielęgnacji skóry; uprzedzenia, że niektóre zioła i sok grejpfrutowy są przeciwwskazane ze względu na zawartość induktorów lub inhibitorów cytochromu p450, zaburzających metabolizm leków. Artykuł zawierał także praktyczne informacje jak zapobiegać wystąpieniu interakcji lekowych i wykrywać powikłania kardiologiczne. Było to bardzo ważne w kontekście podnoszenia jakości życia pacjentów poddawanych długiej, uciążliwej terapii.

Wprowadzenie inhibitorów proteazy NS3/4A pierwszej generacji ujawniło słabość badań klinicznych. Pierwszy raz w historii badań nad lekami stosowanymi w zakażeniu HCV obserwowano tak duże dysproporcje między ich wynikami a rezultatami osiąganymi w badaniach real-life. Dotyczyło to nie tylko skuteczności, ale także bezpieczeństwa terapii.

W 2014 roku pojawiły się doniesienia dotyczące upośledzenia czynności nerek.

Doświadczenia własne związane z tym zagadnieniem przedstawiłam w kolejnej pracy [**Renal impairment in patients with chronic hepatitis C treated with first generation protease inhibitors. Expert Opin. Drug Saf. 2015,14(12):1815-1825; IF 2.896**], której celem była ocena częstości występowania, przebiegu i czynników ryzyka związanych z wystąpieniem upośledzonej czynności nerek (RI) u pacjentów poddanych TT z użyciem PegIFN- α /RBV i TVR lub BOC w porównaniu do chorych leczonych terapią standardową. Ponadto badałam związek między RI a obniżeniem poziomu hemoglobiny w czasie terapii.

Badaniem objęto 110 pacjentów w wieku od 18 do 80 lat zakażonych genotypem 1 HCV, u których stosowano TT (PegIFN- α /RBV/TVR n=48, PegIFN- α /RBV/BOC n=14). Grupę kontrolną stanowiło 48 pacjentów leczonych terapią standardową. Szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR), poziom kreatyniny w surowicy (SCr) i stężenie Hb były mierzone rutynowo u wszystkich chorych na początku terapii (BL), w tygodniu 4, 12, 24, 48 terapii i 24 tygodnie po jej zakończeniu. W przypadku wykrycia nieprawidłowych wartości SCr w ciągu 24-48 h powtarzano pomiar wraz z eGFR w celu jego potwierdzenia i monitorowania. RI było rozpoznawane, jeżeli eGFR ulegał obniżeniu $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ i/lub SCr wzrastał $\geq 0,3 \text{ mg/dl}$ od wartości uzyskanej na BL w co najmniej jednym z punktów kontrolnych. RI było uznawane za odwracalne, jeżeli eGFR wzrastał $> 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ i/lub SCr wracał do normy w dowolnym momencie po zakończeniu terapii.

RI wystąpiło u 9/62 pacjentów (14,5%), z tego u 8 leczonych TVR, jednego BOC i żadnego w grupie leczonej standardowo. Zidentyfikowano następujące niezależne czynniki ryzyka rozwoju RI: stosowanie terapii trójkowej ($p=0,078$), stosowanie leków nefrotoksycznych, za które uznano inhibitory angiotensyny, sartany, niesterydowe leki przeciwzapalne ($p=0,0288$) i starszy wiek ($p<0,0001$). Wykazano, że upośledzenie czynności nerek podczas TT ma charakter odwracalny. Obniżenie poziomu Hb obserwowane w czasie terapii było związane z prowadzoną TT, starszym wiekiem i RI.

Podsumowując wykazano, że upośledzenie czynności nerek nie jest rzadkim ale odwracalnym powikłaniem terapii trójkowej. Zwrócono uwagę, że monitorowanie SCr i eGFR jest konieczne u pacjentów poddanych TT zwłaszcza tych, u których stwierdzono potencjalne czynniki ryzyka wystąpienia RI. Obniżenia poziomu Hb były istotniejsze u chorych poddanych TT niż terapii standardowej. Był to pierwszy polski artykuł omawiający zaburzenia czynności nerek u pacjentów leczonych inhibitorami proteazy NS3/4A pierwszej generacji.

W połowie 2015 roku polscy pacjenci uzyskali dostęp do terapii bezinterferonowych. To najbezpieczniejsze i zarazem najskuteczniejsze z dotychczas stosowanych metod leczenia zakażenia HCV. W ostatnim z prezentowanych badań własnych wykazano, że leczenie ledipaswirem (LDV) w połączeniu z sofosbuwirem (SOF) $\pm$ RBV jest dobrze tolerowane i bezpieczne [**Effectiveness and safety of ledipasvir/sofosbuvir $\pm$ ribavirin in the treatment of HCV infection: the real-world HARVEST study. Adv. Med. Sci. 2017;62:387-392; IF 1.364**].

Badaniem objęto 86 chorych w wieku 20-80 lat zakażonych głównie GT 1b HCV (82,6%) leczonych w 13 ośrodkach w Polsce. Ponad połowę stanowili pacjenci z marskością wątroby i po uprzednim niepowodzeniu terapeutycznym. Pacjenci otrzymywali LDV/SOF przez 8 (11,6%), 12 (73,3%) lub 24 (15,1%) tygodnie. U 37 (43%) pacjentów stosowano RBV. Działania niepożądane wystąpiły u 80,2% pacjentów, ale ich nasilenie było łagodne i umiarkowane. Najczęściej odnotowano ogólne osłabienie (22,1%), bóle głowy (15,1%) i stawów (7%). Niedokrwistość występowała częściej w grupie chorych leczonych RBV w porównaniu z pacjentami leczonymi wyłącznie LDV/SOF (16,2% vs 2%). Terapię zakończono przedwcześnie u 2 spośród 86 leczonych.

Ad. 3

Równolegle moje zainteresowania dotyczyły badań nad czynnikami wpływającymi na skuteczność prowadzonych terapii przeciwwirusowych. Pierwsza grupa badań

obejmowała chorych przewlekle zakażonych HCV. Wynikiem prac badawczych prowadzonych we współpracy z Interdyscyplinarnym Centrum Nowoczesnych Technologii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu były publikacje poświęcone tej tematyce.

Celem pierwszej z nich było określenie wpływu polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (single nucleotide polymorphisms – SNPs) w promotorze genu interleukiny 28B (IL-28B) zlokalizowanym na chromosomie 19 na odpowiedź wirusologiczną u pacjentów zakażonych genotypem 1 i 4 HCV (GT 1 i 4 HCV) leczonych PegIFN- α /RBV [Association of IL28B polymorphisms with the response to peginterferon plus ribavirin combined therapy in Polish patients infected with HCV genotype 1 and 4. *Hepat. Mon.* 2013;13:e13678,1-8; IF 1.796]. Znaczenie polimorfizmu IL-28B porównywano z innymi znanymi wcześniej czynnikami prognostycznymi trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR24), definiowanej jako niewykrywalne stężenie HCV RNA w surowicy krwi sześć miesięcy po zakończeniu leczenia.

Badania przeprowadzono u 174 uprzednio nieleczonych dorosłych pacjentów z monoinfekcją HCV poddanych 48-tygodniowej terapii PegIFN- α 2a/2b i RBV w latach 2008 - 2012. Mediana wieku badanych wynosiła 34 lata, mężczyźni stanowili 54,2%. Genotypowanie SNPs: rs12979860 (C/T), rs8099917 (T/G) i rs12980275 (A/G) wykonywano wykorzystując polimerazową reakcję łańcuchową do analizy polimorfizmu fragmentów restrykcyjnych (PCR-RFLP).

SVR24 uzyskało 59 pacjentów (33,9%). Nie różnili się oni pod względem płci, wieku, zaawansowania włóknienia wątroby, wyjściowej wartości wirerii od tych, u których nie uzyskano odpowiedzi wirusologicznej. Nie obserwowano również statystycznie znamiennej różnicy w SVR24 między chorymi zakażonymi GT 1 a GT 4 HCV (34,8% vs 30,3%). Częstość występowania genotypów SNPs była następująca: dla rs12979860 CC 27,1%, CT 56,4% i TT 16,5%, dla rs8099917 TT 50,3%, TG 43,8%, i GG 5,9%, oraz dla rs12980275 AA 30,2%, AG 53,5%, i GG 17,3%. Wykazano, że genotypy CC rs12979860, TT rs8099917 i AA rs12980275 były związane z osiągnięciem sukcesu terapeutycznego w porównaniu z genotypami CT-TT rs12979860, TG-GG rs8099917 i AG-GG rs12980275 odpowiednio (OR=4,6; $p<0,001$), (OR=2,2; $p=0,016$) i (OR=2,9 $p=0,002$). Ponadto udowodniono, że współistnienie trzech korzystnych genotypów (CC/TT/AA) nie zwiększa szansy na wyleczenie w porównaniu do obecności jedynie CC rs12979860 (OR=3,4; $p=0,002$). W badaniu udokumentowano związek między wyjściową wirerią a analizowanymi polimorfizmami IL-28B. U pacjentów z genotypem CC

rs12979860, TT rs8099917 i AA rs12980275 obserwowano statystycznie znamienne wyższe wyjściowe wartości wirerii w porównaniu z pacjentami z genotypami odpowiednio CT-TT rs12979860 ($p<0,001$), TG-GG rs8099917 ($p<0,001$) i AG-GG rs12980275 ($p<0,001$). Również wyjściowa aktywność ALT była statystycznie znamienne wyższa w porównaniu do chorych bez obecności trzech korzystnych genotypów, odpowiednio $p=0,004$, $p=0,001$ i $p=0,007$.

Podsumowując, wykazano, że polimorfizm IL-28B jest najsilniejszym czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na terapię PegIFN- α /RBV u chorych zakażonych GT 1 i 4 HCV.

W kolejnej pracy, będącej kontynuacją wyżej prezentowanej [**The impact of IL28B genotype and liver fibrosis on the hepatic expression of IP10, IFI27, ISG15, and MX1 and their association with treatment outcomes in patients with chronic hepatitis C. PLoS ONE 2015,10(6):e0130899; IF 3.057**] analizowano wpływ polimorfizmów IL-28B na wątrobową ekspresję genów stymulowanych interferonem (ISGs – interferon stimulated genes), szczególnie IP10 (białko 10 indukowane interferonem gamma), IFI27 (białko 27 indukowane interferonem alfa), ISG15 (gen 15 stymulowany interferonem) i MX1 (gen związany z opornością na mykowirusy) i ich związek z odpowiedzią na leczenie PegIFN- α /RBV. Badanie miało także na celu określenie przydatności wybranych genów jako możliwych czynników predykcyjnych odpowiedzi na terapię standardową.

Analizą objęto 68 pacjentów w wieku od 19 do 63 lat (mediana wieku 34 lata), w tym 56 mężczyzn (82,4%), uprzednio nieleczonych, zakażonych GT 1 lub 4 HCV poddanych 48-tygodniowej terapii PegIFN- α 2a lub 2b i RBV. Różnicę w ekspresji genów IP10, IFI27, ISG15 i MX1 oceniano w biopsji wątroby pobranym przed rozpoczęciem leczenia wykorzystując ilościowe oznaczenie metodą PCR. Pobrany wycinek wątroby służył także do przeprowadzenia oceny histologicznej wg zmodyfikowanej skali Scheuera.

W badanej grupie pacjentów nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania genotypów IL-28B w zależności od wyjściowych parametrów biochemicznych i histologicznych. Wykazano, że ekspresja IFI27, ISG15 i MX1 w wątrobie była znamienne niższa w grupie pacjentów z genotypem CC rs12979860 i TT rs8099917 niż CT-TT rs12979860 i TG-GG rs8099917 ($p<0,001$). Nie znaleziono różnic w ekspresji IP10 między genotypami IL-28B ($p>0,05$). Nie wykryto związku między ekspresją badanych genów a zmiennymi demograficznymi, takimi jak: wiek, płeć i klinicznymi (aktywność ALT, GGTP, stłuszczenie i zapalenie wątroby). Wykazano natomiast, że poziom ekspresji IP10 różni się znamienne w zależności od stopnia

zaawansowania włóknienia wątroby ($p=0,007$) i jest niższy u chorych z włóknieniem F0-F1 w porównaniu do pacjentów z włóknieniem F2-F4. Ponadto stwierdzono, że genotyp CC rs1297986 był związany z osiągnięciem sukcesu terapeutycznego. Poziomy ekspresji IP10, IFI27 i ISG15 były znamienne statystycznie wyższe u pacjentów, którzy nie osiągnęli SVR24 w porównaniu do chorych, którzy uzyskali SVR24.

Wykazano, że zmniejszenie ekspresji IP10 jest pozytywnym i niezależnym od IL-28B czynnikiem predykcyjnym SVR24, a także jest czynnikiem silnie związanym z włóknieniem wątroby u pacjentów z pzw C. Wpływ genotypu IL-28B na wyniki leczenia może być związany ze zmianami IFI27 i ISG15 lecz nie IP10.

W następnej pracy oryginalnej oceniano skuteczność terapii PegIFN- α /RBV u chorych zakażonych genotypem 4 HCV [**Impact of selected predictive factors on sustained virologic response in HCV genotype 4 infected patients treated with pegylated interferon alpha and ribavirin. Przegl. Epidemiol. 2017;71:177-189**].

Do badania zakwalifikowano 112 pacjentów z pzw C zakażonych GT 4 HCV, w tym 50 kobiet i 62 mężczyzn w wieku od 18 do 80 lat (mediana wieku 23 lata) leczonych w latach 2006 - 2014 PegIFN- α 2a i RBV ($n=54$) lub PegIFN- α 2b i RBV ($n=58$) w dwóch ośrodkach w Polsce: w Bydgoszczy i we Wrocławiu. Większość stanowili mężczyźni (55,4%) i osoby uprzednio nieleczone (80,4%). W analizie uwzględniono osoby z przebytą infekcją wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV), definiowaną jako obecność przeciwciał dla antygeny rdzeniowego (anty-HBc), z nieobecnym antygenem powierzchniowym HBV (HBsAg) i niewykrywalnym surowiczym HBV DNA. Pacjentów z innymi hepatopatiami, niewyrównaną marskością wątroby, koinfekcją HIV i bezwzględными przeciwwskazaniami do terapii PegIFN- α /RBV wykluczono z analizy. U wszystkich chorych wykonano badania biochemiczne (aktywność ALT), stężenie hemoglobiny, płytek krwi i leukocytów przed rozpoczęciem leczenia oraz w 4, 12, 24, 48 lub 72 tygodniu terapii i 24 tygodnie po jej zakończeniu. Do ilościowej oceny wirerii HCV RNA wykorzystano dwie metody: Roche Cobas TaqMan v.2.0 lub Abbott RealTime System z minimalnymi progami detekcji odpowiednio 15 IU/mL lub 12 IU/mL.

W badanej grupie pacjentów średnia wartość wirerii wyjściowej wynosiła $5,55\log_{10}$ IU/mL. U ponad 36% pacjentów obserwowano podwyższoną aktywność ALT, a u 83% chorych łagodne włóknienie wątroby (F0-F2). U 48% chorych przedwcześnie zakończono terapię przeciwwirusową, najczęściej z powodu braku jej skuteczności, poważnych działań niepożądanych lub wycofania zgody na leczenie. SVR24 osiągnęło 46/112 pacjentów (41,1%) leczonych przez 48/72 tygodnie. Brak odpowiedzi

wirusologicznej (NR) obserwowano u 27 (24,1%), pacjentów, częściową odpowiedź wirusologiczną u 15 (13,4%), nawrót u 12 (10,7%), a wyłom wirusologiczny u 7 (6,2%) chorych. NR obserwowano u 10/25 (40%) badanych anty-HBc pozytywnych w porównaniu do 17/86 (19,8%) chorych z niewykrywalnymi przeciwciałami anty-HBc ($p < 0,005$).

Stwierdzono, że płeć, wyjściowa aktywność ALT oraz typ PegIFN- α nie wpływały na SVR24, podczas gdy młodszy wiek (< 40 rż) ($p = 0,001$), niższa wiremia wyjściowa ($\leq 2 \times 10^5$ IU/mL) ($p = 0,024$), mniej zaawansowane włóknienie ($F \leq 2$) ($p = 0,004$), liczba płytek krwi $> 140 \times 10^9/L$ ($p = 0,044$), prawidłowe stężenie hemoglobiny ($p = 0,040$) oraz brak przeciwciał anty-HBc ($p = 0,005$) były powiązane z dobrą odpowiedzią na leczenie. Odsetek SVR24 był znacząco wyższy w grupie chorych dotychczas nieleczonych niż uprzednio poddawanych terapii, odpowiednio 48% vs 14% ($p = 0,004$). Dodatkowo utrata masy ciała, definiowana jako jej spadek o $> 10\%$ w pierwszym półroczu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej, była związana z wyższym odsetkiem SVR24 ($p = 0,038$). W Analizie Regresji Logistycznej potwierdzono, że młodszy wiek oraz brak uprzedniego leczenia zwiększały szanse uzyskania SVR24 (odpowiednio OR=0,35 (0,12-1,01) i OR=0,15 (0,03-0,63)). Utrata masy ciała była również związana z większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi wirusologicznej (OR=7,06 (1,84-27,06)). Natomiast bardziej zaawansowane włóknienie wydawało się zmniejszać szansę na skuteczność leczenia (OR=0,07 (0-1,29), $p = 0,074$).

Podsumowując, analiza danych demograficznych i klinicznych polskich pacjentów zakażonych GT 4 HCV, wykazała, że różnią się oni pod względem wieku, zaawansowania zmian histologicznych w wątrobie oraz wyjściowej wiremii HCV od zakażonych tym genotypem Europejczyków zamieszkujących zachodnią i południową część kontynentu. Ponadto, oprócz znanych już czynników wpływających pozytywnie na osiągnięcie SVR24 określono nowe, tj.: brak przebytego zakażenia HBV i utrata masy ciała o co najmniej 10% w czasie terapii.

Dotychczas prezentowane prace własne dotyczyły pacjentów uprzednio nieleczonych. W codziennej praktyce klinicznej problem stanowili chorzy zakażeni HCV po nieskutecznej terapii PegIFN- α /RBV. To zagadnienie podjęto w kolejnym badaniu [**Oral anti-CD3 immunotherapy for HCV-nonresponders is safe, promotes regulatory T cells and decreases viral load and liver enzyme levels: results of a phase-2a placebo-controlled trial. J. Viral Hepatitis 2015,22(8):651-657; IF 4.179**]. Jego celem było określenie skuteczności i bezpieczeństwa doustnej terapii monoklonalnymi przeciwciałami

anty-CD3 (anty-CD3 MAb) u pacjentów z całkowitym brakiem odpowiedzi wirusologicznej na wcześniejszą terapię przeciwwirusową. Anty-CD3 MAb podane doustnie wywierają ogólnoustrojowy immunomodulujący efekt poprzez promocję poszczególnych subpopulacji limfocytów T regulatorowych (Treg). W badaniach klinicznych I fazy prowadzonych na zdrowych ochotnikach wykazano, że indukują one proliferację komórek T, hamują odpowiedź Th1/Th17 i IFN- γ , powodują wzrost liczby komórek T CD4⁺LAP, CD4⁺CD25⁺, CD8⁺CD25⁺ i wzrost ekspresji TGF- β IL-10 oraz obniżenie ekspresji IL-23 przez komórki dendrytyczne.

Badaniem objęto 36 chorych w wieku od 18 do 75 lat, w tym 15 mężczyzn, których podzielono na cztery grupy i przydzielono następujące schematy leczenia: A - placebo, B - anty-CD3 MAb w dawce 0,2 mg/dzień, C - anty-CD3 MAb w dawce 1,0 mg/dzień, D - anty-CD3 MAb w dawce 5,0 mg/dzień doustnie przez 30 dni. U wszystkich pacjentów przeprowadzono badanie podmiotowe i fizykalne oraz wykonywano badania biochemiczne (m.in. aktywność ALT, AST, morfologia krwi, stężenie albumin, cholesterolu, glukozy bilirubiny), wirusologiczne (stężenie HCV RNA) przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w dniu 1, 14, 30 terapii i 30 dni po jej zakończeniu. Ponadto izolowano jednojądrzaste komórki krwi obwodowej (PBMC) celem oceny obecności przeciwciał m.in. CD4-FITC, CD25-PE, CD3-APC, CD86-PerCP-eFlour710 oraz za pomocą testów ELISA określano poziom IL-4, IL-6, TNF- α , GLP-1, IL-10, IFN- γ i TGF- β w surowicy krwi.

Obniżenie ładunku wirerii HCV w czasie 30 - dniowej terapii odnotowano u pacjentów z grupy B i D odpowiednio o $10,9 \times 10^5$ ($p < 0,10$) i $4,8 \times 10^5$ ($p < 0,79$). Leczenie anty-CD3 MAb promowało indukcję Treg. W grupie C i B stwierdzono wzrost liczby komórek CD4⁺CD25⁺ Treg podczas terapii o odpowiednio 0,31 ($p < 0,02$) i 0,16 ($p < 0,65$), bez zmian ich liczby w grupie D (+0,0; $p < 1$) i A (-0,02; $p < 0,91$). Pozytywne efekty były nieco bardziej widoczne u chorych z podwyższoną aktywnością enzymów wątrobowych. Terapia była dobrze tolerowana.

Podsumowując, krótkotrwała terapia anty-CD3 MAb u chorych zakażonych HCV po nieskutecznej terapii przeciwwirusowej okazała się bezpieczna. Obserwowane obniżenie wyjściowego ładunku wirerii i aktywności enzymów wątrobowych było związane ze wzrostem poziomu regulatorowych komórek T. Wyniki potwierdzają rolę układu immunologicznego w patogenezie zakażenia HCV i sugerują, że immunoterapia może indukować efektywną odpowiedź komórkową przeciwko HCV.

W pracy pogładowej [Skuteczność terapii trójkowej u chorych przewlekłe zakażonych HCV, nieleczonych i z nieskuteczną wcześniejszą terapią. Przegl.

Epidemiol. 2012;66:49-54] przedstawiłam w oparciu o wyniki badań klinicznych trzeciej fazy skuteczność terapii trójskładnikowej z zastosowaniem pegylowanego interferonu alfa, rybawiryny i jednego z dwóch inhibitorów proteazy NS3/4A pierwszej generacji w wybranych grupach pacjentów. W publikacji zaprezentowano również aktualne algorytmy dotyczące leczenia z użyciem boceprewiru (BOC) lub telaprewiru (TVR) z PegIFN- α /RBV. W badaniach Advance i Illuminate grupę badaną stanowili chorzy wcześniej nieleczeni poddani terapii PegIFN- α /RBV+TVR, natomiast Sprint-2 PegIFN- α /RBV+BOC. Wykazały one znamienne wyższą skuteczność tych terapii w porównaniu z leczeniem standardowym (PegIFN- α /RBV). Podobnie chorzy poddani reterapii z zastosowaniem inhibitorów proteazy NS3/4A uzyskali wyższe wskaźniki SVR24. W badaniu Realize zastosowanie TVR z PegIFN- α /RBV umożliwiło wyższą skuteczność w porównaniu z leczeniem standardowym we wszystkich grupach pacjentów przewlekle zakażonych HCV uprzednio leczonych nieskutecznie (relapse, partial response, null response). W badaniu Respond-2 (PegIFN- α /RBV+BOC) badano tylko chorych z nawrotem zakażenia HCV i częściową odpowiedzią wirusową w poprzedniej terapii.

Kolejna praca oryginalna [**Effect of peginterferon or ribavirin dosing on efficacy of therapy with telaprevir in treatment-experienced patients with chronic hepatitis C and advanced liver fibrosis. Medicine 2015,94(38):e1411,1-8; IF 2.133]** to prezentacja wyników badań własnych i prowadzonych w 15 innych ośrodkach hepatologicznych w Polsce. W badaniu oceniano wpływ redukcji dawki PegIFN- α i RBV na osiągnięcie całkowitej wczesnej odpowiedzi wirusologicznej (cEVR) i SVR24 u pacjentów z zaawansowanym włóknieniem wątroby poddanych terapii trójkowej PegIFN- α 2a/RBV i TVR po uprzednich niepowodzeniach terapeutycznych. cEVR definiowano jako niewykrywalne stężenie HCV RNA w surowicy krwi w 4 i 12 tygodniu terapii.

Terapią objęto 211 pacjentów zakażonych GT 1 HCV, w tym 131 mężczyzn i 80 kobiet w wieku od 20 do 75 lat (średni wiek 54,5 lat). Włóknienie wątroby oceniono na F3 w skali Metavir u 68 badanych, u pozostałych na F4 (marskość wątroby). Dominowali chorzy z brakiem odpowiedzi wirusologicznej (NR) po poprzedniej terapii PegIFN- α /RBV (49%). Chorzy z nawrotem zakażenia (REL) lub częściową odpowiedzią wirusologiczną (PR) stanowili odpowiednio 37% i 14%.

Ogółem SVR24 osiągnęło 56% leczonych. U chorych z marskością wątroby wskaźnik ten był niższy niż u pacjentów z włóknieniem mostkowym i wynosił odpowiednio 46%, i 67%. Dotyczyło to wszystkich leczonych grup pacjentów niezależnie od typu wcześniejszej odpowiedzi wirusologicznej: NR 35% vs 50%, PR 40% vs 75% i REL 63%

vs 75%. Tylko 26% badanych z NR i upośledzoną czynnością wątroby (płytki krwi < 100 tys. lub stężenie albumin w surowicy krwi < 35g/L) uzyskało SVR24. Wykazano, że przyjęcie poniżej 60% całkowitej dawki RBV przez pacjentów z NR powoduje znamienne obniżenie SVR24 w porównaniu z chorymi, którzy przyjęli ponad 60% całkowitej dawki RBV (23% vs 44%, $p < 0,003$), natomiast przyjęcie <80% vs >80% całkowitej dawki RBV związane było z uzyskaniem SVR24 odpowiednio u 33% i 48% NRs. Redukcja dziennej dawki RBV <600 mg znamienne obniżała SVR24 u chorych z NR w porównaniu do chorych przyjmujących >600 mg RBV/dobę, odpowiednio 32% vs 47%, $p = 0,001$. Również znamienne obniżenie SVR24 dotyczyło chorych, którzy otrzymali mniej niż 60% lub 80% całkowitej dawki PegIFN- α w porównaniu do chorych, którzy przyjęli >60% lub >80% całkowitej dawki interferonu, odpowiednio NR: 0% vs 44%, $p < 0,001$; REL: 33% vs 68%, $p = 0,03$ i NR: 17% vs 50%, $p = 0,02$; REL: 46% vs 71, $p = 0,04$.

Podsumowując, redukcja dawki RBV nie wpływała na skuteczność terapii u chorych z REL natomiast wywierała taki wpływ w przypadku pacjentów z NR. Redukcja dawki PegIFN- α obniżała SVR24 we wszystkich grupach leczonych, szczególnie w przypadku NR. Określono cztery niezależne czynniki braku sukcesu terapeutycznego: wyjściowe stężenie albumin <35 g/dL, liczba płytek krwi <100 tys., brak odpowiedzi wirusologicznej w poprzedniej terapii i redukcja dawki PegIFN- α .

Najsukuteczniejszymi z dotychczas stosowanych metod leczenia zakażenia HCV są terapie bezinterferonowe, w których wykorzystuje się kombinacje leków bezpośrednio działających na wirusa zapalenia wątroby typu C.

W ostatnim z prezentowanych w tym cyklu badań własnych wykazano, że leczenie ledipaswirem (LDV) w połączeniu z sofosbuwirem (SOF) $\pm$ RBV jest skuteczne zarówno u chorych z zaawansowaną chorobą wątroby jak i po nieskutecznych terapiach [Effectiveness and safety of ledipasvir/sofosbuvir $\pm$ ribavirin in the treatment of HCV infection: the real-world HARVEST study. Adv. Med. Sci. 2017;62:387-392; IF 1.364].

Badaniem objęto 86 pacjentów w wieku od 20 do 80 lat (średni wiek 49 lat), w tym 52 mężczyzn, zakażonych głównie GT 1b HCV (82,6%) leczonych w 13 ośrodkach w Polsce. Ponad połowę badanych stanowili pacjenci z marskością wątroby i po uprzednim niepowodzeniu terapeutycznym. Pacjenci otrzymywali LDV/SOF przez 8 (11,6%), 12 (73,3%) lub 24 (15,1%) tygodnie. U 37 (43%) leczonych dodatkowo stosowano RBV. Trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR12), definiowaną jako niewykrywalny poziom wirerii HCV 12 tygodni po zakończeniu leczenia, osiągnęło 81/86 (94,2%) pacjentów.

Pięciu mężczyzn zakażonych GT 1b HCV, z marskością wątroby nie odpowiedziało na terapię. W dwóch przypadkach stwierdzono przełom wirusologiczny, w pozostałych nawrót zakażenia po zakończonym leczeniu. SVR12 uzyskało 71/76 (93,4%) chorych leczonych LDV/SOF przez 12 tygodni oraz wszyscy (10/10, 100%) poddani terapii 8-tygodniowej, niezależnie od wyjściowej wartości wirerii (powyżej lub poniżej 6×10^6 IU/mL). SVR12 wahał się od 75% do 100% w zależności od charakterystyki wyjściowej badanych pacjentów i użycia RBV. Najwyższy był obserwowany u kobiet i pacjentów bez marskości wątroby, natomiast SVR12 poniżej 90% uzyskali chorzy z marskością wątroby sklasyfikowani w grupie B lub C w skali Child-Pugh i stężeniem albumin $<3,5$ g/dL.

Wyniki badania HARVEST potwierdziły wysoką skuteczność terapii LDV/SOF $\pm$ RBV u pacjentów zakażonych HCV, również tych z zaawansowaną chorobą wątroby jak i historią niepowodzeń terapeutycznych.

Drugim przedmiotem moich zainteresowań, realizowanym jednocześnie z opisanym powyżej, była ocena skuteczności leczenia chorych przewlekle zakażonych HBV. Istnieją dwie główne opcje leczenia tej infekcji: interferony alfa (IFN- α N3, rIFN- α 2a/2b, PegIFN- α 2a), z których najczęściej stosowana jest postać pegylowana oraz analogi nukleoz(t)ydowe.

Celem pierwszej z prezentowanych z tego cyklu prac własnych była ocena skuteczności leczenia PegIFN- α 2a u młodzieży z pzw B [**Virological response to treatment with peginterferon alfa-2a in adolescents with chronic hepatitis B. Acta Biochim. Pol. 2012;59:587-591; IF 1.185**].

Do badania zakwalifikowano 13 pacjentów uprzednio nieleczonych analogami nukleoz(t)ydowymi, w tym 9 dziewczynek i 4 chłopców w wieku od 11 do 17 lat (mediana wieku 14 lat), którzy rozpoczęli 48 tygodniową terapię PegIFN- α 2a w dawce $100 \mu\text{g}/\text{m}^2$ między październikiem a listopadem 2006 roku. U wszystkich pacjentów wykonywano badania biochemiczne (aktywność ALT, morfologia krwi), serologiczne (HBsAg, HBeAg, HBeAb), wirusologiczne (poziom HBV DNA) przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w 4, 24, 48 tygodniu terapii i 24 tygodnie po jej zakończeniu. Biopsję wątroby przeprowadzano w okresie kwalifikacji do terapii a aktywność zapalną i włóknienie oceniano wg zmodyfikowanej skali Scheuera. Do ilościowej oceny wirerii HBV DNA wykorzystano Cobas® AmpliPrep/COBAS TaqMan® HBV Test z minimalnym progiem detekcji 12 IU/mL.

U wszystkich pacjentów aktywność ALT utrzymywała się powyżej górnej granicy normy w okresie dwóch lat obserwacji przed rozpoczęciem leczenia, u 5 pacjentów obserwowano dodatni HBeAg. Mediana wyjściowej wartości wirerii HBV wynosiła $7,8 \times 10^3$ IU/mL, a aktywność zapalna jak i włóknienie miały nasilenie łagodne, odpowiednio G0-G2 i S1-S2. HBV DNA było niewykrywalne u 6 pacjentów w 4 tygodniu terapii (RVR – szybka odpowiedź wirusologiczna), u 7 pacjentów w 24 i 48 tygodniu terapii, natomiast 24 tygodnie po zakończeniu terapii PegIFN- α 2a u 5 chorych, w tym trzech z osiągniętą RVR. Pacjenci z RVR byli HBeAg ujemni oraz charakteryzowali się niższą wyjściową aktywnością ALT i wartością wirerii HBV w porównaniu do pacjentów, którzy nie osiągnęli RVR, odpowiednio średnia 20 ± 4 , zakres 15-25 IU/L vs 63 ± 57 , zakres 13-177 IU/L i mediana $12,8 \times 10^3$ vs 144000×10^3 IU/mL. Serokonwersję w układzie HBeAg/HBeAb uzyskał jeden pacjent, a utratę HBsAg odnotowano u 2/6 chorych z RVR. U 3 chorych przedwcześnie zakończono terapię przeciwwirusową z powodu działań niepożądanych interferonu lub wycofania zgody na leczenie.

Wyniki przeprowadzonego badania pilotażowego wskazują, że 48 tygodniowa terapia PegIFN- α 2a u młodzieży z pzw B skutkuje osiągnięciem trwałej supresji HBV DNA zarówno u HBeAg dodatnich jak i ujemnych chorych oraz serokonwersji HBeAg i utraty HBsAg. Ponadto terapia okazała się bezpieczna w tej grupie pacjentów. Ograniczeniem badania była jego mała liczebność, jednak niewątpliwą zaletą wykazanie skuteczności tej metody leczenia u pacjentów poniżej 18 rż.

W kolejnej pracy własnej celem była ocena skuteczności monoterapii tenofowirem disoproksilu (TDF) u pacjentów z pzw B po wcześniejszych nieskutecznych terapiach lamiwudyną (LAM) lub sekwencyjnej LAM i entekawirem (LAM→ETV) [**Tenofovir rescue therapy in chronic hepatitis B patients who failed previous nucleoside analogues treatment. Hepatol. Int. 2016,10:302-309; IF 2.164**]. Szczególnie druga grupa pacjentów stanowiła problem w Polsce, bowiem w pierwszych latach po wprowadzeniu do programów lekowych ETV, mógł on być stosowany wyłącznie u pacjentów po wcześniejszych niepowodzeniach terapii LAM, tj. po pojawieniu się przełomu wirusologicznego lub co najmniej jednej mutacji warunkującej oporność na LAM. Sekwencyjna terapia LAM→ETV zaowocowała dużą liczbą pacjentów z obecnością mutacji lekoopornych.

Badaniem objęto 29 pacjentów, w tym 21 mężczyzn i 8 kobiet w wieku od 20 do 81 lat (mediana wieku 41 lat), leczonych TDF w dawce 245 mg dziennie doustnie przez 18 miesięcy po monoterapii LAM (grupa LAM, n=15) lub sekwencyjnej terapii LAM

a następnie ETV (grupa LAM→ETV, n=14). Terapię TDF rozpoczęto między czerwcem 2012 a marcem 2013 roku, u chorych którzy zakończyli wcześniejsze terapie przeciwwirusowe z powodu braku ich skuteczności, tj. osiągnięcia częściowej odpowiedzi wirusologicznej (PVR) definiowanej jako obniżenie poziomu wirerii HBV o więcej niż 1 log₁₀ IU/ml lecz stale wykrywalnej po 12 miesiącach leczenia lub pojawienia się mutacji genu polimerazy HBV warunkujących oporność na stosowany lek. U wszystkich pacjentów wykonywano badania biochemiczne (aktywność ALT), serologiczne (HBsAg, HBeAg, HBeAb), wirusologiczne (poziom HBV DNA, mutacje genu polimerazy HBV) przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w 3, 6, 12 i 18 miesiącu terapii. Biopsję wątroby przeprowadzano w okresie kwalifikacji do terapii, aktywność zapalną i włóknienie oceniano wg zmodyfikowanej skali Scheuera. Do ilościowej oceny wirerii HBV DNA wykorzystano Cobas® AmpliPrep/COBAS TaqMan® HBV Test z minimalnym progiem detekcji 20 IU/mL a do wykrywania mutacji test INNO-LIPA HBV DR V2/3. Niewykrywalny poziom wirerii HBV (<20 IU/mL) po 3, 6, 12 i 18 miesiącach terapii TDF był pierwszorzędnym punktem końcowym analizy, podczas gdy serokonwersja/utrata HBeAg lub/i HBsAg oraz normalizacja ALT stanowiły jej drugorzędowe punkty końcowe. U 45% pacjentów obserwowano podwyższoną aktywność ALT (6 osób w grupie LAM i 7 w grupie LAM→ETV). Obecność HBeAg stwierdzono u 15 pacjentów, u 4 w grupie LAM i 11 w grupie LAM→ETV. Mediana wyjściowej wartości wirerii wynosiła 3,68 log₁₀ IU/mL. U 20 leczonych oceniono aktywność zapalną i włóknienie w biopsji wątroby odpowiednio na G0-G2 i S1-S2. Na początku terapii TDF badane grupy pacjentów nie różniły się między sobą znamienne statystycznie, z wyjątkiem rozpowszechnienia HBeAg. Poziom HBV DNA po 3, 6, 12 i 18 miesiącach terapii TDF był niewykrywalny odpowiednio u 80, 80, 80 i 93% pacjentów w grupie LAM i 50, 71, 86 i 86% pacjentów w grupie LAM→ETV (p>0,05). U żadnego z badanych nie obserwowano pierwotnego braku odpowiedzi na TDF tj. braku obniżenia wyjściowej wirerii HBV o co najmniej 1 log₁₀ po 3 miesiącach terapii.

W modelu GEE wykazano, że wyjściowe stężenie wirerii, status HBeAg i czas trwania terapii TDF miały istotny statystycznie związek z odpowiedzią na leczenie. Prawdopodobieństwo osiągnięcia odpowiedzi wirusologicznej było mniejsze, im wyższy poziom HBV DNA obserwowano na początku leczenia (p=0,0003, OR 0,29 (0,15-0,56)). Podobnie obecność HBeAg na początku leczenia zmniejszała szansę na ustąpienie wirerii (p=0,0006, OR 0,25 (0,11-0,55)). Każdy miesiąc trwania terapii TDF zwiększał szansę na osiągnięcie niewykrywalnego poziomu HBV DNA o około 20% (p=0,0499, OR 1,22 (1,00-1,48)). Nie wykazano wpływu innych czynników, takich jak: włóknienie wątroby, wiek,

pleć pacjentów, rodzaj wcześniejszej terapii i obecność mutacji genu polimerazy na dynamikę wirerii HBV. Na początku terapii TDF mutacje wykryto u 13 pacjentów z grupy LAM i wszystkich z grupy LAM→ETV. Po 6 miesiącach leczenia pozostawały one nadal wykrywalne tylko u trzech i jednego leczonego, odpowiednio w grupie LAM i LAM→ETV. Nie obserwowano utraty HBsAg. U jednego pacjenta z grupy LAM odnotowano serokonwersję HBeAg/HBeAb w 18 miesiącu terapii. Normalizację aktywności ALT uzyskano u 86,5% chorych w momencie zakończenia obserwacji. Nie obserwowano różnic znamiennych statystycznie między badanymi grupami chorych (87% w grupie LAM vs 86% w grupie LAM→ETV).

Wykazano, że monoterapia TDF jest równie skuteczna w obu grupach pacjentów. Wyjściowy status HBeAg, wiremia HBV oraz czas trwania leczenia TDF są istotnie związane z uzyskaniem odpowiedzi na terapię. Eliminacja HBV DNA indukowana TDF występuje szybciej u pacjentów z nieobecny HBeAg w porównaniu do pacjentów z jego obecnością.

W ostatniej z tego cyklu pracy przedstawiono czynniki prognostyczne skutecznej terapii pzw B [**Prognozowanie skuteczności terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu B. Przegl. Epidemiol. 2012;66:45-48**]. Do powszechnie uznanych czynników warunkujących skuteczność leczenia należą: aktywność ALT, poziom wirerii HBV, stopień nasilenia zmian zapalnych w wątrobie przed terapią, genotyp HBV oraz ilościowe oznaczenie wybranych markerów serologicznych (HBsAg). Oznaczanie cccDNA i poziomu HBeAg nie jest aktualnie wykorzystywane rutynowo w praktyce klinicznej. W tej pracy poglądowej wskazano również na rolę predyktorów skutecznej terapii przeciwwirusowej w wyznaczaniu najlepszego momentu do jej rozpoczęcia oraz w przewidywaniu jej efektów.

Ad. 4.

Prace zawierające opisy przypadków mają szczególne znaczenie dla praktyki klinicznej. Najczęściej zwracają uwagę na przypadki rzadko występujących chorób lub opisują atypowy przebieg częstych schorzeń. Mój dorobek zawiera kilka opisów przypadków dotyczących zarówno zakażeń grzybiczych (opis głębokiej grzybicy strzygącej brody) jak i wywołanych przez riketsje (opis gorączki Q). Ponadto przedstawiłam przypadek zespołu Budd-Chiari, zespołu zanikających przewodów żółciowych, ostrej niewydolności wątroby po zastosowaniu IFN- β u pacjentki ze stwardnieniem rozsianym oraz ostrej niewydolności wątroby w przebiegu zespołu

alkoholowo-paracetamolowego. Dwa opisy przypadków zostały opublikowane w czasopismach z impact factor.

1. **Kozielewicz D**, Dybowska D, Olczak A, Nowak W. Acute hepatic failure in the course of alcohol-paracetamol syndrome - case report. *Med. Sci. Monitor* 2003;9:19-21.
2. Pawłowska M, Halota W, **Kozielewicz D**. HIV/HCV co-infection - available treatment with case report. *HIV AIDS Rev.* 2004;3:44-46.
3. **Kozielewicz D**, Jendryczka E, Olczak A, Abdulgater A. Opis przypadku gorączki Q. *Wiad. Lek.* 2006;59:274-276.
4. Dybowska D, **Kozielewicz D**. Primary sclerosing cholangitis - atypical onset. *Exp. Clin. Hepatol.* 2006;2:35-36.
5. Dybowska D, **Kozielewicz D**, Olczak A. Vanishing bile duct syndrome after clindamicin therapy - case report. *Exp. Clin. Hepatol.* 2008;4:49-51.
6. **Kozielewicz D**, Smukalska E, Dybowska D. Zespół Budd-Chiari - od rozpoznania do leczenia - opisy przypadków. *Pol. Merkuriusz Lek.* 2008;24:260-264.
7. **Kozielewicz D**, Pawłowska M. Acute liver failure and liver transplantation in a patient with multiple sclerosis treated with interferon beta. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2015;49:451-455. **IF 0.747**
8. **Kozielewicz D**, Wernik J, Mikucka A, Ciesielska A, Kruszyńska E, Gospodarek E, Pawłowska M, Halota W. Problems in the diagnosis of profound trichophytosis barbae. *Indian J. Med. Microbiol.* 2015;33:444-447. **IF 1.006**

Poza pracami wchodzącymi w skład mojego osiągnięcia naukowego i przedstawionymi w punkcie 4B mój dorobek obejmuje następujące publikacje:

Prace oryginalne: 20

- 8 w czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports
- 12 w czasopismach z punktacją ministerialną

Prace poglądowe: 13

- 1 w czasopiśmie znajdującym się w bazie Journal Citation Reports
- 12 w czasopismach z punktacją ministerialną

Opisy przypadków: 7

- 2 w czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports
- 5 w czasopismach z punktacją ministerialną

Streszczenia ze zjazdów i konferencji: 59

- zagranicznych: 14
- krajowych: 45

Publikacje pełnotekstowe w suplementach czasopism: 3

Prace popularno-naukowe i inne: 3

Sumaryczny *impact factor* według listy Journal Citation Reports (JCR) zgodnie z rokiem opublikowania:

IF: 31.676 (w tym 14.523 jako pierwszy autor)

Sumaryczna wartość punktacji KBN/MNiSzW: 494.000

Sumaryczna wartość Index Copernicus: 710.400

Liczba cytowań publikacji według bazy Web of Science (WoS) za lata 1995-2017: 56

Indeks Hirscha według bazy Web of Science (WoS): 4

Wykaz opublikowanych prac naukowych oraz informacje o osiągnięciach dydaktycznych, współpracy naukowej i popularyzacji nauki znajdują się w **Załączniku nr 6**.

Dorota Kosińska
06-12-2017