



Uniwersytet Rzeszowski
Collegium Medicum

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

**Zastosowanie obrazowania wątroby metodą elastografii rezonansu
magnetycznego i elastografii SWE w USG u chorych z mukowiscydozą
po leczeniu przyczynowym**

lek. Iwona Kucharska-Miąsik

Promotor: Dr hab. n. med. Marta Rachel
Promotor: Dr hab. n. med. Wiesław Guz

Rzeszów, 2025

*Promotorowi mojej pracy naukowej **dr hab.n.med. Marcie Rachel**
składam serdeczne podziękowanie za wyrozumiałość, cierpliwość
oraz pomoc i cenne wskazówki w trakcie pisania pracy*

*Serdecznie dziękuję promotorowi **dr hab. n.med Wiesławowi Guzowi**
za ogromne wsparcie, pomoc oraz życzliwość
w trakcie realizacji niniejszej pracy*

*Wyrazy wdzięczności składam także kolegom
z Klinicznego Zakładu Radiologii i Diagnostyki Obrazowej,
Joannie Klębie i Pawłowi Guzowi,
którzy wsparli mnie w trakcie realizacji badań MRE*

Moim Najbliższym
Andrzejowi, Adamowi i Aleksandrowi

Spis treści

1. Wstęp.	11
1.1 Mukowiscydoza – Etiologia i patofizjologia.	12
1.1.1 Mutacje genetyczne.	12
1.1.2 Diagnostyka CF.	14
1.2 CFLD – choroba wątroby związana z mukowiscydozą.	15
1.2.1 CFLD – definicja.	15
1.2.2 CFLD – patogeneza.	16
1.2.3 CFLD – rokowania i powikłania.	17
1.2.4 CFLD – obraz kliniczny.	17
1.3 Leczenie przyczynowe – modulatory CFTR.	19
1.3.1 Wskazania do włączenia leczenia modulatorami CFTR.	20
1.3.2 Efekty leczenia modulatorami CFTR.	20
1.4 Diagnostyczne metody oceny uszkodzenia wątroby.	21
1.4.1 Testy biochemiczne.	21
1.4.2 Biopsja wątroby.	23
1.4.3 Skala METAVIR.	23
1.4.4 Diagnostyka obrazowa: ultrasonografia, tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny.	24
1.5 Elastografia.	28
1.5.1 Podział technik elastograficznych przy wykorzystaniu ultradźwięków.	29
1.5.2 Elastografia fali poprzecznej – SWE.	31
1.5.3 Technika wykonania badania ultrasonograficznego z wykorzystaniem metody SWE.	32
1.5.4 Elastografia rezonansu magnetycznego (MRE).	36
1.5.5 Pomiar frakcji tłuszczu techniką MR „IDEAL-IQ”.	39
2. Cele pracy.	41
3. Materiał i metody.	42
3.1 Ogólna charakterystyka grupy kontrolnej i grupy badanej w USG SWE przed włączeniem leczenia modulatorami CFTR.	42
3.1.1 Metodyka badania SWE.	42
3.2 Ogólna charakterystyka grupy kontrolnej i grupy badanej w MRE przed włączeniem leczenia modulatorami CFTR.	43

3.2.1	Metodyka badania MRE.....	43
3.2.2	Kryteria włączenia i wyłączenia do badania MRE.	45
3.3	Ogólna charakterystyka grupy z CF badanej w SWE i w MRE po leczeniu modulatorami CFTR.....	47
4.	Analiza statystyczna.....	48
5.	Wyniki.....	50
5.1	Obrazowanie za pomocą SWE i MRE przed leczeniem modulatorami CFTR.	50
5.1.1	Charakterystyka grupy z CF przed leczeniem modulatorami CFTR oraz grupy kontrolnej badanych metodą SWE.	50
5.1.2	Dystrybucja pomiarów sztywności wątroby SWE w grupie chorych z CF przed leczeniem modulatorami CFTR.	51
5.1.3	Charakterystyka grupy z CF badanej w MRE przed leczeniem modulatorami CFTR.....	52
5.1.4	Dystrybucja pomiarów sztywności wątroby MRE w grupie chorych z CF przed leczeniem modulatorami CFTR.	53
5.1.5	Charakterystyka sztywności wątroby w grupie z CF i grupie kontrolnej w różnych grupach wiekowych z wykorzystaniem SWE i MRE przed leczeniem modulatorami CFTR.....	54
5.1.6	Zależność między wiekiem i stłuszczeniem wątroby w badaniu MR„IDEAL-IQ” w grupie c CF przed leczeniem modulatorami CFTR i w grupie kontrolnej.....	55
5.1.7	Analiza porównawcza zwłóknienia (SWE i MRE) i stłuszczenia wątroby (MR „IDEAL-IQ”) w grupie kontrolnej i w grupie pacjentów z CF przed leczeniem modulatorami CFTR.	56
5.1.8	Wartości pomiarów sztywności i stłuszczenia wątroby u pacjentów z CF przed leczeniem modulatorami CFTR w zależności od wyjściowego obrazu USG.	57
5.1.9	Związek między zwłóknieniem i stłuszczeniem wątroby u pacjentów z CF.	59
5.1.10	Ocena wpływu wybranych parametrów klinicznych na częstość występowania zwłóknienia wątroby u pacjentów z CF, u których wykonano MRE przed włączeniem leczenia modulatorami CFTR.....	60
5.1.11	Ocena diagnostyczna SWE w przewidywaniu zwłóknienia wątroby w oparciu o MRE u pacjentów z mukowiscydozą i w grupie kontrolnej.....	61

5.2	Ocena wątroby w badaniu SWE po leczeniu modulatorami CFTR.....	62
5.2.1	Charakterystyka pacjentów z CF po leczeniu modulatorami CFTR badanych w SWE z podziałem na grupę badaną i kontrolną	62
5.2.2	Zestawienie wyników badania USG i SWE u pacjentów z CF z podziałem na grupę leczoną i grupę kontrolną w oparciu o badanie wyjściowe oraz badanie kontrolne...	63
5.2.3	Porównanie wyników laboratoryjnych testów czynności wątroby u pacjentów z CF pomiędzy grupą leczoną i kontrolną w oparciu o badanie wyjściowe oraz badanie kontrolne.....	65
5.2.4	Porównanie parametrów wydolności oddechowej (spirometria) u pacjentów z CF pomiędzy grupą leczoną i grupą kontrolną w oparciu o badanie wyjściowe oraz badanie kontrolne.....	66
5.2.5	Wewnątrzgrupowa ocena zmian parametrów klinicznych oraz funkcji wątroby i płuc u pacjentów z CF po leczeniu modulatorami CFTR.....	66
5.2.6	Porównanie zmian sztywności wątroby w czasie w badaniu SWE u pacjentów z CF z podziałem na grupę leczoną i kontrolną.....	67
5.2.7	Porównanie skorygowanych zmian sztywności wątroby w czasie u pacjentów z CF z podziałem na grupę leczoną i kontrolną.....	68
5.2.8	Oszacowanie skorygowanych wpływów parametrów klinicznych na zmiany sztywności wątroby ocenianej w badaniu SWE w grupie pacjentów z CF objętych leczeniem modulatorami CFTR.	69
5.3	Ocena wątroby w MRE po leczeniu modulatorami CFTR.....	70
5.3.1	Charakterystyka pacjentów z CF po leczeniu modulatorami CFTR badanych w MRE z podziałem na grupę leczoną i kontrolną.....	70
5.3.2	Analiza zmian parametrów klinicznych przed i po leczeniu w grupie pacjentów leczonych modulatorami CFTR objętych kontrolnym badaniem MRE.	71
5.3.3	Ocena wpływu czasu od rozpoczęcia leczenia do kontrolnego badania MRE na zmiany w poziomie sztywności i stłuszczenia wątroby u pacjentów z CF objętych leczeniem modulatorami CFTR.	75
5.3.4	Analiza wpływu odstępu czasowego między badaniami MRE1 i MRE2 na zmiany w poziomie sztywności i stłuszczenia wątroby u pacjentów z CF objętych leczeniem modulatorami CFTR.	76
6.	Dyskusja i omówienie wyników.....	78
6.1	Analiza wyników SWE w grupie kontrolnej i badanej przed włączeniem leczenia modulatorami CFTR.....	80

6.2	Analiza wyników MRE w grupie kontrolnej i badanej przed włączeniem leczenia modulatorami CFTR.....	82
6.3	Słuszczenie wątroby w badaniu MR „IDEAL-IQ” przed włączeniem leczenia modulatorami CFTR.....	86
6.4	Wartości pomiarów sztywności i słuszczenia wątroby u pacjentów z CF w zależności od wyjściowego obrazu wątroby w rutynowo wykonanym badaniu USG jamy brzusznej.	88
6.5	Ocena diagnostyczna SWE w przewidywaniu włóknienia wątroby w oparciu o MRE.	89
6.6	Analiza wyników SWE i MRE po włączeniu leczenia modulatorami CFTR.	90
6.7	Analiza wyników SWE u pacjentów z CF po leczeniu modulatorami CFTR.	92
6.8	Analiza wyników MRE i stopnia słuszczenia wątroby (MR „IDEAL-IQ”) w grupie z CF po leczeniu modulatorami CFTR.	97
6.9	Ograniczenia i zalety pracy.	98
7.	Wnioski.....	100
8.	Streszczenie.....	101
9.	Summary.	107
10.	Piśmiennictwo.....	113
11.	Spis rycin.....	129
12.	Spis tabel.....	130
13.	Spis wykresów	132
14.	Aktywność naukowa lek. Iwony Kucharskiej Miąsik.....	134
15.	Zgody Komisji Bioetycznej.	137

SKRÓTY UŻYWANE W TEKŚCIE

AlAt – aminotransferaza alaninowa
APRI (<i>ang. AST to Platelet Ratio</i>) – wskaźnik stosunku aminotransferazy asparaginianowej (AST) do płytek krwi
ARFI (<i>ang. acoustic radiation force impulse</i>) – elastograficzna ocena sztywności tkanki za pomocą ultradźwięków
AspAT – aminotransferaza asparaginowa
ATP-aza – adenozynotrifosfataza
AUC (<i>ang. area under the curve</i>) – pole powierzchni pod wykreśloną krzywą
BMI (<i>ang. body mass index</i>) – wskaźnik masy ciała
cACLD (<i>ang. compensated advanced chronic liver disease</i>) – skompensowana zaawansowana przewlekła choroba wątroby
cAMP – cykliczny adenozynomonofosforan
CF (<i>ang. cystic fibrosis</i>) – mukowiscydoza
CFLD (<i>ang. cystic fibrosis liver disease</i>) – choroba wątroby związana z mukowiscydozą
aCFLD (<i>ang. advanced cystic fibrosis liver disease</i>) – zaawansowana choroba wątroby związana z mukowiscydozą
CFRD (<i>ang. cystic fibrosis related diabetes</i>) – cukrzyca związana z mukowiscydozą
CFTR (<i>ang. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>) – błonowy regulator przewodnictwa związany z mukowiscydozą
ChE – cholinesteraza
CSPH (<i>ang. clinically significant portal hypertension</i>) – klinicznie istotne nadciśnienie wrotne
EMM (<i>ang. estimated marginal mean</i>) – szacowana średnia krańcowa
EPI MR (<i>ang. echo planar imaging magnetic resonance</i>) – sekwencje echa planarnego – rezonans magnetyczny

FA – fosfataza zasadowa
GGTP – gammaglutamylotranspeptydaza
GRE – MR (<i>ang. gradient echo sequences – magnetic resonance</i>) – sekwencje echa gradientowego – rezonans magnetyczny
HCC (<i>ang. hepatocellular carcinoma</i>) – rak wątrobowokomórkowy
INR (<i>ang. international normalized ratio</i>) – międzynarodowy współczynnik znormalizowany, czyli znormalizowany czas protrombinowy, wskaźnik oceniający parametry krzepnięcia
IQR (<i>ang. interquartile range</i>) – rozstęp międzykwartyłowy
IRT – immunoreaktywny trypsynogen
IVA – ivacaftor
LDH – dehydrogenaza mleczanowa
LBOUNiK UR – Laboratorium Badań Ośrodkowego Układu Nerwowego i Kręgosłupa Przyrodniczo-Medycznego Centrum Badań Innowacyjnych Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego
LUM – lumacaftor
MELD (<i>ang. model for end-stage liver disease</i>) – model matematyczny, który opisuje ryzyko zgonu u chorych z marskością wątroby na podstawie badań laboratoryjnych
METAVIR (<i>ang. Meta-analysis of Histological Data in Viral Hepatitis</i>) – histologiczna skala punktacji stosowana do oceny włóknienia wątroby
MR – (<i>ang. magnetic resonance</i>) – rezonans magnetyczny
MRE (<i>ang. magnetic resonance elastography</i>) – elastografia rezonansu magnetycznego
MRI (<i>ang. magnetic resonance imaging</i>) – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
NAFLD (<i>ang. nonalcoholic fatty liver disease</i>) – niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby
PCT – prokalcytonina

PDFF (<i>ang. proton density fat fraction</i>) – frakcja tłuszczu gęstości protonów
SE (<i>ang. strain elastography</i>) – elastografia odkształceń
SE (<i>ang. standard error</i>) – błąd standardowy
SWE (<i>ang. shear wave elastography</i>) – elastografia fali poprzecznej
pSWE (<i>ang. point shear wave elastography</i>) – punktowa elastografia fali poprzecznej
2D-SWE (<i>ang. 2D shear wave elastography</i>) – dwuwymiarowa elastografia fali poprzecznej
PTC (<i>ang. premature termination codon</i>) – przedwczesny kodon terminacji
RLM (<i>ang. regresion linear model</i>) – model regresji liniowej
RLMM (<i>ang. regresion linear multiple model</i>) – wielowymiarowy model regresji liniowej
TE (<i>ang. transient elastography</i>) – elastografia przejściowa
TIPS (<i>ang. transjugular intrahepatic portosystemic shunt</i>) – przeszzyjna wewnątrzwątrobowa przetoka wrotno-systemowa
TGF-β1 (<i>ang. transforming growth factor β1</i>) – transformujący czynnik wzrostu beta 1
TK – tomografia komputerowa

1. Wstęp

Włóknienie wątroby to proces, który jest spowodowany przewlekłym działaniem różnych czynników uszkadzających, które działają na tkankę wątrobową przez okres od kilku miesięcy do wielu lat [1]. Przebudowa marska jest jedną z najpoważniejszych przewlekłych patologii wątroby. Włóknienie wątroby występuje w przebiegu wielu różnorodnych etiologicznie chorób. Do czynników zwiększających ryzyko rozwoju marskości wątroby należą przede wszystkim wirusy zapalenia wątroby typu B i C, czynniki metaboliczne, w tym otyłość powodująca niealkoholową stłuszczeniową chorobę wątroby (*ang. nonalcoholic fatty liver disease* - NAFLD), wrodzona hemochromatoza, choroba Wilsona, niedobór alfa-1-antytrypsyny i porfiria. Do najczęstszych czynników toksycznych powodujących marskość zaliczamy spożywanie nadmiernych ilości alkoholu, niektóre leki (np. metotreksat, tamoksifen, azatioprynę). Do czynników autoimmunologicznych przyczyniających się do rozwoju marskości należą: autoimmunologiczne zapalenie wątroby, autoimmunologiczne zapalenie dróg żółciowych, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, pierwotna marskość żółciowa. Prawokomorową zastoinową niewydolność serca oraz zespół Budda-Chiariego zaliczamy do naczyniowych przyczyn marskości. Mniej liczną grupę powodującą rozwój marskości wątroby stanowią choroby genetyczne, do których m. in. należy mukowiscydoza [2].

Mechanizmy inicjujące włóknienie jak i metody diagnostyki oraz leczenia są obiektem badań, zwłaszcza w ostatnich latach. Dąży się do opracowania wysoce czułych, specyficznych, a jednocześnie nieinwazyjnych i bezpiecznych dla pacjenta metod diagnostycznych, które poszerzą całościową ocenę kliniczną procesu chorobowego. Do tych technik diagnostycznych należą intensywnie rozwijające się w ostatnich latach metody wykorzystujące pomiar sztywności tkanki oparte na elastografii [3, 4, 5].

1.1 Mukowiscydoza – Etiologia i patofizjologia

Mukowiscydoza (*ang. cystic fibrosis* - CF) jest najczęściej występującą u rasy białej chorobą uwarunkowaną monogenowo, dziedziczną autosomalnie recesywnie. Przyczyną CF są mutacje genu zlokalizowanego na długim ramieniu chromosomu 7, który koduje białko błonowe będące błonowym regulatorem przewodnictwa związanym z mukowiscydozą (*ang. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* - CFTR) będące zależnym od cAMP kanałem chlorkowym błony komórek nabłonkowych i regulatorem innych kanałów jonowych oraz egzo- i endocytozy [6-8]. Gen CFTR koduje glikoproteinę transbłonową z 1480 aminokwasami i masą cząsteczkową 168 kDa, działającą jako transporter elektrolitów w błonie wierzchołkowej komórek nabłonkowych. Jego nieprawidłowa postać wywołuje CF. Najczęstszą rozpoznawaną mutacją jest F508del – delecja trzech par zasad, w związku z tym przy produkcji białka zostaje pominięty jeden aminokwas – fenyloalanina. Brak tego silnie hydrofobowego aminokwasu powoduje, że zmniejsza się powinowactwo cząsteczki do błony komórkowej, a to w konsekwencji przyczynia się do utraty właściwości umożliwiających prawidłową pracę kanału chlorkowego [9,10]. Mutacje wywołujące CF mogą powodować różnorodne nieprawidłowości białka CFTR, począwszy od defektów dojrzewania po całkowity brak dojrzałych białek i degradacji nieprawidłowych kanałów jonowych [11]. Wystąpienie defektu na danym etapie produkcji i dojrzewania białka CFTR koreluje z ciężkością przebiegu choroby [12,13].

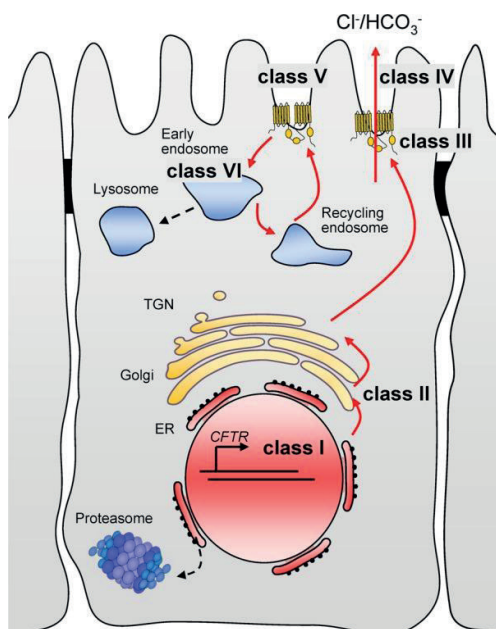
1.1.1 Mutacje genetyczne

Aktualnie poznano ponad 2000 mutacji będących przyczyną CF, obecnie sklasyfikowanych w sześciu klasach na podstawie ich defektów molekularnych i funkcjonalnych [6,10,14], [Ryc.1.1]:

- Mutacje klasy II należą do najczęstszych, powodują upośledzenie przetwarzania białek i obejmują wyżej wspomniany powszechny wariant F508del. Stanowią znaczną część przypadków klinicznych (szacuje się, że pojedyncza mutacja F508del dotyka około 80% populacji chorych na CF w Europie i Stanach Zjednoczonych, przy czym prawie 50% jest homozygotami). Mutacje klasy II prowadzą do nieprawidłowego dojrzewania, przedwczesnej degradacji i zaburzeń biogenezy białek, co znacznie zmniejsza liczbę cząsteczek CFTR docierających do powierzchni komórki.

- Mutacje klasy I powodują zmniejszenie lub brak syntezy białek w wyniku przesunięcia ramki odczytu, splicingu lub mutacji nonsensownych, które wprowadzają przedwczesne kodony terminacyjne (*ang. premature termination codon* - PTC), powodując znaczne obniżenie lub brak ekspresji CFTR. Mutacje tej klasy stanowią 1-10%.
- Mutacje klasy III upośledzają regulację otwierania kanału CFTR, powodując nieprawidłowe bramkowanie charakteryzujące się zmniejszonym prawdopodobieństwem otwarcia. Mutacje klasy III dotyczą 2-10% pacjentów z CF.
- Mutacje klasy IV upośledzają funkcję kanału CFTR, zmniejszając przewodnictwo kanału poprzez utrudnianie przepływu jonów (<2% pacjentów z CF).
- Mutacje klasy V nie zmieniają konformacji białka CFTR, ale modyfikują jego liczebność poprzez wprowadzenie nieprawidłowości promotora lub splicingu (<1% pacjentów z CF).
- Mutacje klasy VI zmniejszają stabilność białka CFTR.

Mutacje klasy I-III określane są jako ciężkie, podczas gdy mutacje klasy IV-VI prowadzą do łagodniejszych objawów ze względu na funkcjonalne białko CFTR.



Rycina 1.1 Klasyfikacja mutacji CF na podstawie ich fenotypu komórkowego. Klasa I: defekt syntezy białek; klasa II: defekt dojrzewania; klasa III: defekt bramkowania; klasa IV: defekt przewodnictwa; klasa V: zmniejszona ilość; klasa VI: zmniejszona stabilność. ER - siateczka śródplazmatyczna; TGN – aparat Golgiego [13], <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4751594/figure/F1/>

Zaburzenia przewodnictwa kanałów chlorkowych na poziomie błonowym prowadzą do odwodnienia wydzieliny i produkcji nadmiernie lepkiego śluzu, a także wysokiego stężenia jonów chlorkowych w pocie. Gromadzenie się gęstej i lepkiej wydzieliny w przewodach wyprowadzających gruczołów zewnątrzwydzielniczych skutkuje upośledzeniem ich drożności, przewlekłym stanem zapalnym i w konsekwencji uszkodzeniem przewodów powodując chorobę wielu układów. Objawy kliniczne różnią się pod względem nasilenia, co jest determinowane przez współdziałanie kilku czynników, m.in. wrodzonego defektu w odpowiedzialnym genie oraz wpływów środowiskowych [15,16]. Najpoważniejsze powikłania dotyczą układu oddechowego, w tym przewlekłego stanu zapalnego dróg oddechowych, układu pokarmowego, zajmując przede wszystkim trzustkę i wątrobę, zaburzając procesy trawienia i wchłaniania pokarmu, co jest główną przyczyną dolegliwości bólowych ze strony brzucha, niskiej masy ciała oraz stłuszczenia trzustki i wątroby [17,18].

1.1.2 Diagnostyka CF

Badania przesiewowe u noworodków

Wszystkie dzieci urodzone w Polsce po lipcu 2009 roku objęte są programem badań przesiewowych w kierunku CF [19]. Badanie polega na oznaczeniu stężenia immunoreaktywnego trypsynogenu (IRT) w suchej kropli krwi, pobranej w 3-6 dobie życia w oddziale noworodkowym. Pomimo wdrożenia badania przesiewowego i jego wysokiej czułości (około 96-98%), w przypadku stwierdzenia podwyższonych wartości wymagana jest dalsza weryfikacja za pomocą badania poziomu chlorków w pocie i badań genetycznych [10,19].

Test potowy

Udokumentowanie w 1953 roku podwyższonego poziomu elektrolitów w pocie skłoniło Schwachmana i Gahma do wprowadzenia ilościowego badania potu w 1956 roku [20]. Metoda ta, uważana za proste i powtarzalne podejście diagnostyczne nadal pozostaje „złotym standardem” w diagnostyce CF pomimo postępu w diagnostyce molekularnej [21]. Badanie przeprowadzane jest na przedramieniu, za pomocą jonoforezy pilokarpinowej i za dodatnią wartość testu potowego uznaje się stężenie chloru powyżej 60 mmol/l. Wskazaniami do wykonania próby potowej są m.in.: pozytywne wyniki badań przesiewowych w kierunku CF, objawy kliniczne sugerujące CF (niedrożność smółkowa, nawracające infekcje dróg oddechowych, biegunka tłuszczowa i brak przyrostu masy ciała, a u starszych dzieci: przewlekłe infekcje zatokowo- płucne, u dorosłych: azoospermia), wywiad rodzinny wskazujący na CF lub nosicielstwo choroby.

Diagnostyka molekularna – testy genetyczne

Badania genetyczne wykonywane są w celu potwierdzenia mutacji wywołującej CF. Zaleca się wykonanie diagnostyki molekularnej w przypadku dodatniego badania przesiewowego u noworodków z dodatnim wynikiem testu potu, z ujemnym wynikiem testu potu, ale z sugerowanymi objawami klinicznymi CF, z dodatnim wynikiem badania przesiewowego noworodków i obecnością objawów klinicznych CF lub wywiadu rodzinnego oraz niejednoznacznymi wynikami testu potu w dwóch oddzielnych testach, gdy oboje rodzice są nosicielami, jedno lub oboje rodzice chorują na CF lub jeden z rodziców jest nosicielem, a drugi nie jest dostępny do wykonania testu oraz u mężów kobiet będących nosicielkami CF [16]. W przypadku pacjentów wykazujących objawy specyficzne dla CF zaleca się wykonanie testów genetycznych, a następnie testu potu, gdy znane są mutacje rodzinne.

1.2 CFLD – choroba wątroby związana z mukowiscydozą

1.2.1 CFLD – definicja

Powikłania wątrobowo-żółciowe są częste w przebiegu CF, a ich częstość występowania wzrasta ze względu na wydłużającą się średnią długość życia i coraz większą możliwość wykonania badań przesiewowych [22, 23]. Zaburzenia białka CFTR prowadzą do szerokiego spektrum schorzeń wątroby i dróg żółciowych, zbiorczo określanych jako choroba wątroby związana z mukowiscydozą (*ang. cystic fibrosis liver disease - CFLD*). Jak dotąd CFLD była trzecią najczęstszą przyczyną śmiertelności w przebiegu CF [2, 24]. CFLD to termin używany do opisanego szerokiego spektrum zaburzeń ze strony wątroby u chorych na CF, w tym marskości wątroby i nadciśnienia wrotnego [25].

Historycznie europejskie kryteria definiowania przewlekłej CFLD opierały się na występowaniu co najmniej 2 z 3 następujących zmiennych: nieprawidłowego badania fizykalnego, nieprawidłowych prób wątrobowych oraz nieprawidłowego wyniku badania ultrasonograficznego wątroby sugerującego włóknienie lub marskość wątroby (z wyłączeniem stłuszczenia) [26]. W ostatnich latach terminologia dotycząca zajęcia wątroby i dróg żółciowych w CF ewoluje. Rozpoznanie zaawansowanej choroby wątroby w CF (*ang. advanced cystic fibrosis liver disease - aCFLD*) oznacza występowanie jednego (lub więcej) z następujących objawów: guzkowatość wątroby, zaawansowane włóknienie (F4), wielopłatkowa marskość wątroby z nadciśnieniem wrotnym lub bez niego, lub nadciśnienie wrotne bez marskości wątroby [27].

CFLD to zaburzenie występujące głównie u dzieci i młodzieży, jednak może się pojawić w każdym wieku [28, 29]. Najczęstszymi czynnikami definiującymi CFLD jest łączna obecność nieprawidłowości klinicznych i biochemicznych (50% przypadków), nieprawidłowości klinicznych i ultrasonograficznych (26%) oraz nieprawidłowości biochemicznych i zmian ultrasonograficznych (24%) [30]. Marskość wątroby występuje zazwyczaj u pacjentów z poważnymi mutacjami (klasa I-III) [26].

1.2.2 CFLD – patogeneza

Patogeneza CFLD nie jest w pełni poznana. Białko CFTR jest zlokalizowane w nabłonku dróg żółciowych, zwiększając wydzielanie chlorków zwiększa przepływ żółci niezależny od kwasów żółciowych. Dysfunkcja lub brak kanału chlorkowego prowadzi do zagęszczenia wydzieliny i zaburzenia drożności małych wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych. W konsekwencji prowadzi to do gromadzenia się toksycznych kwasów żółciowych w wątrobie, wyczerpania przeciwutleniaczy i uszkodzenia komórek wątroby [31]. Powtarzające się uszkodzenia komórek wątroby aktywują komórki gwiaździste odpowiedzialne za proces włóknienia.

Alternatywna teoria wskazuje, że zwiększona przepuszczalność jelit w CF prowadzi do wchłaniania patogenów, które stymulują stan zapalny i włóknienie [32, 33, 34]. Nie wiadomo dlaczego marskość wątroby rozwija się tylko u części pacjentów z podobnym defektem CFTR. Marskość wątroby występuje głównie u osób z cięższymi mutacjami klasy I-III oraz z niewydolnością trzustki, ale nie istnieje specyficzna korelacja genotypu/fenotypu. W badaniach modyfikatorów genetycznych w marskości w przebiegu CF stwierdzono, że obecność allelu Z SERPINA1 jest związana ze zwiększonym ryzykiem marskości [35]. Inne czynniki niespójnie powiązane z rozwojem marskości wątroby w CF to płeć męska, niedrożność smółkowa w okresie noworodkowym i polimorfizmy TGF- β 1 (transformujący czynnik wzrostu beta 1) [22, 35, 36].

Mechanizm uszkodzenia wątroby w CF jest złożony. Przede wszystkim cholangiopatia prowadzi do zapalenia i zwłóknienia dróg żółciowych, ale reakcja jest również zależna od odpowiedzi immunologicznej na endotoksyny pochodzące z jelita i wywołujące reakcję zapalną [32, 33]. Istotne jest połączenie uszkodzenia CFTR z czynnikami genetycznymi i środowiskowymi [34].

1.2.3 CFLD – obraz kliniczny

CFLD wykazuje znaczną zmienność, obejmuje ogniskowe zwłóknienie dróg żółciowych, marskość wielozrazikową, zwężenie przewodów żółciowych, mikropęcherzyk żółciowy, dyskinezę pęcherzyka żółciowego, kamice żółciową, zaburzenia krążenia wrotnego, stłuszczenie wątroby i inne nieprawidłowości wątroby wynikające również z infekcji, terapii antybiotykowej, cukrzycy (*ang. cystic fibrosis related diabetes - CFRD*), zaburzeń odżywiania oraz hipoksemii [25, 27, 37]. Do 60% pacjentów z CF wykazuje objawy stłuszczenia, a do 30% rozwija zaawansowaną postać CFLD, w tym ogniskową marskość żółciową i nadciśnienie wrotne [24]. Ogniskowa marskość żółciowa jest istotną klinicznie manifestacją CFLD, ponieważ rozszerzenie początkowo ogniskowego procesu włóknienia może prowadzić do wielopłatowej marskości żółciowej z późniejszym nadciśnieniem wrotnym i związanymi z nim poważnymi powikłaniami [24, 38 - 40].

1.2.4 CFLD – rokowania i powikłania

CFLD przed wprowadzeniem leczenia modulatorami była najczęstszą pozapłucną przyczyną zgonów w przebiegu CF oraz powodowała znaczne pogorszenie jakości życia [41]. Uznaje się, że wielopłatowa marskość wątroby miała znaczący wpływ na zachorowalność i przed wprowadzeniem modulatorów odpowiadała za około 2,5% śmiertelności u pacjentów z CF [26]. Częstość CFLD pozostaje jednak kontrowersyjna z powodu braku spójnej definicji. Szacuje się, że jej występowanie waha się od 2% do nawet 68% u młodych pacjentów z CF [30].

U większości pacjentów objawy choroby występują w dzieciństwie, ostatnie badania sugerują występowanie chorób wątroby w wieku dorosłym i konieczność prowadzenia badań przesiewowych w kierunku chorób wątroby przez całe życie [30, 42]. Nadal trudnością pozostaje diagnozowanie CFLD na jej wczesnym etapie rozwoju. Nie jest jednak jasne, dlaczego CFLD rozwija się tylko u około jednej trzeciej pacjentów i ma różny stopień nasilenia. Postęp od ogniskowego włóknienia dróg żółciowych do wielopłatowej marskości wątroby jest powolnym i nieprzewidywalnym procesem [43]. U większości pacjentów przebieg powikłań wątrobowych jest początkowo bezobjawowy.

Do najpoważniejszych powikłań związanych z zaawansowanym obrazem CFLD należy wspomniana marskość wielozrazikowa charakteryzująca się rozlanym zajęciem wątroby widocznym w badaniach obrazowych jako niejednorodna przebudowa mięszu z nieregularnym guzkowym zarysem torebki wątroby, z powiększeniem wątroby lub bez jej powiększenia. Rozwój nadciśnienia wrotnego prowadzi do splenomegalii, żylaków przełyku i wodobrzusza, a narastająca niewydolność wątroby jest przyczyną małopłytkowości, koagulopatii i encefalopatii wątrobowej.

U chorych z marskością wątroby wzrasta ryzyko rozwoju raka wątrobowokomórkowego. Nadciśnienie wrotne może wyprzedzić wystąpienie marskości, a u niektórych pacjentów rozpoznaje się nadciśnienie wrotne niezwiązane z marskością wątroby, co dodatkowo komplikuje algorytmy diagnostyczne [31].

Rokowanie we włóknieniu wątroby związanym z CF zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania procesu i obecności powikłań. Podstawowe parametry prognostyczne obejmują wydolność metaboliczną i obecność powikłań związanych z nadciśnieniem wrotnym. W celu oceny rokowania u pacjentów z marskością opracowano klasyfikację Childa-Trucotte'a-Pugha [44]. Szacuje ona zaawansowanie procesu, ryzyko chirurgiczne i ogólną prognozę poprzez podział pacjentów na trzy klasy w zależności od wskaźników klinicznych i laboratoryjnych [Tab.1.1] oraz określa ryzyko zgonu chorych poddanych zabiegom chirurgicznym w porównaniu z chorymi nieoperowanymi (prawdopodobieństwo przeżycia 1 roku przez chorych nieoperowanych w klasie A wynosi 100%, w klasie B 80%, w klasie C 45%) [45].

Tabela 1.1 Skala Childa-Trucotte'a-Pugha [44]

Wskaźniki kliniczne i laboratoryjne	Punkty: 1	Punkty: 2	Punkty 3
Bilirubina [mg/dl]	<2	2-3	>3
Albumina [g/dl]	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Wodobrzusze	Brak	Śladowe/niestałe	Duże/lekooporne
Wskaźnik Quicka lub Czas protrombinowy [s] lub INR	>50% <4 <1,7	40-50% 4-6 1,7-2,3	<40% >6 >2,3
Encefalopatia	Brak	Stopień 1-2	Stopień 3-4
Suma punktów	Suma punktów: 5-6 klasa A 7-9 klasa B 10-15 klasa C		

Skala MELD (*ang. model for end-stage liver disease*) określa pilność transplantacji u chorych, którzy oczekują na przeszczep i koreluje z 3 i 6-miesięcznym przeżyciem pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby [46]. Skala MELD ocenia następujące parametry: poziom bilirubiny, kreatyniny i INR. Prognozuje powikłania pooperacyjne i kwalifikuje pacjentów do przeszczepnej wewnątrzwątrobowej przetoki wrotno-systemowej (*ang. transjugular intrahepatic portosystemic shunt - TIPS*). Suma powyżej 24 punktów dyskwalifikuje chorego z zabiegu TIPS i jest wskazaniem do przeszczepu wątroby. Najlepiej rokują pacjenci z wynikiem poniżej 14 punktów [46,47].

1.3 Leczenie przyczynowe – modulatory CFTR

Modulatory CFTR to leki małowczątkowe, które wiążą się z białkiem CFTR i zwiększają przewodnictwo chlorkowe w błonie komórkowej. Istnieje kilka kategorii terapii, które zwiększają ostatecznie ilość białka CFTR na powierzchni komórki. Aktualnie dostępne klinicznie są wzmacniacze (ivakaftor), które wzmacniają lub przywracają aktywność kanałów jonowych poprawiając transport jonów chlorkowych przez białko CFTR (szczególnie skuteczne w przypadku mutacji klasy III i IV). Ivakaftor wiąże się z białkiem CFTR i wydłuża czas otwarcia kanałów chlorkowych.

Do kolejnej grupy modulatorów CFTR zaliczamy korektory należą do nich: tezakaftor, elaksakaftor i lumakaftor, które wiążą się z niedojrzałym białkiem CFTR, pomagają w fałdowaniu, przetwarzaniu i transporcie białka do błony komórkowej, zmniejszają w ten sposób niszczenie zniekształconego białka CFTR w siateczce śródplazmatycznej. Leki tej klasy korygując dysfunkcję białka CFTR na poziomie komórkowym znalazły zastosowanie przy mutacjach takich jak F508del [8].

Terapie polegające na skojarzeniu kilku modulatorów CFTR są bardziej korzystne niż farmakoterapia pojedynczym lekiem, a leki korygujące dowolny defekt CFTR mogą być korzystne w przypadku wielu klas mutacji [48, 49]. Aktualne leczenie stanowi kombinacja kilku modulatorów CFTR [8, 14]:

- Trikafta, w Europie zarejestrowana jako Kaftrio (100 mg elaksakaftoru 50 mg tezakaftoru i 75 mg ivakaftoru lub odpowiednio 50 mg/25 mg/37,50 mg) przeznaczone dla pacjentów >12 r.ż.
- Symkevi stanowi z kolei kombinację dwóch modulatorów CFTR: 100 mg tezakaftoru i 150 mg ivakaftoru przeznaczoną dla pacjentów >6 r.ż.
- Kalydeco (25 mg, 50 mg, 75 mg lub 150 mg ivakaftoru) dla pacjentów >12 m-cy
- Orkambi (200 mg lumakaftoru, 125 mg iwakaftoru, dla młodszych pacjentów w postaci granulatu doustnego) dla pacjentów >2 r.ż.

1.3.1 Wskazania do włączenia leczenia modulatorami CFTR

Do kwietnia 2025 roku leczenie przeznaczone było dla pacjentów z rozpoznaną CF, z podwójną mutacją F508del lub z co najmniej jedną kopią mutacji F508del, a drugą z listy kwalifikujących się do leczenia, którzy uzyskali wiek kwalifikujący do wdrożenia odpowiedniego leku. Programem leczenia wg NFZ obejmowani byli pacjenci spełniający w/w kryteria, którzy wykonali badania i odbyli konsultacje niezbędne do kwalifikacji oraz wyrazili pisemną zgodę na leczenie.

Przeciwwskazania do leczenia modulatorami CFTR stanowiły:

- Brak mutacji kwalifikującej do włączenia leczenia
- Brak odpowiedniego wieku kwalifikującego do włączenia leczenia
- Ciężka niewydolność wątroby
- Stan po przeszczepie płuc
- Ciąża, planowanie ciąży lub karmienie piersią
- Brak zgody pacjenta/opiekuna prawnego na włączenie leczenia i monitorowanie efektów klinicznych leczenia
- Uporczywe zaniechanie zaleceń terapeutycznych lekarza prowadzącego

Od kwietnia 2025 roku nastąpiła zmiana w programie leczenia, rozszerzono zakres wskazań wprowadzając leczenie modulatorami CFTR dla wszystkich grup mutacji od 1 roku życia.

1.3.2 Efekty leczenia modulatorami CFTR

Wprowadzenie w ostatnich latach leczenia przyczynowego – modulatorów CFTR zrewolucjonizowało leczenie CF. Pojawienie się wysoce skutecznych terapii, które są ukierunkowane na specyficzne wady rozwojowe białka regulatora przewodnictwa transbłonowego wynikające z indywidualnych mutacji genetycznych, zmieniło życie i rokowanie osób z CF [50-52]. Wprowadzenie do leczenia modulatorów CFTR znacznie poprawiło komfort życia wielu pacjentów przyczyniając się do poprawy wydolności oddechowej [53].

Przewiduje się, że wprowadzenie modulatorów CFTR zmieni przebieg choroby płuc u pacjentów z CF, a wczesne rozpoczęcie leczenia może znacznie spowolnić, a nawet całkowicie zapobiec postępowi powikłań płucnych i pozapłucnych [52]. Konieczna wydaje się ocena wątroby u pacjentów z CF, którzy zostali objęci terapią celowaną modulatorami CFTR, aby ocenić ich wpływ na postęp włóknienia i stłuszczenia wątroby. Oczekuje się, że terapie modulatorami CFTR zapobiegną lub zatrzymają postęp CFLD poprzez korygowanie i potencjalizację CFTR. Niemniej jednak dane dotyczące skuteczności tych terapii w trakcie CFLD pozostają ograniczone, ponieważ zaawansowana choroba wątroby była kryterium wykluczenia w badaniach klinicznych związanych z modulatorami CFTR [43, 49, 54]. Szybkie rozpoznanie i leczenie pacjentów z CFLD nadal stanowi wyzwanie kliniczne.

W związku z tym istnieje potrzeba poszukiwania nieinwazyjnych i powtarzalnych metod do diagnostyki zmian zachodzących w wątrobie, a także do oceny narastających zmian w ciężkości CFLD w czasie. Ważna jest wczesna identyfikacja pacjentów z największym ryzykiem progresji do zaawansowanej CFLD, ponieważ właśnie ta grupa może odnieść największe korzyści z wcześniejszej terapii. Wczesne leczenie CFLD ma coraz większe znaczenie u pacjentów z CF w celu zapobiegania ciężkim uszkodzeniom wątroby.

1.4 Diagnostyczne metody oceny uszkodzenia wątroby

Pacjenci z CF rutynowo poddawani są badaniu fizykalnemu, ultrasonograficznej ocenie narządów jamy brzusznej i badaniom biochemicznym oceniającym funkcję wątroby [55, 56]. Badania laboratoryjne mają jednak niską czułość i swoistość, a pacjenci z wieloogniskową marskością wątroby mogą mieć prawidłowe wyniki badań laboratoryjnych wątroby. Wczesne rozpoznanie CFLD jest ważne w diagnostyce zwłóknienia wątroby i zapobieganiu jego powikłaniom, zwłaszcza nadciśnieniu wrotnemu. Nie zważając na etiologię punktem końcowym wszystkich rozproszonych chorób miększu wątroby jest rozwój włóknienia wątroby, który jest najważniejszym czynnikiem prognostycznym przy ocenie ryzyka zachorowalności i śmiertelności u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby [57].

1.4.1 Testy biochemiczne

Liczne towarzystwa naukowe zajmujące się chorymi z CF zalecają, aby coroczne badania laboratoryjne: całkowita bilirubina, aminotransferaza asparaginianowa (AspAt), aminotransferaza alaninowa (AlAt), fosfataza zasadowa (ALP), gamma-glutamylotranspeptydaza

(GGTP), bilirubina i liczba płytek krwi były wykonywane w momencie ustabilizowania się stanu klinicznego w celu identyfikacji zajęcia wątroby i dróg żółciowych we wszystkich przypadkach CF [27]. Dodatkowo do podstawowych badań laboratoryjnych należy dehydrogenaza mleczanowa (LDH), cholinesteraza (ChE) i białka osocza (albuminy, ceruloplazmina i transferyna) oraz poziom amoniaku. W diagnostyce chorób wątroby znajduje także zastosowanie wskaźnik INR i czas protrombinowy.

Podwyższone wyniki testów czynnościowych wątroby często występują w CF i nie mogą być stosowane samodzielnie do diagnozowania CFLD, jednak utrzymujące się w czasie podwyższenie ich poziomów powinno wzbudzić kliniczne podejrzenie zajęcia wątroby. Podwyższone stężenie bilirubiny sprzężonej może wystąpić w przypadku CFLD lub niedrożności dróg żółciowych. Zaawansowane uszkodzenie wątroby z nadciśnieniem wrotnym może również powodować bezwzględną lub względną trombocytopenię [58].

Nieprawidłowości enzymów wątrobowych są jednak mało swoiste i czułe w diagnostyce chorób wątroby. Mogą wynikać z hepatotoksyczności leków, infekcji, stłuszczenia i każdej innej przyczyny współistniejącej z ostrą lub przewlekłą chorobą wątroby [24]. W badaniu z udziałem 43 pacjentów z CF podwyższone wartości GGTP lub AlAt charakteryzowały się niską czułością w wykrywaniu zwłóknienia wątroby wynoszącą odpowiednio 50% i 52% oraz swoistością 74% i 77% w odniesieniu do biopsji wątroby [59]. Najczęściej poziomy transaminaz ulegają zmianie, gdy choroba jest zaawansowana. Wynika to z faktu, że w przebiegu CF pierwotnie zajęte są drogi żółciowe, a wartości transaminaz są związane z uszkodzeniem hepatocytów, a nie z funkcją dróg żółciowych. Z tego powodu do postawienia diagnozy wymagane jest połączenie badania klinicznego oraz różnych technik laboratoryjnych i obrazowych.

Kryteria Colombo i wsp. [33, 36, 60] zostały zaakceptowane do diagnozowania przewlekłej choroby wątroby i składają się z dwóch z następujących nieprawidłowości, które są widoczne co najmniej podczas dwóch kolejnych wizyt w ciągu jednego roku: hepatomegalii z brzegiem wątroby >2 cm poniżej łuku żebrowego w linii środkowoobojczykowej prawej, potwierdzonej badaniem USG oraz z co najmniej 2 z 3 wartości AspAt, AlAt i GGTP powyżej górnej granicy normy.

Nieprawidłowości w testach wątrobowych mogą również poprzedzać nieprawidłowości w badaniach obrazowych i korelować z włóknieniem [42, 61]. Przejściowe podwyższenia poziomów transaminaz mogą wystąpić z powodu niedożywienia, współistniejącej choroby i urazu związanego z lekami i nie są specyficzne dla choroby wątroby [62]. Nadal brakuje jednak czułych biomarkerów w surowicy, które umożliwiałyby przewidywanie lub wykrywanie wczesnych stadiów zwłóknienia.

1.4.2 Biopsja wątroby

Biopsja nadal pozostaje złotym standardem w ocenie włóknienia wątroby [63]. Jednak jest to metoda inwazyjna, kosztowna, charakteryzuje się dużą zmiennością pobierania próbek i jest nieakceptowana przez pacjentów jako metoda długoterminowego monitorowania etapów zwłóknienia wątroby, a także wiąże się z licznymi powikłaniami (krwotok, odma opłucnowa, a nawet zgon) [64]. Powszechnie znane są trudności spowodowane subiektywną oceną materiału biopsyjnego prowadzące nieraz do znacznych niezgodności opisów wykonanych przez dwóch różnych patologów. Ważną rolę odgrywa też pobranie odpowiedniej objętości materiału diagnostycznego. Biopsja wątroby pozwala ocenić jedynie 1:50000 całej masy narządu. Istotny problem oceny wątroby w przebiegu CFLD wynika z ogniskowo rozproszonych zmian o charakterze włóknienia, znacznie komplikując algorytmy diagnostyczne. Ponieważ żadne ustalone metody diagnostyczne nie mogą w sposób wiarygodny wykluczyć CFLD, istnieje pilna potrzeba kliniczna opracowania zaawansowanych, a jednocześnie nieinwazyjnych metod oceny zwłóknienia przydatnych w diagnostyce i leczeniu CFLD. Możliwość określenia ryzyka postępu choroby i włóknienia wątroby bez procedury interwencyjnej, takiej jak biopsja wątroby, pozostaje wyzwaniem zarówno klinicznym, jak i badawczym, zwłaszcza w grupie pediatrycznej [65, 66].

1.4.3 Skala METAVIR

Histopatologiczna ocena zwłóknienia wątroby jest oparta na kilku skalach, z których najczęściej wykorzystuje się skalę Scheuera lub METAVIR, a także skalę Ishaka (jest to zmodyfikowana skala Knodell) lub skalę Batts i Ludwiga. Skale klasyfikują włóknienie wątroby na pięć stopni. F0 oznacza brak włóknienia, a F4 odpowiada znacznemu zwłóknieniu – marskości. W ostatnich latach największą popularność zyskała skala METAVIR dzięki wielu badaniom zestawiającym wyniki badań elastograficznych z wynikami biopsji wątroby klasyfikowanymi wg skali METAVIR [67-69]. Poziom F2 lub wyższy uznaje się za znaczne włóknienie, natomiast F3 lub wyższy za zaawansowane włóknienie [Tab. 1.2]

1.2. Skala punktacji METAVIR

SKALA PUNKTACJI METAVIR		
Ocena histologiczna	Stopień zwłóknienia	Nasilenie zwłóknienia
Brak zwłóknień /bliznowaceń	F0	Brak zwłóknienia
Zwłóknienie okołowrotne bez tworzenia przegród/minimalne bliznowacenie	F1	Łagodne do umiarkowanego
Zwłóknienie okołowrotne z rzadkim tworzeniem przegród (blizn) wokół naczyń	F2	Znaczące zwłóknienie
Liczne przegrody, zwłóknienia ale bez marskości wątroby (zwłóknienie pomostowe)	F3	Ciężkie/zaawansowane zwłóknienie
Marskość/zaawansowane bliznowacenie	F4	Marskość

1.4.4 Diagnostyka obrazowa: ultrasonografia, tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny

Do najczęściej wykorzystywanych metod diagnostyki obrazowej u pacjentów z CF należą badanie ultrasonograficzne (USG), tomografia komputerowa (TK) i rezonans magnetyczny (MR). Pozwalają rozpoznać zaawansowane włóknienie wątroby i marskość oraz ich powikłania (wodobrzusze, zakrzepicę żyły wrotnej). Metody te mają wysoką swoistość, ale stosunkowo niską czułość. Nie pozwalają na wykrycie wczesnych faz włóknienia. Tabela 1.3 przedstawia cechy marskości wątroby możliwe do obrazowania za pomocą USG, TK i MR [70].

Tabela 1.3 Cechy marskości wątroby możliwe do zobrazowania w badaniu USG, TK i MR [70]

Faza wczesna	Faza późna
Prawidłowa wielkość wątroby lub jej powiększenie	Nierówny guzkowaty zarys wątroby
Zmiany zanikowe segmentu IV	Zanik płata prawego (segment VI i VII) oraz IV
Niejednorodne stłuszczenie	Powiększenie lewego płata wątroby (segment I i III)
	Poszerzenie żyły wrotnej >13 mm
	Obecne naczynia krążenia obocznego
	Powiększenie dołu pęcherzyka żółciowego
	Poszerzenie szczelin między płatami i segmentami
	Nacieki tłuszczowe i niejednorodność mięszu
	Obszary włóknienia
	Guzki regeneracyjne lub dysplastyczne
	Rak wątrobowokomórkowy

Ultrasonografia

Ultrasonografia wątroby nadal pozostaje podstawowym badaniem obrazowym w CF. Okresowe obrazowanie jamy brzusznej za pomocą USG w celu oceny wątroby i śledziony jest zalecane jako badanie przesiewowe u wszystkich pacjentów z CF. Zapewnia ono pełną ocenę mięszu wątroby, pozwala odróżnić prawidłową wątrobę od zmienionej, ocenić jej powiększenie, różnicuje echogeniczność mięszu, rozróżnia strukturę jednorodną od niejednorodnie podwyższonej, przebudowę guzkową mięszu, cechy włóknienia okołowrotnego, pozwala ocenić kontury/zarys torebki wątroby, a także morfologię pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych (tj. poszerzenia dróg żółciowych, kamicy żółciowej, mikropęcherzyka żółciowego lub dyskinezy pęcherzyka żółciowego) [24, 27, 58, 71]. Prawidłowa wątroba jest jednorodna, o gładkich obrysach torebki, o podobnej lub nieco wyższej echogeniczności od mięszu nerek. Wielkość wątroby u zdrowego dorosłego człowieka nie powinna przekraczać 12 cm w linii środkowo-obojęczykowej (wymiar przednio-tylny) i 15 cm w wymiarze podłużnym. Średnica żyły wrotnej nie powinna przekraczać 12 mm, a żyły wątrobowej 10 mm [72].

USG jest badaniem łatwo dostępnym, nieinwazyjnym, które może zidentyfikować nieprawidłowości niewykryte podczas badania przesiewowego za pomocą badania fizykalnego lub badań laboratoryjnych [27, 33]. Ultrasonograficzny obraz prawidłowej wątroby nie wyklucza jednak wczesnej choroby wątroby, a także zmian zwłóknieniowych [73, 74].

Williams i wsp. opracowali ultrasonograficzny system punktacji, który ma pomóc w identyfikacji pacjentów z chorobami wątroby związanymi z CF, w oparciu o trzy cechy: niejednorodną echostrukturę mięszu, guzowatość brzegów wątroby i zwiększoną echogeniczność okołowrotną [Tab.1.4]. Suma punktów wynosząca 3 oznacza całkowicie prawidłową wątrobę, natomiast każdy wyższy wynik wskazuje na różny stopień nieprawidłowości w wątrobie, aż do 8-9 punktów, które sugerują marskość wątroby. Autorzy doszli do wniosku, że ocena ta jest przydatna nie tylko do identyfikacji pacjentów z marskością wątroby (8-9 punktów), ale także w przypadku podgrupy pacjentów z mniej zaawansowaną chorobą (4-7 punktów), umożliwiając wcześniejszą diagnozę, a w przyszłości monitorowanie leczenia. Ustalili również, że ta metoda diagnostyczna charakteryzuje się wysokim poziomem powtarzalności [75, 76].

Tabela.1.4 Skala Williamsa

Punktacja:	1 punkt	2 punkty	3 punkty
Mięsz wątroby	prawidłowy	gruboziarnisty	nieregularny
Włóknienie okołowrotne	brak	umiarkowane	nasilone/ciężkie
Brzeg wątroby	gładki	nieregularny	guzkowaty
Suma punktów	3 – obraz prawidłowy >4 – hepatopatia 8-9 – marskość		

Tomografia komputerowa

Tomografia komputerowa nie jest badaniem rutynowo wykonywanym u pacjentów z CF. Dynamiczne badanie TK z podaniem środka kontrastowego jest zalecane u chorych z dolegliwościami ze strony jamy brzusznej, u których ultrasonografia nie wyjaśniła przyczyny oraz u pacjentów z zaleceniem dalszej diagnostyki po wykonanym USG. TK umożliwia ocenę mięszu wątroby, dróg żółciowych i unaczynienia wątroby.

W badaniu TK prawidłowa wątroba wykazuje jednorodną gęstość, współczynnik osłabienia promieniowania prawidłowo wynosi 55-65 j.H. Gęstość mięszu przed podaniem kontrastu jest wyższa niż gęstość naczyń krwionośnych i o ok 8 j.H. wyższa od gęstości śledziony. Faza bez kontrastu jest wykorzystywana do oceny gęstości wątroby i stłuszczenia narządu oraz jest punktem odniesienia do różnicowania wzmacniających się w kolejnych fazach badania

dynamicznego zmian ogniskowych. Badanie wykonuje się w protokole trój- lub czterofazowym. Skany wykonuje się z kolimacją 1,25 mm, grubość warstwy wynosi najczęściej 2,5 mm. Opóźnienie wynosi zazwyczaj 30 s od rozpoczęcia podawania kontrastu w fazie tętnicznej i 60 s w fazie żylniej. [77]. Obszary zwłóknienia są hypodensyjne, także po podaniu kontrastu. Błony łącznotkankowe ulegają wzmocnieniu w fazie mięsaszowej (opóźnionej). W TK można zobrazować obszary włóknienia w segmencie przyśrodkowym lewego płata i przednim płata prawego oraz zaciągnięcie torebki wątroby [78]. Wyróżnia się trzy morfologiczne typy marskości: drobnoguzkową (gdy średnica guzków nie przekracza 3 mm), wielkoguzkową (średnica >3mm – kilku cm) oraz mieszaną. Guzki regeneracyjne są obecne w późnym stadium włóknienia, odpowiadają za guzkowy obrys torebki wątroby. Tomografia wątroby ma istotne znaczenie w wykrywaniu HCC (ang. hepatocellular carcinoma - rak wątrobowokomórkowy) w marskiej wątrobie [77, 79].

Rezonans magnetyczny

Badanie rezonansu magnetycznego w algorytmie diagnostycznym jest zwykle wykonywane po badaniu TK lub jest wykonywane u chorych wymagających dalszej diagnostyki obrazowej, u których nie można zastosować jodowego środka kontrastowego w TK. Podstawą oceny są obrazy T1- i T2-zależne, obrazy z saturacją tkanki tłuszczowej oraz badanie dynamiczne po podaniu środka kontrastowego. Drogi żółciowe można dobrze ocenić w obrazach T2*-zależnych i silnie zależnych od czasu relaksacji T2. Prawidłowy miąższ wątroby jest jednorodny, hiperintensywny w porównaniu z mięśniami w obrazach T1-zależnych, hipointensywny na obrazach T2-zależnych. Po podaniu środka kontrastowego akwizycję rozpoczyna się po 15-20 sekundach, aby uzyskać fazę tętniczną, po 30-60 sekundach, aby uzyskać fazę wrotną. Przeprowadza się także akwizycję po czasie 2-5 minut od podania kontrastu, aby uzyskać fazę mięsaszową oraz w przypadku środków kontrastujących hepatotropowych po 15-20 minutach od uzyskania fazy wątrobowo-żółciowej. W badaniach MR wątroby wykorzystywane są trzy grupy środków kontrastowych: zewnątrzkomórkowe (zawierające gadolin, skracają czas relaksacji T1), hepatotropowe (związki gadolinu i manganu, część jest wychwytywana przez hepatocyty i wydzielana z żółcią, skracają czas relaksacji T1) i specyficzne dla układu siateczkowo-śródbłonkowego (wychwytywane przez ten układ, zwłaszcza przez komórki Kupfera w wątrobie, zawierają związki żelaza, skracają czas relaksacji T2, wpływają także na T1). Te ostatnie nie są zwykle stosowane klinicznie, a jedynie w badaniach naukowych.

Włóknienie wątroby, zwłaszcza na wczesnym etapie nadal pozostaje trudne do identyfikacji w konwencjonalnym badaniu MR, ponieważ parenchyma ma zwykle normalny sygnał lub wykazuje niespecyficzną niejednorodność [80]. Włókniste przegrody i mosty pod postacią siateczkowatych struktur mają niski sygnał w obrazach T1-zależnych i wysoki w T2-zależnych lokalizując się w otoczeniu guzków regeneracyjnych. Guzki regeneracyjne charakteryzują się pośrednim i wysokim sygnałem w obrazach T1-zależnych oraz pośrednim i niskim w T2-zależnych. Guzki regeneracyjne mogą zawierać żelazo (syderotyczne, hypointensywne w obrazach T2*- i T2-zależnych) lub zawierać tłuszcz. Podanie środków kontrastowych ułatwia identyfikację zmian i obecność włóknienia w badaniach MR [80].

1.5 Elastografia

W ostatnich latach dużą popularnością cieszą się nieinwazyjne techniki oceny włóknienia oparte głównie na elastografii zyskując coraz ważniejszą rolę w diagnostyce chorób wątroby, a ich celem jest ocena sztywności tkanki wątroby [68, 81, 82]. Zawartość kolagenu w tkance jest głównym wyznacznikiem sztywności tkanki, a sztywność tkanki wzrasta wraz ze wzrostem zawartości kolagenu, tak jak to się dzieje w przebiegu włóknienia wątroby. Zwłóknienie związane z przewlekłymi chorobami wątroby powoduje, że wątroba staje się sztywniejsza niż normalne tkanki. W związku z tym metody elastograficzne można wykorzystać w diagnostyce do odróżnienia tkanki uszkodzonej od prawidłowej. Sztywność tkanki jest zatem pośrednim markerem włóknienia, a techniki elastograficzne pozwalają kwantyfikować wpływ włóknienia na sztywność wątroby [62]. Ocena sztywności wątroby okazała się przydatna w diagnostyce wczesnego stadium włóknienia wątroby, a także w monitorowaniu uszkodzenia wątroby u dzieci z CF [28, 83]. Ciągła ocena sztywności z wykorzystaniem elastografii staje się nowym standardem w ocenie wątroby u pacjentów z CF, pomaga w diagnostyce postępującego włóknienia i jest skutecznym badaniem interwencyjnym. Pojawiło się kilka metod elastograficznych, które stanowią obiecującą alternatywę w ocenie stopnia zaawansowania zwłóknienia wątroby i diagnozowaniu uszkodzeń wątroby.

1.5.1 Podział technik elastograficznych przy wykorzystaniu ultradźwięków

Techniki oparte na elastografii ultradźwiękowej obejmują obrazowanie odkształceń wykorzystujące kompresję tkanki umożliwiające ocenę sztywności na podstawie wygenerowanych map kolorów oraz generowanie fal ścinających, zaliczamy do tej grupy: elastografię punktowej fali poprzecznej (*ang. point shear wave elastography* – pSWE), dwuwymiarową elastografię fali poprzecznej (*ang. 2D shear wave elastography* - 2D-SWE) oraz przejściową elastografię sterowaną wibracjami (*ang. Transient Elastography* – TE), które pozwalają na dokładniejszą ilościową ocenę sztywności tkanki oraz podanie wyniku w kPa [Tab. 1.5, Tab. 1.6], [84]. Każda w tych metod została przetestowana w przypadku zajęcia wątroby w przebiegu CF [41, 85, 86].

Tabela 1.5 Techniki elastografii ultradźwiękowej – obrazowanie odkształceń [5]

Obrazowanie odkształceń	
Elastografia STRAIN	Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI – impuls siły promieniowania akustycznego), STRAIN imaging
<p>kompresja zewnętrzna (ucisk głowicą przez operatora), stosowane przy obrazowaniu narządów położonych powierzchownie (piersi, tarczyca)</p> <p>lub przetwornik ultradźwiękowy jest utrzymywany nieruchomo, przemieszczenie tkanki generuje wewnętrzny ruch fizjologiczny (sercowo-naczyniowy, oddechowy), do oceny głębiej położonych narządów</p> <p>pomiary odkształcenia są generowane w postaci mapy kolorów</p>	<p>do przemieszczania tkanki prostopadle do powierzchni jest wykorzystywany krótkotrwały akustyczny „impuls popychający” o wysokiej intensywności</p> <p>(Siemens Virtual Touch Imaging – VTI)</p> <p>Pomiary odkształcenia są generowane w postaci mapy kolorów podobnie jak w przypadku elastografii odkształceń</p>

Tabela 1.6 Techniki elastografii wykorzystujące generowanie fal ścinających [5]

Obrazowanie fal ścinających		
pSWE (punktowa elastografia fali poprzecznej)	2D-SWE (dwuwymiarowa elastografia fali poprzecznej)	TE (elasografia przejściowa) Fibroscan
<p>dynamiczne przemieszczenie tkanki indukowane ultradźwiękami metodą ARFI i wytworzenie fali poprzecznej w pojedynczym ognisku</p> <p>fale ścinające mierzone są prostopadle do płaszczyzny wzbudzenia</p> <p>używanie trybu B-mode do zobrazowania wyboru obszaru zainteresowania (ROI)</p> <p>ilościowe oszacowanie elastyczności tkanek przy wykorzystaniu modułu Younga i przedstawienie wyniku w kPa</p>	<p>dynamiczne przemieszczenie tkanki indukowane ultradźwiękami metodą ARFI i wytworzenie fal poprzecznych w wielu strefach ogniskowych</p> <p>fale ścinające mierzone są prostopadle do płaszczyzny wzbudzenia</p> <p>wiele stref ogniskowych jest badanych szybciej niż prędkość fali ścinającej tworząc prawie cylindryczny stożek fali ścinającej, co pozwala na monitorowanie fal ścinających w czasie rzeczywistym w 2D i generowanie ilościowych elastogramów nałożonych na obraz w trybie B (dostęp do wizualizacji pola kolorów w czasie rzeczywistym)</p> <p>ilościowe oszacowanie elastyczności tkanek przy wykorzystaniu modułu Younga i przedstawienie wyniku w kPa</p>	<p>dynamiczna kompresja indukowana mechanicznie przez przetwornik „uderzający” na powierzchni tkanki w celu wytworzenia fal poprzecznych</p> <p>fale ścinające mierzone są równoległe do płaszczyzny wzbudzenia, w ustalonym obszarze</p> <p>obszar pomiaru nie podlega kontroli obrazowej, sztywność szacowana wzdłuż linii A,</p> <p>pierwszy system dostępny komercyjnie, najpowszechniej stosowana i sprawdzona technika oceny włóknienia wątroby</p> <p>ilościowe oszacowanie elastyczności tkanek przy wykorzystaniu modułu Younga i przedstawienie wyniku w kPa</p>

1.5.2 Elastografia fali poprzecznej – SWE.

Techniki elastografii ultrasonograficznej (pSWE i 2D-SWE) wykorzystują skupione wiązki ultradźwięków do generowania fal poprzecznych. Ilościowa ocena elastyczności tkanek jest uzyskiwana poprzez pomiar prędkości fali poprzecznej. Elastografia fal poprzecznych (SWE) przez wykorzystanie pomiaru sztywności wątroby, służy do oceny i monitorowania rozwoju włóknienia wątroby [3, 68]. Prędkość fali poprzecznej wyrażona w m/s jest wprost proporcjonalna do sztywności, a tym samym pośrednio do stopnia zwłóknienia wątroby wyrażonego w kPa [57, 87, 88]. Prędkość rozprzestrzeniania się fal ścinających jest wykorzystywana do obliczania sztywności tkanek, znanej jako moduł sprężystości Younga.

Moduł Younga (E) (moduł odkształcalności liniowej albo współczynnik sprężystości podłużnej) to wielkość określająca sprężystość materiału. Wyraża ona, charakterystyczną dla danego materiału, zależność względnego odkształcenia liniowego ε materiału od naprężenia σ , jakie w nim występuje w zakresie odkształceń sprężystych. Jednostką modułu Younga jest paskal, czyli $1 \text{ N}/1 \text{ m}^2$.

$$E = \sigma / \varepsilon$$

Badania zastosowania elastografii zostały przeprowadzone na modelach tkankowych, w których oceniano liczne właściwości mechaniczne, m.in. moduł sztywności. Wielkość ta zwykle stanowi około 1/3 wartości modułu Younga i jej wartość wylicza się wg wzoru na sztywność materiału – G [89].

$$G = \frac{E}{2(1 + \nu)}$$

E – moduł Younga

ν – naprężenie

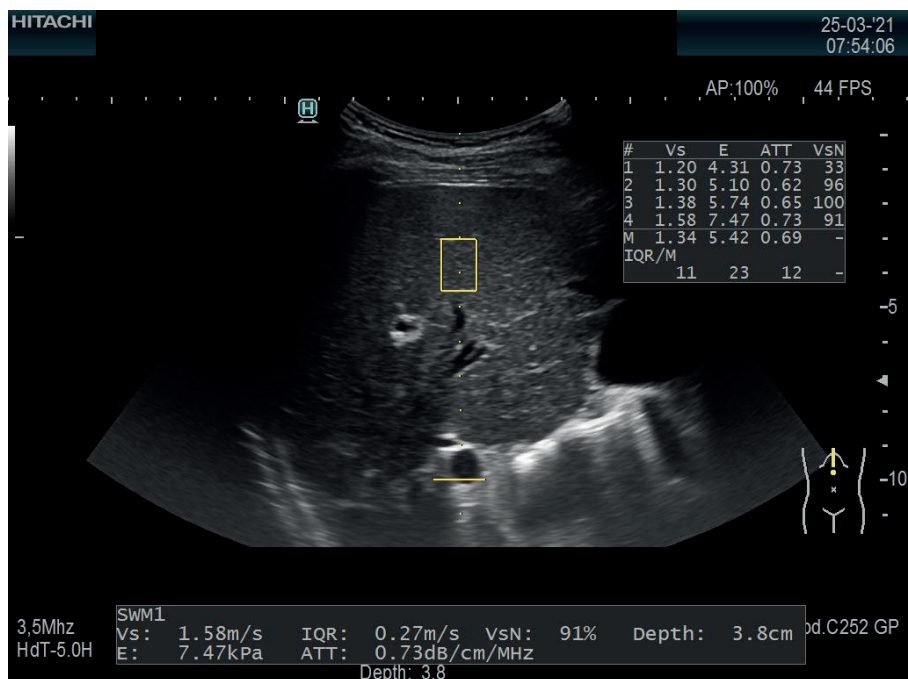
G – sztywność materiału

Wiele wcześniejszych badań udokumentowało dobrą korelację między pomiarami sztywności wątroby a stopniem włóknienia, w tym u pacjentów po przeszczepie wątroby [90]. Zarówno pSWE i 2D-SWE są wiarygodne w badaniach długookresowych [31, 90, 91]. Techniki te są dokładne i powtarzalne, a ukierunkowane pomiary można uzyskać za pomocą ultradźwięków kierowanych w opcji B-mode [91, 92]. Elastografia fali poprzecznej to zatem szybka,

prosta i niezawodna metoda wykonywana w czasie rzeczywistym podczas konwencjonalnego badania USG. Dokładność diagnostyczną SWE w ocenie zwłóknienia wątroby u dzieci, nawet we wczesnym stadium (F1-F2), potwierdzono u pacjentów pediatrycznych z różnymi chorobami wątroby, u których wykonano biopsję wątroby [69, 92]. Ze względu na dostępność i łatwość zastosowania SWE co raz częściej jest wykorzystywana w programach badań przesiewowych do oceny uszkodzenia wątroby.

1.5.3 Technika wykonania badania ultrasonograficznego z wykorzystaniem metody SWE

Badanie SWE jest wykonywane u pacjentów podczas rutynowego badania USG jamy brzusznej. Pacjent pozostaje w pozycji leżącej na plecach, z maksymalnie odwiedzoną prawą kończyną górną i prawą ręką umieszczoną powyżej głowy, aby w ten sposób zwiększyć szerokość przestrzeni międzyżebrowych i umożliwić lepsze zobrazowanie prawego płata wątroby. Badanie wykonywane jest na czczo lub po 4 godzinnym poście. Każdego pacjenta informuje się, aby podczas badania spokojnie oddychał, unikał głębokich wdechów i wydechów, a podczas wykonywania pomiaru jedynie zatrzymywał oddychanie na końcu normalnego wydechu. Podczas każdego badania wykonuje się 10 pomiarów z obszarów prawego płata wątroby, nad prawą gałęzią żyły wrotnej. Prostokątny ROI umieszczany jest pod kontrolą USG w prawym płacie wątroby, powyżej prawej gałęzi żyły wrotnej, w odległości min. 2 cm od torebki Glissona, jednak nie głębiej niż w odległości 5 cm od torebki, omijając możliwe do zidentyfikowania naczynia, przewody żółciowe oraz zmiany ogniskowe np. torbiele. Urządzenie automatycznie przelicza medianę prędkości fali w m/s oraz wylicza sztywność tkanki w kPa. Wyniki uznawane są za wiarygodne, gdy rozstęp międzykwartyłowy IQR do mediany prędkości fali w m/s wynosi <15% (IQR do mediany sztywności w kPa <30%), a wskaźnik powodzenia wykrywania >60% [93, 94].



Rycina 1.2 Obraz uzyskany za pomocą pSWE (Hitachi, Tokio, Japonia). VsN to wskaźnik niezawodności, który wskazuje procent skutecznych sekwencji. Dobra akwizycja ma VsN wynoszący co najmniej 50%. W tym przypadku wszystkie pomiary VsN przekraczają 91% – źródło własne

<Shear Wave Measurement>						
SWM1						
	Vs	IQR	VsN	Depth	E	ATT
	(m/s)	(m/s)	(%)	(cm)	(kPa)	(dB/cm/MHz)
1	1.14	0.24	83	5.3	3.91	0.67
2	1.13	0.66	82	5.3	3.86	0.77
3	1.06	0.45	65	5.3	3.35	0.75
4	0.93	0.32	48	5.3	2.57	0.70
5	1.04	0.57	73	5.3	3.22	0.67
6	1.03	0.54	43	5.3	3.18	0.58
7	1.16	0.50	60	5.3	4.02	0.77
8	1.30	0.53	88	5.3	5.10	0.54
9	0.99	0.36	56	5.3	2.95	0.71
10	1.15	0.67	46	5.3	3.99	0.74
		Vs	ALL		E	ATT
Median		1.10 m/s	1.10 m/s		3.60 kPa	0.70 dB/cm/MHz
IQR		0.12 m/s	0.46 m/s		0.78 kPa	0.08 dB/cm/MHz
Mean		1.09 m/s	1.11 m/s		3.61 kPa	0.69 dB/cm/MHz
SD		0.11 m/s	0.37 m/s		0.72 kPa	0.08 dB/cm/MHz
IQR/Median		11 %	42 %		22 %	11 %
Success Rate 100 %						

Rycina 1.3 Analiza pomiarów pSWE: sztywność wątroby wynosi 3,6 kPa (zielona ramka), prędkość fali poprzecznej 1,1 m/s (czerwona ramka). Wyniki uznawane są za wiarygodne, gdyż rozstęp międzykwartyłowy IQR do mediany prędkości fali wynosi <15% (niebieska ramka), a IQR do mediany sztywności w kPa <30% (żółta ramka), a wskaźnik powodzenia wykrywania (success rate) 100% – źródło własne

W przypadku obrazowania metodą pSWE nadal zaleca się wykonanie dziesięciu pomiarów; jednak badania wykazały, że nie ma utraty dokładności przy pięciu pomiarach, gdy spełnione jest kryterium jakości IQR/Mdn [95]. W przypadku 2D-SWE obszar pomiaru jest większy niż w przypadku pSWE, a zatem każda wartość jest średnią z kilku pomiarów. Stąd pięć pomiarów jest wystarczających, jeśli producent zapewnia ocenę jakości. Jeśli ocena jakości nie jest dostępna, zaleca się wykonanie 10 pomiarów.

W 2020 roku zaktualizowano wytyczne *Society of Radiologists in Ultrasound* na temat elastografii wątroby i wprowadzono „regułę czterech”, która upraszcza analizę wyników elastografii [94]. Uznano bowiem, że z klinicznego punktu widzenia ważniejsze jest potwierdzenie lub wykluczenie istotnej choroby niż podanie dokładnego stadium za pomocą systemu punktacji METAVIR, jak czyniono dotychczas. Przed wprowadzeniem konsensusu wyniki elastografii odnoszono do skali METAVIR, jednak zakresy norm zalecane przez producentów ultrasonografów znacznie się różniły. W 2020 roku za punkty odcięcia przyjęto odpowiednio: 5, 9, 13, 17 kPa dla technik SWE. Sztywność wątroby wynosząca 5 kPa (1,3 m/s) lub mniej ma duże prawdopodobieństwo bycia prawidłową; sztywność wątroby poniżej 9 kPa (1,7 m/s), przy braku innych znanych objawów klinicznych, wyklucza skompensowaną zaawansowaną przewlekłą chorobę wątroby (*ang. compensated advanced chronic liver disease – cACLD*); wartości pomiędzy 9 kPa (1,7 m/s) a 13 kPa (2,1 m/s) sugerują cACLD, ale mogą wymagać dalszych badań w celu potwierdzenia, a wartości większe niż 13 kPa (2,1 m/s) silnie sugerują cACLD. Istnieje prawdopodobieństwo klinicznie istotnego nadciśnienia wrotnego (*ang. clinically significant portal hypertension - CSPH*) przy wartościach sztywności wątroby większych niż 17 kPa (2,4 m/s), ale mogą być wymagane dodatkowe badania. U niektórych pacjentów z NAFLD wartości odcięcia dla cACLD mogą być niższe i zaleca się dalsze badania lub dodatkowe badania u tych z wartościami pomiędzy 7 a 9 kPa.

Tabela 1.7. „Reguła czterech” stosowana do analizy wyników elastografii SWE [94]

Wartość sztywności	Rekomendacja
≤5 kPa	duże szanse na reprezentowanie wartości normalnych
<9 kPa	wykluczają cACLD w przypadku braku innych znanych objawów klinicznych
9-13 kPa	sugerują cACLD, ale wymagane są badania potwierdzające
>13 kPa	cACLD
>17 kPa	sugerują klinicznie istotne nadciśnienie wrotne (CSPH)

Istnieje kilka stanów klinicznych, w których można zaobserwować wzrost sztywności wątroby niezwiązany z włóknieniem wątroby [96, 97]. Stany te obejmują, ale nie ograniczają się do ostrego zapalenia wątroby, wzrostu poziomu transaminaz z wartością alaninowej aminotransferazy ponad pięciokrotnie przekraczającą górną granicę normy, cholestazy obturacyjnej, przekrwienia wątroby i naciekowych chorób wątroby, takich jak amyloidoza, chłoniak lub hematopoeza pozaszpikowa. Inne czynniki takie jak przekrwienie poposiłkowe lub intensywny wysiłek fizyczny mogą również wpływać na pomiar sztywności wątroby. Jednak we wszystkich tych stanach wartości sztywności w zakresie normy wykluczają istotne włóknienie wątroby.

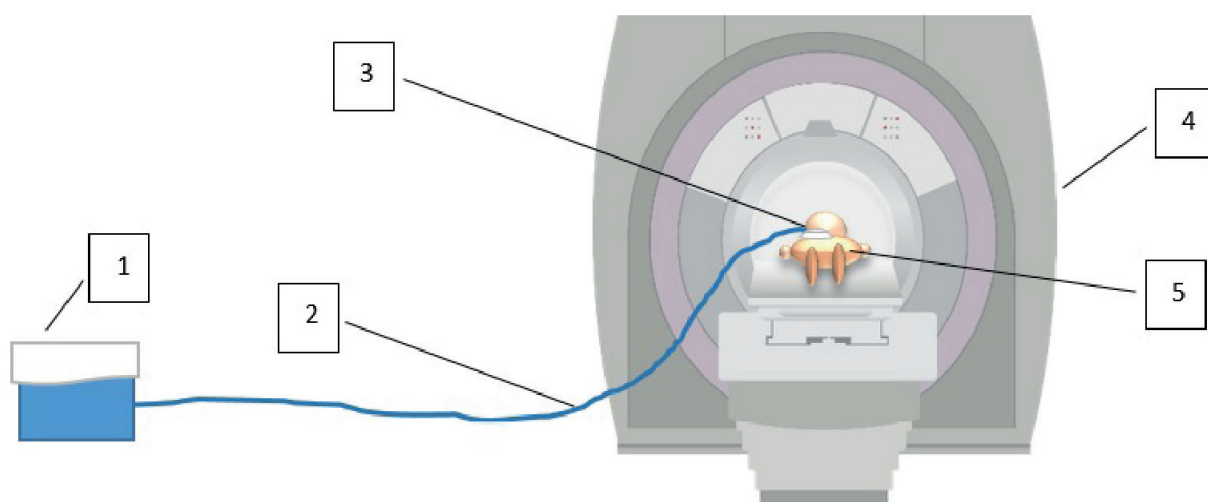
W przypadku chorób wątroby związanych z mukowiscydozą, autoimmunologicznym zapaleniem wątroby, atrezią dróg żółciowych i procedurą Kasai lub wrodzoną wadą serca po operacji Fontana, a nawet NAFLD lub wirusowym zapaleniem wątroby, zdaniem ekspertów każdy pacjent staje się swoją własną kontrolą, wykorzystując zmiany sztywności w czasie do oceny skuteczności leczenia lub postępu choroby — pamiętając, że pomiar odzwierciedla sztywność, a nie włóknienie. Wyniki należy zawsze interpretować, biorąc pod uwagę wartości transaminaz i stan kliniczny [94].

1.5.4 Elastografia rezonansu magnetycznego (MRE)

Elastografia rezonansu magnetycznego (MRE) jest również obiecującą techniką MR oceny wczesnych stadiów włóknienia wątroby u pacjentów z CF [98]. Technikę tą można zastosować w konwencjonalnym systemie 1,5 T rezonansu magnetycznego, wymaga instalacji dodatkowego oprogramowania oraz mechanizmu do generowania fal mechanicznych wraz z odpowiednim pasywnym zewnętrznym sterownikiem (*ang. driver*) [99]. MRE to metoda oparta na kontraście fazowym, która wykorzystuje fale mechaniczne o niskiej częstotliwości (60 Hz) do pośredniej oceny sztywności wątroby. Fale rozpraszają się szybciej w sztywniejszej tkance, niż w normalnej wątrobie, dzięki temu można ocenić właściwości mechaniczne tkanki wątroby. MRE można podzielić na trzy etapy:

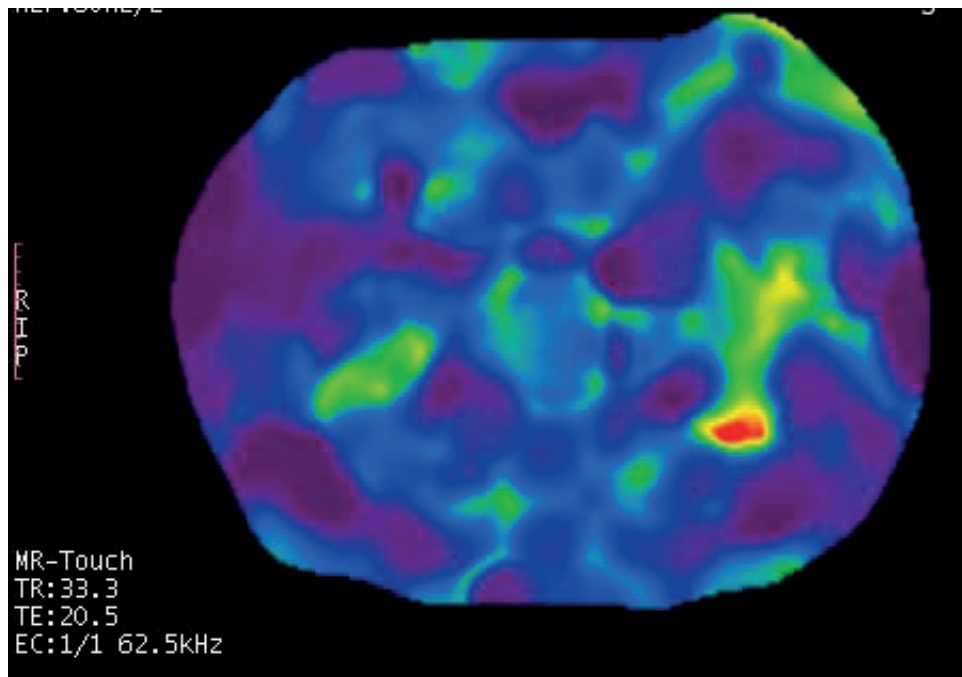
- 1 – generowanie fal mechanicznych w tkankach będących przedmiotem zainteresowania,
- 2 – zastosowanie sekwencji gradientów kodowania ruchu,
- 3 – przetwarzanie obrazów falowych za pomocą zautomatyzowanego algorytmu i tworzenie obrazów ilościowych zwanych elastogramami, wyrażającymi sztywność tkanki w kPa [99].

Badanie MRE trwa do kilkunastu minut (15-20 minut). Pacjent pozostaje w pozycji leżącej. Fale mechaniczne są generowane przez przetwornik akustyczny znajdujący się poza klatką Faradaya z aparatem MR. Plastikowa rurka łącząca przekazuje fale do pasywnego, zewnętrznego sterownika w kształcie dysku, który umieszczony jest przy ciele pacjenta i przymocowany podczas badania do pogranicza klatki piersiowej i górnej części ściany jamy brzusznej (nad wątrobą) [Ryc. 1.4]. Źródło fal mechanicznych (aktywny sterownik) jest zsynchronizowane z sekwencją MR. Gdy fale mechaniczne wchodzi do wątroby, ich długość zmienia się w odpowiedzi na sztywność tkanki [100].

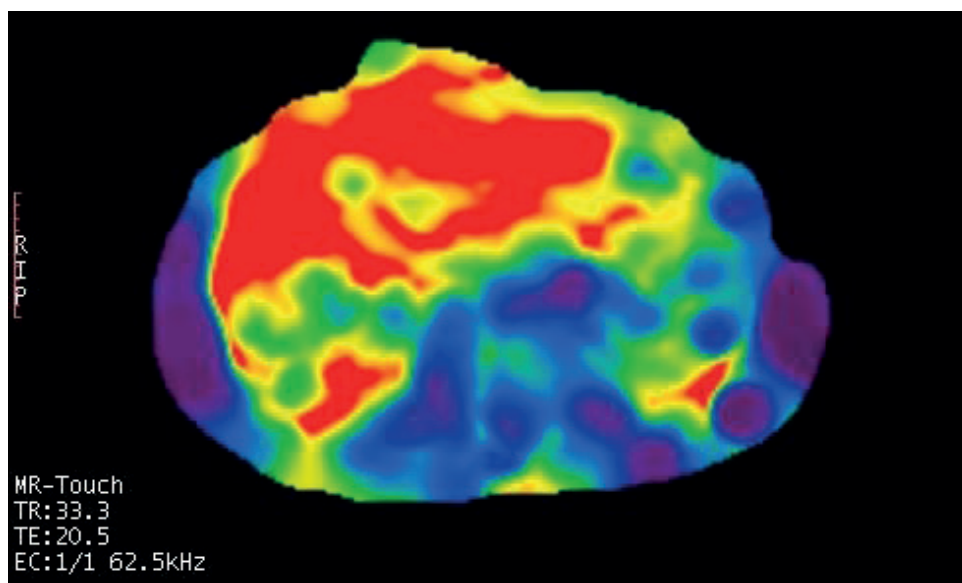


Rycina 1.4. Schemat układu do wykonywania MRE wątroby – 1-aktywny sterownik (źródło fal mechanicznych zlokalizowane poza pomieszczeniem MR), 2 – rurka łącząca (plastikowa rurka przenosząca wibracje akustyczne), 3 – pasywny sterownik (element niemetalowy z elastyczną membraną umieszczony nad wątrobą, 4-rezonans magnetyczny (magnes), 5 – pacjent – udostępnione przez Ł. Ożóg [99]

W badaniu MRE stosuje się sekwencję MR Touch, w której 4-8 warstw grubości 6-10 mm jest wykorzystywanych do tworzenia map sztywności. Każda warstwa wymaga wstrzymania oddechu (na końcu wydechu) na ok 10-15 sekund, umożliwiając generowanie obrazu rozchodzących się fal. Po zakończeniu badania w procesie postprocessingu generowana jest kolorowa mapa sztywności narządu, zwana elastogramem [37]. Sztywność wątroby ocenia się przez umieszczenie na elastogramach obszaru zainteresowania (ROI), który obejmuje jak największy przekrój wątroby omijając duże naczynia, pęcherzyk żółciowy, krawędź wątroby i obszary artefaktów ruchu. Średnia ze wszystkich obszarów zainteresowania wyrażona jest w kPa i określa sztywność wątroby, a pośrednio stopień zwłóknienia [101]. Próg dla wartości prawidłowej zdefiniowano jako sztywność $\leq 2,5$ kPa, zgodnie z wytycznymi Venkatesha i wsp. [43]. Wartości odcięcia sztywności MRE wyrażone w kPa w odniesieniu do skali METAVIR wynoszą odpowiednio: 2,4 kPa dla $F \geq 1$; 2,5 kPa dla $F \geq 2$; 3,1 kPa dla $F \geq 3$ i 4,1 kPa dla $F = 4$ [67, 102].



Rycina 1.5 MRE – Elastogram prawidłowej wątroby, zdrowy ochotnik, kolor niebiesko-fioletowy (MRE – 1,65 kPa) – udostępnione przez dr hab.n.med. W. Guza Kierownika Laboratorium Badań Ośrodkowego Układu Nerwowego i Kręgosłupa Przyrodniczo-Medycznego Centrum Badań Innowacyjnych Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego



Rycina 1.6 MRE – Elastogram wątroby ze znacznym stopniem zwłóknienia F4 – ostatecznie pacjentka zakwalifikowana do przeszczepu wątroby, kolor żółto-czerwony (MRE – 5,27 kPa) – udostępnione przez dr hab.n. med. W. Guza Kierownika Laboratorium Badań Ośrodkowego Układu Nerwowego i Kręgosłupa Przyrodniczo-Medycznego Centrum Badań Innowacyjnych Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego

MRE jest obiecującą techniką oceny wątroby u dzieci i staje się nowym nieinwazyjnym standardem w ocenie sztywności wątroby u dorosłych [103], a także u chorych na CF. Metoda MRE została zweryfikowana w przypadku innych chorób wątroby, gdzie dobrze koreluje z systemami punktacji zwłóknienia METAVIR i Ludwiga [104].

W ogólnej praktyce klinicznej MRE jest wartościową metodą obrazowania o wysokim wskaźniku skuteczności w szerokiej grupie pacjentów [104, 105].

Obecnie MRE jest uważane za najdokładniejszą metodę pomiaru sztywności wątroby, przewyższającą elastografię ultradźwiękową [106]. Stopień włóknienia wątroby jest ważny dla określenia rokowania, nadzoru klinicznego, ustalenia priorytetów leczenia, a nawet określenia stopnia odwracalności włóknienia. Wykazano, że MRE pozwala dokładnie odróżnić nieobecność zwłóknienia i zwłóknienie o niskim stopniu od zwłóknienia zaawansowanego o wysokim stopniu zaawansowania, głównie w grupie dorosłych [67, 104, 107-109].

1.5.5 Pomiar frakcji tłuszczu techniką MR „IDEAL-IQ”

Pomiar frakcji tłuszczu podczas badania MR umożliwia specjalna technika „IDEAL-IQ”, która umożliwia ilościową analizę tłuszczu wątrobowego z zastosowaniem wielopunktowych metod rozdziału wody i tłuszczu opartych na przesunięciach chemicznych, aby uzyskać frakcję tłuszczu gęstości protonów (*ang. proton density fat fraction - PDFF*) [110, 111]. Technika „IDEAL-IQ” nie tylko generuje dokładną ocenę frakcji tłuszczowej wyrażoną w % (0%-100%), ale także umożliwia ilościową analizę składu tłuszczu. Ta metoda wykorzystuje technikę akwizycji wielu ech, aby ułatwić dopasowanie T2*, umożliwiając późniejsze zastosowanie korekty T2*. Technika „IDEAL-IQ” jest w stanie zebrać sześć sygnałów echa w jednej sekwencji przy użyciu trójwymiarowego szybkiego echa z przywołaniem gradientu i oszacować złożone mapowanie pola przy użyciu iteracyjnej metody najmniejszych kwadratów [111]. Sekwencja MR „IDEAL-IQ” charakteryzuje się prostą obsługą, trójwymiarowym skanowaniem całej wątroby i dokładnymi obrazami rozdziału woda-tłuszcz, które mogą bezpośrednio mierzyć wartość procentową frakcji tłuszczu w obrębie regionu zainteresowania (ROI) bez

skomplikowanych obliczeń. Dane są automatycznie przetwarzane w celu wygenerowania map ilościowych pokazujących frakcję tłuszczową. Stabilność i powtarzalność badania zawartości tłuszczu w wątrobie przy użyciu „IDEAL-IQ” są akceptowalne i osiągnęły wysoką dokładność, pozytywnie skorelowaną z biopsją wątroby [112, 113]. Podobnie jak w przypadku pomiaru sztywności stłuszczenie całej wątroby stanowi średnia pomiarów ze wszystkich przekrojów i jest wyrażone w (%). Za wartość prawidłową przyjęto <6,5 % stłuszczenia zgodnie z publikacją M. Obrzut [114].

Kompleksowa analiza wszystkich zebranych informacji klinicznych, wyników badań laboratoryjnych oraz danych pochodzących z zaawansowanych technik obrazowych z wykorzystaniem elastografii (w tym SWE i MRE) pozwala na dokładniejsze określenie stopnia uszkodzenia wątroby, jej stłuszczenia i zwłóknienia.

2. Cele pracy

W literaturze światowej brak jest doniesień naukowych, w których wykorzystuje się jednocześnie dwie techniki elastografii wykorzystujące różne formy obrazowania (SWE i MRE), zwłaszcza u chorych z CF po leczeniu modulatorami CFTR.

Nadrzędnym celem przedstawionego projektu badawczego było wykorzystanie elastografii w nieinwazyjnej diagnostyce uszkodzenia i włóknienia wątroby u chorych z CF jako alternatywy do wykonywania biopsji wątroby. Kolejnym celem było zoptymalizowanie diagnostyki, możliwość monitorowania zmian i leczenia, które zaszły w wątrobie po wprowadzeniu do leczenia modulatorów CFTR.

Podstawowe cele szczegółowe prezentowanej pracy:

1. Ocena zmian w wątrobie u pacjentów z CF z wykorzystaniem metody SWE, MRE i MR „IDEAL-IQ” oraz porównanie otrzymanych wyników z grupą kontrolną
2. Ocena zmian w wątrobie u pacjentów z CF po leczeniu modulatorami CFTR w porównaniu do badań wykonanych przed włączeniem leczenia z wykorzystaniem metod SWE i MRE oraz ocena stłuszczenia wątroby w badaniu MR „IDEAL-IQ”
3. Ocena monitorowania uszkodzenia wątroby u pacjentów z CF przy użyciu nieinwazyjnych metod elastografii SWE i MRE

3. Materiał i metody

3.1 Ogólna charakterystyka grupy kontrolnej i grupy badanej w USG SWE przed włączeniem leczenia modulatorami CFTR

Do badania włączono 84 osoby: 41 (48,8%) pacjentów z CF (potwierdzone badaniem genetycznym), w tym 22 kobiety (53,66%) i 19 mężczyzn (46,34%), w wieku 5-39 lat (średnia 19,95 lat), którzy w latach 2020-2022 byli leczeni i diagnozowani w Klinice Alergologii i Mukowiscydozy Klinicznego Szpitala Wojewódzkiego Nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie lub w Przyklinicznej Poradni Mukowiscydozy. Grupę kontrolną stanowiło 43 (51.2% badanych) zdrowych ochotników: 28 kobiet (65,12%) i 15 mężczyzn (34,88%) w przedziale wiekowym 8-39 lat (średnia 20,93 lat), u których nie stwierdzono dotychczas chorób wątroby w wywiadzie ani zmian w wątrobie w rutynowym badaniu USG. W grupie ochotników nie pobrano żadnych badań laboratoryjnych.

Badania USG z elastografią SWE oraz MRE u pacjentów z CF wykonano przed rozpoczęciem leczenia modulatorami CFTR. Do analizy w tej grupie wykorzystano wiek, płeć, BMI, wyniki badań laboratoryjnych (AspAt, AlAt, GGTP). Wszyscy chorzy z CF mieli wykonaną spirometrię oceniającą wydolność płuc.

3.1.1 Metodyka badania SWE

U wszystkich 41 pacjentów z CF oraz 43 ochotników z grupy kontrolnej po czterogodzinnym poście przeprowadzono badanie USG jamy brzusznej z zastosowaniem punktowej elastografii fali poprzecznej (pSWE) oceniając sztywność wątroby w kPa. Wszystkie badania USG zarówno w grupie pacjentów z CF jak i w grupie kontrolnej zostały wykonane z wykorzystaniem aparatu USG Hitachi Arietta 850 z zastosowaniem głowicy convex o zakresie częstotliwości 1-5 MHz. Szczegółowo oceniono morfologię wątroby, uwzględniając jej echogeniczność, powiększenie, zaburzenia struktury, a także pęcherzyk żółciowy, trzustkę i śledzionę. Badanie ultrasonograficzne rozszerzono o elastograficzną ocenę sztywności wątroby przy wykorzystaniu pSWE. Badanie pSWE wykonano u pacjentów w pozycji leżącej na plecach, z maksymalnie odwiedzioną prawą kończyną górną i prawą ręką umieszczoną powyżej głowy.

Każdego pacjenta poinformowano, aby podczas badania spokojnie oddychał, a w trakcie wykonywania pomiaru jedynie zatrzymywał oddech. Wykonano 10 pomiarów z obszarów prawego płata wątroby. Prostokątny ROI o stałych wymiarach 1x1.5 cm został umieszczony pod kontrolą USG w prawym płacie wątroby, powyżej prawej gałęzi żyły wrotnej, omijając możliwe do zidentyfikowania naczynia i struktury dróg żółciowych. Urządzenie automatycznie przeliczyło medianę prędkości fali w m/s oraz uzyskano wyniki sztywności tkanki w kPa. Pomiary uznawano za wiarygodne, gdy rozstęp międzykwartyłowy IQR do mediany prędkości fali wynosił <15% (IQR do mediany sztywności w kPa <30%), a wskaźnik powodzenia wykrywania >60 % [93]. Do oceny zwłóknienia wątroby wykorzystano skalę METAVIR oraz „regulę czterech” zgodnie z wytycznymi *Update to the Society of Radiologists in Ultrasound Liver Elastography Consensus Statement* [94, 115].

3.2 Ogólna charakterystyka grupy kontrolnej i grupy badanej w MRE przed włączeniem leczenia modulatorami CFTR

Do badania MRE zakwalifikowało się łącznie 70 osób: 27 (18,9 %) pacjentów z CF w wieku 7-39 lat (średnia 21,22 lat), w tym 15 kobiet (55,6%) i 12 mężczyzn (44,4%). Badanie MRE wykonano u wszystkich 43 pacjentów z grupy kontrolnej. U wszystkich ochotników badanie MRE podobnie jak w grupie z CF przeprowadzono max. do 3 miesięcy od wykonania SWE.

3.2.1 Metodyka badania MRE

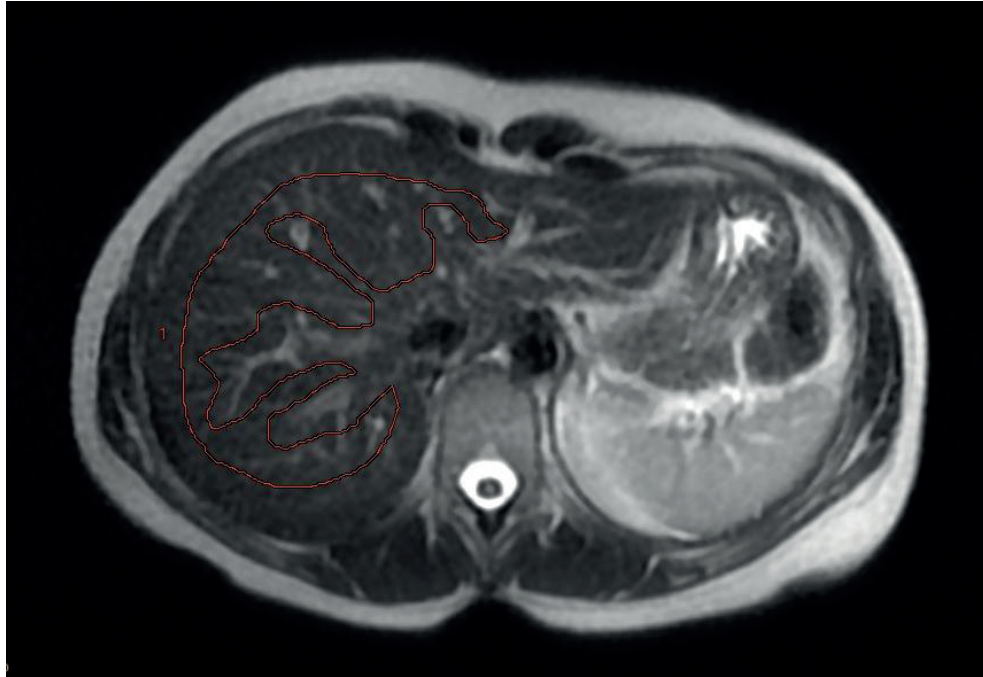
Przygotowanie do badania MRE oraz warunki przeprowadzenia badania w grupie kontrolnej były takie same jak w grupie chorych na CF. Zalecono pacjentom wstrzymanie się od posiłku na 4 godz przed badaniem oraz picia obojętnych płynów do 2 godzin. Nie wymagano innego przygotowania.

Badanie MRE przeprowadzono u pacjentów w pozycji leżącej. Wszystkie badania MRE wykonano w Laboratorium Badań Ośrodkowego Układu Nerwowego i Kręgosłupa Przyrodniczo-Medycznego Centrum Badań Innowacyjnych Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego (LBOUNiK UR). Do oceny sztywności metodą MRE wykorzystano aparat 1,5 T firmy GE Optima MR360 Advance.

Pasywny sterownik – tzw. *driver* umieszczono przy ciele pacjenta, nad prawym płatem wątroby. Podczas akwizycji danych zastosowano ciągłe wibracje o częstotliwości 60 Hz. Dla zachowania spójności wszystkie sekwencje uzyskano na wstrzymanym oddechu na końcu wydechu. We wszystkich przypadkach badanie wykonano bez podania kontrastu. Obrazy MRE uzyskano przy użyciu 16-kanałowej cewki brzusznej. Przed MRE wykonano standardowe obrazowanie w sekwencjach SE w obrazach T2-zależnych w celu wykluczenia wszelkich patologii morfologicznych wątroby. Żaden z pacjentów nie został wykluczony na tym etapie. Obrazowanie fali poprzecznej przeprowadzono przy użyciu zmodyfikowanej dwuwymiarowej sekwencji impulsów opartej na sekwencjach gradientowych, z następującymi parametrami: rozmiar matrycy 256x256; grubość plastra 10 mm; czas powtarzania 33 ms; czas echa 20 ms; kąt obrotu 30°; przedziały czasowe 4. Powstałe obrazy fal zostały następnie automatycznie przetworzone przez skaner przy użyciu dostarczonego przez producenta algorytmu dwuwymiarowej bezpośredniej inwersji w celu wygenerowania ilościowych obrazów przedstawiających sztywność tkanki (elastogramy).

W ramach badania wykonywano cztery osiowe przekroje MRE, które zaplanowano na obrazach w taki sposób, aby przekroje przechodziły przez największy przekrój wątroby. Sztywność wątroby mierzono umieszczając obszary zainteresowania ROI (na mapach sztywności) w 4 anatomicznie różnych przekrojach wątroby. Obszary zainteresowania zaznaczano tak, aby obejmowały jak największą część miększu wątroby, jednocześnie pozostając w odległości co najmniej 2 mm od zewnętrznej torebki wątroby oraz omijając duże naczynia, pęcherzyk żółciowy i obszary artefaktów ruchowych [Ryc. 3.1]. Następnie rejestrowano pomiar sztywności. Sztywność wątroby obliczono jako średnią średnich wartości sztywności wątroby uzyskanych z każdego z 4 przekrojów, ważoną według obszaru zainteresowania. Średnią wartość ze wszystkich ROI dla całej wątroby przyjęto jako reprezentatywną średnią wartość sztywności i wyrażono w kilopaskalach (kPa) wg Rusak [101]. Za wartość prawidłową uznano sztywność $\leq 2,5$ kPa zgodnie z S.K. Venkatesh [65, 116].

Dane zostały automatycznie przetworzone w celu wygenerowania map ilościowych pokazujących frakcję tłuszczową. Frakcję tłuszczową mierzono za pomocą specjalnej techniki dostarczonej przez producenta, zwanej „IDEAL-IQ”. Podobnie jak w przypadku pomiaru sztywności, stłuszczenie całej wątroby stanowiła średnia pomiarów ze wszystkich 4 przekrojów, stłuszczenie wyrażono w %. Za wartość prawidłową przyjęto $< 6,5\%$ stłuszczenia zgodnie z publikacją M. Obrzut [114].



Rycina 3.1 Obraz MRE z obszarem ROI obejmującym jak największą część miększu wątroby na uwidocznionym przekroju – udostępnione przez dr hab.n.med W. Guza Kierownika Laboratorium Badań Ośrodkowego Układu Nerwowego i Kręgosłupa Przyrodniczo-Medycznego Centrum Badań Innowacyjnych Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego

Cel badania wyjaśniono wszystkim chorym z CF i wszystkim ochotnikom, od każdej osoby biorącej udział w badaniu uzyskano pisemną świadomą zgodę. Protokół badania został zatwierdzony przez Komisję Etyki Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Rzeszowskiego (Uchwała Nr 3/12/2020 i Uchwała Nr 2/10/2021 do aneksu) i jest zgodny z wytycznymi etycznymi Deklaracji Helsińskiej z 1975r. (wersja VI, 2008 r.).

3.2.2 Kryteria włączenia i wyłączenia do badania MRE

Kryteria włączenia do badania MRE w grupie z CF:

- Podpisana zgoda na udział w badaniu wyrażona przez samego ochotnika lub jego opiekuna prawnego
- rozpoznanie CF potwierdzone badaniem genetycznym
- wiek pacjenta 7-39 lat

Kryteria włączenia do badania MRE w grupie kontrolnej:

- Podpisana zgoda na udział w badaniu wyrażona przez samego ochotnika lub jego opiekuna prawnego oraz brak chorób wątroby w wywiadzie

Kryteria wyłączenia z badania MRE dla grupy badanej i kontrolnej:

- Wiek poniżej 7 roku życia lub powyżej 40 roku życia
- Ograniczenia w stanie świadomości
- Pacjenci ubezwłasnowolnieni
- Cięża
- Kobiety karmiące piersią
- Osoby, u których występują przeciwwskazania do wykonania badania MR z powodu obecności w ciele elementów ferromagnetycznych lub urządzeń aktywowanych elektrycznie, magnetycznie lub mechanicznie, które mogą ulec uszkodzeniu lub powodować uszkodzenia tkanek badanych:
 - * Klipsy chirurgiczne
 - * Implanty słuchowe
 - * Stenty naczyniowe
 - * Rozrusznik serca
 - * Sztuczne zastawki serca
 - * Protezy ortopedyczne lub inne implanty ortopedyczne
 - * Opilki metalu w ciele
 - * Klaustrofobia

3.3 Ogólna charakterystyka grupy z CF badanej w SWE i w MRE po leczeniu modulatorami CFTR

Kontrolne badanie USG z elastografią SWE przeprowadzono od czerwca do listopada 2024 roku. Kontrola objęła 38 z 41 wyjściowo badanych pacjentów z CF (19 kobiet – 50% i 19 mężczyzn – 50%), w przedziale wiekowym 8-42 lat (średnia 22,39 lata). Trzech pacjentów nie zakwalifikowano do ponownej oceny: jedna dziewczynka przeszła przeszczep wątroby, jedna zmarła, jedna nie zgłosiła się na badanie kontrolne. Łącznie 30 pacjentów (78,95%) badanej grupy zostało objętych leczeniem modulatorami CFTR – określani jako grupa leczona (w tym 14 kobiet – 46,67%, 16 mężczyzn – 53,33% w przedziale wiekowym 8-42 r.ż, średnia wieku 21 lat), podczas gdy 8 pacjentów (21,05%) nie otrzymywało tej terapii – określani jako grupa kontrolna (w tym 5 kobiet – 62,5% i 3 mężczyzn – 37,5%, w przedziale wiekowym 11-42 r.ż., średnia 27 lat, w tym 4 pacjentów po przeszczepie płuc, 2 z mutacjami nie kwalifikujących się do leczenia, 2 zdyskwalifikowanych z leczenia modulatorami CFTR z powodu niestosowania się do zaleceń). 29 (96,67%) leczonych pacjentów przyjmowało Kaftrio w skojarzeniu z Kalydeco, jedna pacjentka w wieku 8 lat była leczona Symkevi (3,33%). W grupie objętej leczeniem kontrolne SWE wykonano od 28 do 54 miesięcy od poprzedniego badania (średnia 36,6 m-cy). Czas od rozpoczęcia leczenia do kontrolnego badania SWE wynosił od 12 do 33 miesięcy (średnia 29,9 m-cy).

Kontrolne badanie MRE wykonano w listopadzie 2024 u 24 pacjentów z CF z 27 badanych wyjściowo, jednak do analizy włączono 22 badania (w tym u 12 kobiet – 54,54% i 10 mężczyzn – 46,46 %), w przedziale wiekowym 11-42 r.ż. podczas badania kontrolnego (średnia 24 lata). Pięciu pacjentów z wyjściowej grupy 27 pacjentów z CF nie włączono do analizy (dwóch pacjentów nie zgłosiło się na badanie, jedna dziewczynka przeszła przeszczep wątroby, dwa badania odrzucono ze względu na liczne artefakty ruchowe uniemożliwiające odczyt pomiarów). 17 pacjentów z badanej grupy (77%) zostało objętych leczeniem modulatorami CFTR – grupa leczona (9 kobiet – 53%, 8 mężczyzn – 47%, w przedziale wiekowym 14-35 r.ż, średnia wieku 22 lata), 5 pacjentów (23%) nie włączono do leczenia modulatorami CFTR – grupa kontrolna (3 kobiety i 2 mężczyzn, w tym 4 pacjentów z powodu przeszczepu płuc, 1 z powodu mutacji nie kwalifikujących się do leczenia). Kontrolne MRE wykonano od 22 do 44 miesięcy od po-

przedniego badania MRE (średnia 35,3 m-cy). Czas od rozpoczęcia leczenia do kontrolnego badania MRE w grupie leczonej wynosił od 15 do 36 miesięcy (średnia 23,7 m-cy). Wszyscy leczeni pacjenci przyjmowali Kaftrio w skojarzeniu z Kalydeco.

Warunki przeprowadzenia kontrolnych badań SWE i MRE w grupie z CF były takie same jak podczas badań wyjściowych. Cel badania kontrolnego wyjaśniono wszystkim chorym z CF, od każdej osoby biorącej udział w badaniu lub jej opiekuna prawnego uzyskano pisemną świadomą zgodę.

Protokół badania został zatwierdzony przez Komisję Bioetyczną Okręgowej Izby Lekarskiej (Uchwała Nr 44/2024/B) i jest zgodny z wytycznymi etycznymi Deklaracji Helsińskiej z 1975 r. (wersja VI, 2008 r.).

4. Analiza statystyczna

W przeprowadzonym badaniu przyjęto poziom istotności $\alpha = 0,05$, dopuszczający 5% ryzyko błędu I rodzaju.

Do podsumowania cech danych zastosowano statystykę opisową. W przypadku zmiennych ciągłych medianę (Mdn) wykorzystano jako miarę tendencji centralnej ze względu na jej odporność na wartości odstające, wraz z pierwszym (Q1) i trzecim (Q3) kwartylem, które wyznaczają zakres interkwartylowy (IQR) próby. Zmienne kategoryczne zgłoszono jako częstość (n) i procent, co dało wgląd w ich rozkład w obrębie badanej grupy.

Różnice zmiennych ciągłych między dwiema grupami oceniano za pomocą testu sumy rang Wilcoxon. W przypadku analizy dwóch zmiennych nominalnych powiązania oceniano za pomocą testu chi-kwadrat Pearsona lub dokładnego testu Fishera, w zależności od oczekiwanej wielkości próby. Do analizy zmian w zmiennych dychotomicznych w czasie wykorzystano test McNemara.

Jednowymiarowy wpływ na zmienną wyniku numerycznego zbadano za pomocą modelu regresji liniowej, natomiast w przypadku zmiennej wyniku dychotomicznego zastosowano regresję logistyczną z funkcją łączącą logit.

Do porównania parametrów ciągłych (sztywność wątroby, FEV1%, FEV1/FVC%, BMI) przed i po leczeniu w grupie z CF zastosowano test Wilcoxon dla par, uwzględniając nieparametryczny rozkład danych. Zmiany w parametrach kategorycznych (np. powiększenie wątroby) analizowano za pomocą testu McNemara.

Do oceny zdolności SWE w przewidywaniu włóknienia wątroby w MRE zastosowano analizę punktów odcięcia. Dla każdego progu MRE wyznaczono optymalny punkt odcięcia SWE, maksymalizując sumę czułości i swoistości. Obliczono metryki wydajności klasyfikacyjnej: czułość, swoistość, dokładność, AUC (*ang. area under the curve*) oraz częstość występowania włóknienia. Analizy przeprowadzono oddzielnie dla grupy z CF i grupy kontrolnej. Wszystkie obliczenia wykonano w środowisku R (wersja 4.3.1).

Aby oszacować docelowe efekty, przeprowadzono analizy wielowymiarowe przy użyciu odpornych modeli statystycznych dostosowanych do projektu badania. W przypadku powtarzanych pomiarów zastosowano odporny liniowy model mieszany (*ang. regression linear multiple model* – RLMM), metodę specjalnie zaprojektowaną do obsługi hierarchicznych struktur danych. RLMM jest odporny na wartości odstające i odchylenia od standardowych założeń, opierając się na estymacji maksymalnego prawdopodobieństwa i solidnych metodach estymacji M w celu zmniejszenia wpływu wartości ekstremalnych (Koller, 2016). W modelu uwzględniono losowy punkt przecięcia w celu uwzględnienia indywidualnej zmienności, z identyfikatorem pacjenta jako efektem losowym. W przypadku analiz przekrojowych zastosowano odporny model liniowy (RLM), oferujący podobnie odporne podejście w celu zapewnienia wiarygodnych oszacowań parametrów w obecności wartości odstających lub naruszeń modelu.

Charakterystyka narzędzi statystycznych

Analizy przeprowadzono przy użyciu języka statystycznego R (wersja 4.3.3; R Core Team, 2024) w systemie Windows 11 Pro 64 bit (kompilacja 22631), korzystając z pakietów caret (wersja 6.0.94; Kuhn, Max, 2008), sjPlot (wersja 2.8.15; Lüdecke D, 2023), report (wersja 0.5.8; Makowski D i in., 2023), lattice (wersja 0.22.5; Sarkar D, 2008), gtsummary (wersja 1.7.2; Sjoberg D i in., 2021), cutpointr (wersja 1.1.2; Thiele C, Hirschfeld G, 2021), MASS (wersja 7.3.60.0.1; Venables WN, Ripley BD, 2002) i dplyr (wersja 1.1.4; Wickham H i in., 2023).

5. Wyniki

5.1 Obrazowanie za pomocą SWE i MRE przed leczeniem modulatorami CFTR

5.1.1 Charakterystyka grupy z CF przed leczeniem modulatorami CFTR oraz grupy kontrolnej badanych metodą SWE

Tabela 5.1 przedstawia profil socjodemograficzny grupy badanej (z CF) przed włączeniem leczenia modulatorami CFTR oraz grupy kontrolnej (zdrowi ochotnicy).

Tabela 5.1. Profil socjodemograficzny grupy kontrolnej i badanej przed włączeniem leczenia modulatorami CFTR (N=84 badanych, n=41 chorych z CF, n=43 grupa kontrolna)

Charakterystyka	N	Grupy badane		p ^c
		CF n = 41 ^a	Grupa kontrolna n = 43 ^a	
Płeć	84			0.285
kobiety		22 (53.66%)	28 (65.12%)	
mężczyźni		19 (46.34%)	15 (34.88%)	
Wiek, lata mediana (Q1, Q3)	84	20.00 (14.00, 23.00) ^b	20.00 (12.00, 27.50) ^b	0.875 ^d
Grupy wiekowe:	84			0.532
Dorośli > 18 r.ż.		23 (56.10%)	27 (62.79%)	
<18 r.ż.		18 (43.90%)	16 (37.21%)	

^a n (%)

^b Mediana (Q1, Q3)

^c Dokładny test Fishera

^d Test sumy rang Wilcoxon

Tabela 5.2 przedstawia charakterystykę kliniczną pacjentów z CF badanych w USG SWE przed włączeniem leczenia modulatorami CFTR.

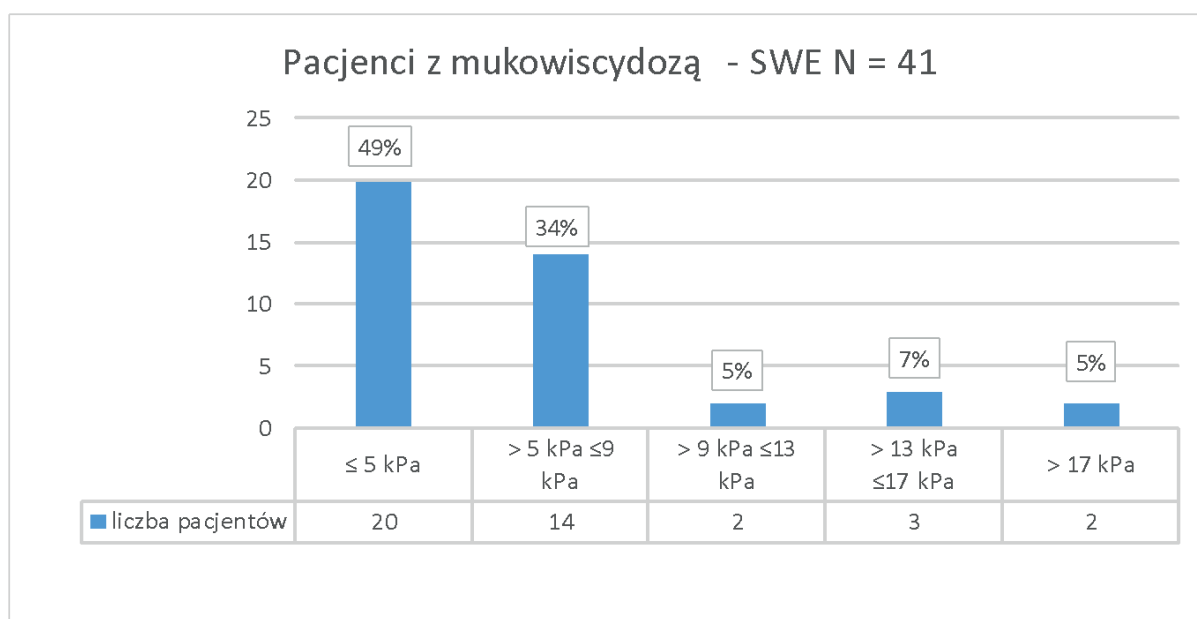
Tabela 5.2. Kliniczna charakterystyka pacjentów z CF przed włączeniem leczenia modulatorami CFTR (n=41 pacjentów)

Oceniane parametry	Liczba pacjentów n=41	%
Mutacja F508del/F508del	26	63,41
Mutacja F508del/x	14	34,14
Inne mutacje	1	2,44
BMI – niedożywienie (BMI<18,5 kg/m ²)	18	43,90
Stan po przeszczepie płuc	4	9,76
Niedrożność smółkowa w okresie noworodkowym	5	12,20
Cukrzyca (CFRD)	6	14,63
Badania laboratoryjne		
Podwyższony poziom AspAt	7	17,07
Podwyższony poziom AlAt	12	29,27
Podwyższony poziom GGTP	9	21,95
Nieprawidłowości w badaniu USG		
Splenomegalia	6	14,63
Hepatomegalia	22	53,66
Stłuszczenie wątroby	24	58,54
Cechy włóknienia wątroby	5	12,20
Spirometria		
FEV% (19-146%), średnia 81%		
Umiarkowana obturacja	9	21,95
Ciężka obturacja	9	21,95

5.1.2 Dystrybucja pomiarów sztywności wątroby SWE w grupie chorych z CF przed leczeniem modulatorami CFTR

Sztywność wątroby mierzona metodą SWE w grupie z CF mieściła się w zakresie od 2,26 do 22,88 kPa, średnia 6,71 kPa, mediana 5.27 kPa (Q1,Q3 - 4.26, 6.81 kPa). Wykres 5.1 obrazuje dystrybucję pomiarów sztywności wątroby w badaniu SWE w grupie chorych z CF z podziałem na grupy według „reguły czterech” [94]. Znacznie zwiększoną sztywność wątroby powyżej 13 kPa zaobserwowano u 12% pacjentów z CF. Zwiększoną sztywność wątroby

w SWE >9 kPa wykazano u 17% chorych z CF, natomiast prawidłowy wynik <5 kPa uzyskano u 49%, co pozwala z dużym prawdopodobieństwem wykluczyć zmiany zwłóknieniowe. U jednej pacjentki z CF stwierdzono bardzo wysokie wartości sztywności wątroby (SWE – 22,88 kPa, w badaniu MRE – 5,27 kPa, stłuszczenie w MR „IDEAL-IQ” – 24,4%). Ze względu na wzrastające parametry niewydolności wątroby oraz wynik biopsji potwierdzający marskość wątroby dziewczynkę zakwalifikowano do przeszczepu wątroby.



Wykres 5.1 Dystrybucja pomiarów sztywności wątroby SWE w grupie chorych z CF, n = 41 według „reguły czterech”[94]

5.1.3 Charakterystyka grupy z CF badanej w MRE przed leczeniem modulatorami CFTR

Do badania MRE włączono 27 z grupy 41 pacjentów z CF (15 kobiet – 55,6% i 12 mężczyzn – 44,4%), w wieku 7-39 lat (średnia 21,22), w tym 9 pacjentów poniżej 18 r.ż. (33,33%) oraz 18 dorosłych >18 r.ż. (66,66%). Badanie MRE wykonano u wszystkich 43 pacjentów z grupy kontrolnej. Tabela 5.3 przedstawia charakterystykę kliniczną pacjentów z CF, u których wykonano badanie MRE.

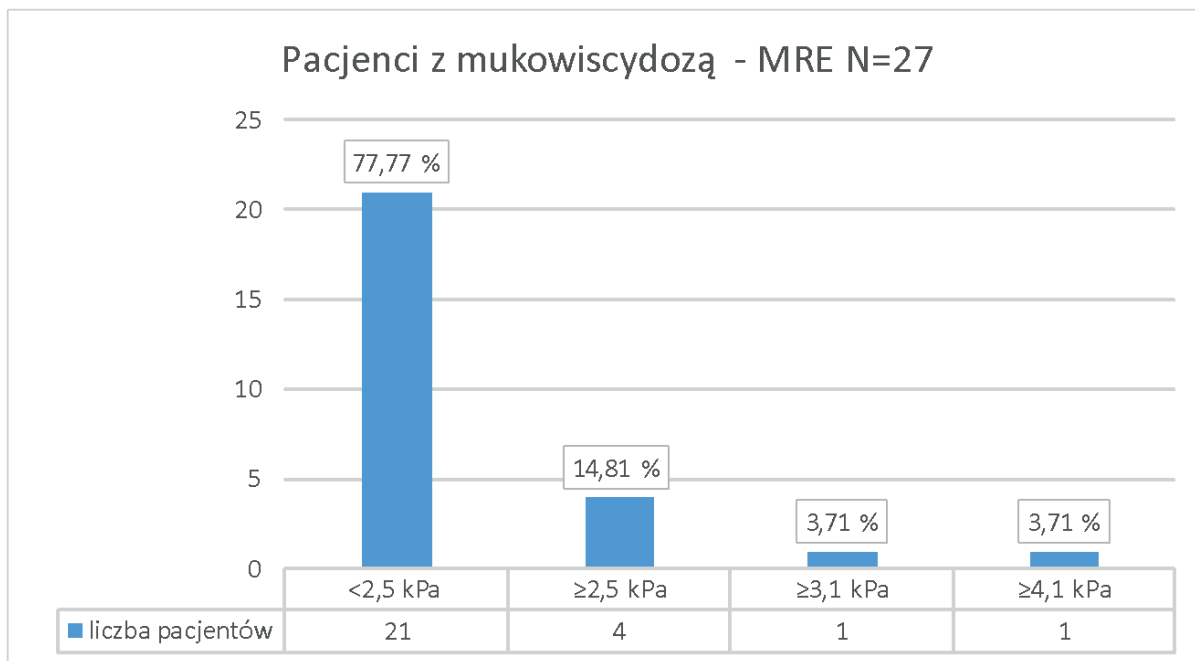
Tabela 5.3. Kliniczna charakterystyka pacjentów z CF badanych w MRE przed włączeniem leczenia modulatorami CFTR (n=27 pacjentów)

Oceniane parametry	Liczba pacjentów n=27	%
Mutacja F508del/F508del	17	62,96
Mutacja F508del/x	9	33,33
Inne mutacje	1	3,70
BMI<18,5 kg/m ² - niedożywienie	13	48,15
Stan po przeszczepie płuc	3	11,11
Niedrożność smółkowa w okresie noworodkowym	5	18,51
Cukrzyca (CFRD)	5	18,51
Badania laboratoryjne		
Podwyższony poziom AspAt	6	22,22
Podwyższony poziom AlAt	8	29,63
Podwyższony poziom GGTP	6	22,22
Nieprawidłowości w badaniu USG		
Splenomegalia	4	14,81
Hepatomegalia	13	48,14
Stłuszczenie wątroby	15	55,55
Cechy włóknienia wątroby	4	14,81
Spirometria		
FEV% (19-129%), średnia 81%		
Umiarkowana obturacja	8	29,63
Ciężka obturacja	5	18,51

5.1.4 Dystrybucja pomiarów sztywności wątroby MRE w grupie chorych z CF przed leczeniem modulatorami CFTR

Sztywność wątroby mierzona metodą MRE w grupie z CF mieściła się w zakresie od 2,26 do 22,88 kPa, średnia 2,12 kPa, mediana 1.92 kPa (Q1,Q3 – 1.70, 2.38 kPa). Wykres 5.2 obrazuje dystrybucję pomiarów sztywności wątroby w badaniu MRE w grupie chorych z CF z podziałem na grupy według Huwarta [67, 102]. Znacznie zwiększoną sztywność wątroby

powyżej 4,1 kPa zaobserwowano u jednego pacjenta (5,27 kPa). Natomiast prawidłowy wynik <2,5 kPa uzyskano u 77,78%, co pozwala z dużym prawdopodobieństwem wykluczyć zmiany zwłóknieniowe.



Wykres 5.2 Dystrybucja pomiarów sztywności wątroby MRE w grupie pacjentów z CF

5.1.5 Charakterystyka sztywności wątroby w grupie z CF i grupie kontrolnej w różnych grupach wiekowych z wykorzystaniem SWE i MRE przed leczeniem modulatorami CFTR

Analiza w tabeli 5.4 koncentruje się na porównaniu poziomów sztywności wątroby w różnych grupach wiekowych (w grupie pacjentów <18 r.ż. oraz w grupie dorosłych >18 r.ż.), podkreślając potencjalne różnice w nasileniu włóknienia i częstości jego występowania. Wykorzystanie MRE i SWE umożliwia kompleksową ocenę sztywności wątroby, która służy jako zastępczy marker postępu włóknienia.

Tabela 5.4. Stopień sztywności wątroby w zależności od metody diagnostycznej i grupy wiekowej pacjenta

Charakterystyka	Wiek pacjenta				p ^c
	n	<18 r.ż.	n	Dorośli > 18r.ż.	
Grupa z CF					
MRE mediana, kPa	9	2.27 (1.93, 2.51) ^b	18	1.74 (1.56, 2.06) ^b	0.017
MRE ≥2.5 kPa	9	3 (33.33%)	18	3 (16.67%)	0.367 ^d
SWE mediana, kPa	18	4.91 (4.63, 5.66) ^b	23	5.42 (3.75, 7.25) ^b	0.885
Grupa kontrolna					
MRE mediana, kPa	16	2.09 (1.88, 2.40)	27	1.99 (1.68, 2.36)	0.404
MRE ≥2.5 kPa	16	3 (18.75%)	27	2 (7.41%)	0.344 ^d
SWE mediana, kPa	16	4.66 (4.11, 4.99)	27	3.78 (3.39, 4.55)	0.019

^a Mediana (Q1, Q3)

^b n (%)

^c Dokładny test Fishera

^d Test sumy rang Wilcoxon

5.1.6 Zależność między wiekiem i stłuszczeniem wątroby w badaniu MR „IDEAL-IQ” w grupie z CF przed leczeniem modulatorami CFTR i w grupie kontrolnej

Wyniki przedstawione w Tabeli 5.5 przedstawiają zależność między wiekiem a występowaniem stłuszczenia wątroby wyrażonym w % (badanie MR „IDEAL-IQ”).

Tabela 5.5 Stopień stłuszczenia wątroby w zależności od metody diagnostycznej i grupy wiekowej pacjenta

Charakterystyka	Wiek pacjenta				p ²
	n	< 18 r.ż.	n	Dorośli > 18r.ż.	
Grupa z CF					
MR stłuszczenie mediana(%)	9	14.90 (12.30, 24.10)	18	4.75 (2.65, 7.33)	0.048
MR stopień stłuszczenia					
≥6.5% wg M.Obrzut [114]	9	7 (77.78%)	18	6 (33.33%)	0.046
Grupa kontrolna					
MR stłuszczenie mediana(%)	16	2.04 (1.54, 2.64)	27	3.00 (2.09, 3.39)	0.017

^a Mediana (Q1, Q3)

^b n (%)

^c Dokładny test Fishera

^d Test sumy rang Wilcoxon

5.1.7 Analiza porównawcza zwłóknienia (SWE i MRE) i stłuszczenia wątroby (MR „IDEAL-IQ”) w grupie kontrolnej i w grupie pacjentów z CF przed leczeniem modulatorami CFTR

Tabela 5.6 przedstawia porównawczą ocenę zwiększonej sztywności wątroby (wyrażoną w kPa, ocena w badaniu SWE i MRE) oraz stopień stłuszczenia wątroby (wyrażony w %, badanie MR „IDEAL-IQ”) u pacjentów ze zdiagnozowaną CF i pacjentów z grupy kontrolnej bez podziału na grupy wiekowe. Wykres 5.3 jest graficzną prezentacją porównania stopnia zwłóknienia i stłuszczenia wątroby ocenianych w badaniu pomiędzy grupą z CF (n=27) a grupą kontrolną (n=43).

Tabela 5.6 Analiza porównawcza wyników zwłóknienia i stłuszczenia wątroby według metody diagnostycznej w grupie pacjentów z CF i grupie kontrolnej

Charakterystyka	grupy				p ^c	
	n	CF		n		Grupa kontrolna
MRE, mediana, kPa	27	1.92 (1.70, 2.38)		43	2.04 (1.73, 2.38)	0.764
MRE ≥2.5 kPa	27	6 (22.22%)		43	5 (11.63%)	0.315 ^e
SWE, mediana kPa	41	5.27 (4.26, 6.81)		43	4.14 (3.43, 4.86)	<0.001
SWE (>5 kPa)	41	17 (41.46%)		43	0 (0%)	<0.001 ^d
SWE (>7 kPa)	41	10 (24.39%)		43	0 (0%)	<0.001 ^d
SWE (>9 kPa)	41	7 (17.07%)		43	0 (0%)	<0.001 ^d
MR Stłuszczenie, %	27	5.90 (3.00, 16.25)		43	2.58 (1.80, 3.20)	<0.001
MR Stłuszczenie (≥6.5%)	27	13 (48.15%)		43	0 (0.00%)	<0.001 ^d

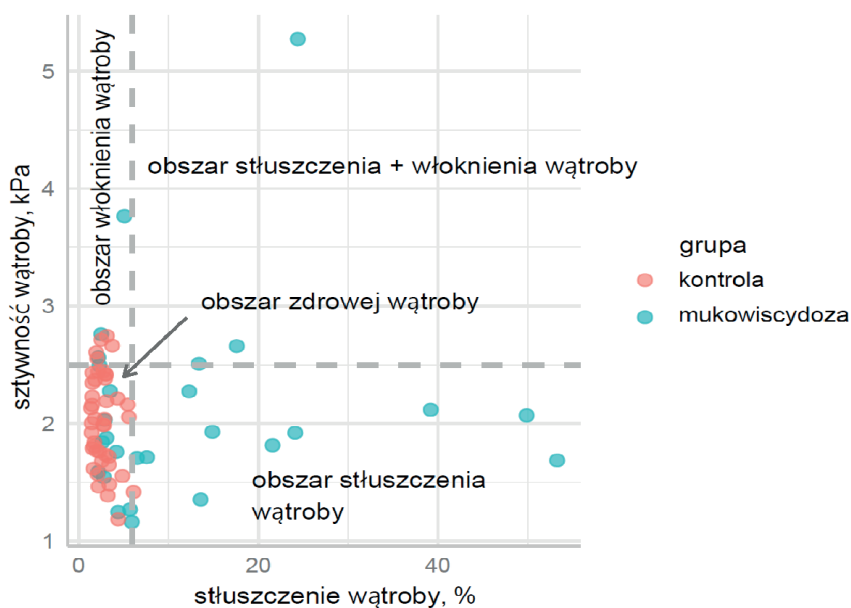
^a Mediana (Q1, Q3)

^b n (%)

^c Dokładny test Fishera

^d Test sumy rang Wilcoxona

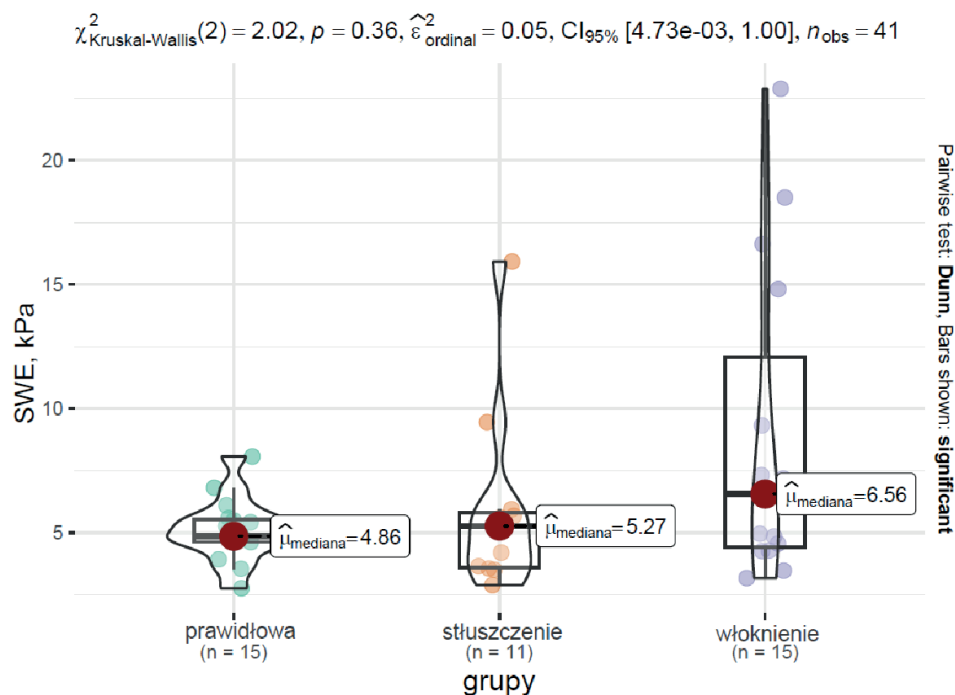
^e Pearson's chi-squared test



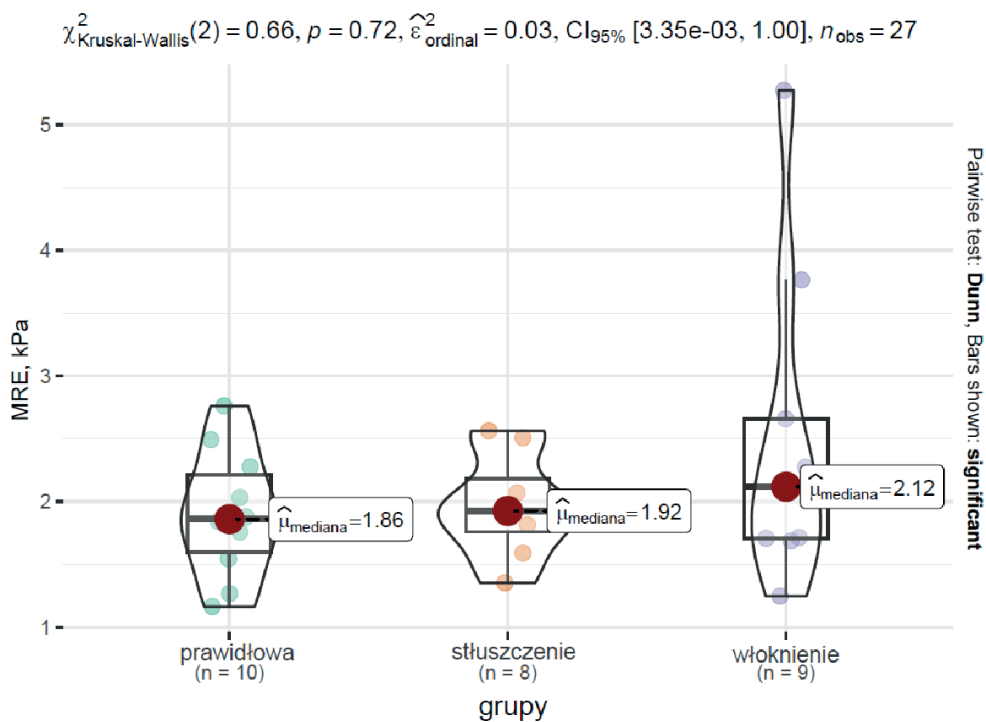
Wykres 5.3 MRE – Porównanie stopnia włóknienia i stłuszczenia wątroby w grupie z CF (n=27) i grupie kontrolnej (n=43)

5.1.8 Wartości pomiarów sztywności i stłuszczenia wątroby u pacjentów z CF przed leczeniem modulatorami CFTR w zależności od wyjściowego obrazu USG

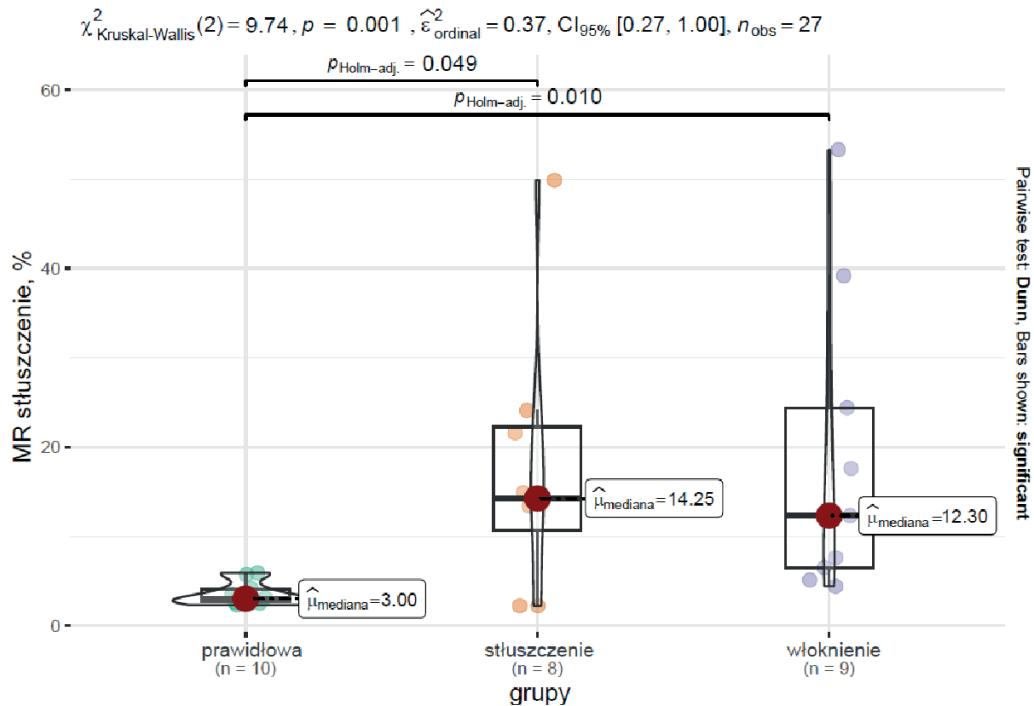
Pacjentów z CF podzielono na trzy grupy w zależności od wyjściowego obrazu USG (z prawidłowym obrazem wątroby – prawidłowy, z cechami stłuszczenia w USG – stłuszczenie i z cechami włóknienia – włóknienie), a następnie przeanalizowano wartości sztywności wątroby w SWE, w MRE oraz % stłuszczenia w MR „IDEAL- IQ” dla każdej z grup osobno, co przedstawiono na wykresach.



Wykres 5.4 Rozkład sztywności wątroby mierzonej metodą SWE (kPa) u 41 pacjentów z CF z podziałem na grupy z ultrasonograficznie prawidłową wątrobą (prawidłowa), ultrasonograficznymi cechami stłuszczenia wątroby (stłuszczenie) i ultrasonograficznymi cechami zwłóknienia (włóknienie) wraz z wynikami analizy statystycznej



Wykres 5.5 Rozkład sztywności wątroby mierzonej metodą MRE (kPa) u 27 pacjentów z CF w grupach osób z ultrasonograficznie prawidłową wątrobą (prawidłowa), cechami ultrasonograficznego stłuszczenia wątroby (stłuszczenie) i ultrasonograficznymi cechami zwłóknienia (zwłóknienie), wraz z wynikami analizy statystycznej



Wykres 5.6 Rozkład stłuszczenia wątroby mierzonego za pomocą MR „IDEAL-IQ” (%) w grupie z CF (n=27) z podziałem na grupy z prawidłową wątrobą w badaniu ultrasonograficznym (prawidłowa), stłuszczeniem wątroby w badaniu ultrasonograficznym (stłuszczenie) i ultrasonograficznymi cechami zwłóknienia (zwłóknienie) wraz z wynikami analizy statystycznej

5.1.9 Związek między zwłóknieniem i stłuszczeniem wątroby u pacjentów z CF

Wyniki jednowymiarowego modelu regresji liniowej badającego związek między wykrytym w badaniu MRE zwłóknieniem wątroby (mierzonym w kPa) a wykrytym w badaniu MR „IDEAL-IQ” stłuszczeniem wątroby (wyrażonym w procentach) w grupie pacjentów z CF (n=27) sugerują brak istotnego związku między tymi dwoma zdarzeniami, $\beta = 0,01$; 95% CI: -0,02 – 0,03, $p = 0,639$. Moc wyjaśniająca modelu $R^2 = 0,01$.

5.1.10 Ocena wpływu wybranych parametrów klinicznych na częstość występowania włóknienia wątroby u pacjentów z CF, u których wykonano MRE przed włączeniem leczenia modulatorami CFTR

Dane przedstawione w Tabeli 5.7 przedstawiają rozkłady wybranych badanych parametrów u pacjentów z CF, które następnie oceniono jako potencjalne predykatory częstości występowania włóknienia wątroby weryfikowanego za pomocą MRE. Wiek w latach i przynależność do grupy wiekowej <18 r.ż. okazują się istotnymi czynnikami mającymi wpływ na częstość występowania włóknienia wątroby (OR = 0,83; 95% CI: 0,68 – 0,95; p = 0,023). Zakwalifikowanie do młodej grupy wiekowej wiąże się ze znacznie zwiększonym prawdopodobieństwem wystąpienia włóknienia wątroby (OR = 7,00; 95% CI: 1,25 – 57,94; p = 0,039).

Tabela 5.7 Wyniki modeli regresji logistycznej jednowymiarowej, n= 27

Oceniany parametr	Związek z częstością występowania włóknienia wątroby w MRE			
	OR	95% CI	p	R ² _{Tjur}
Płeć (męska)	0.63	0.13 – 2.87	0.548	0.013
Wiek, lata	0.83	0.68 – 0.95	0.023	0.263
Grupa wiekowa <18 r.ż.	7.00	1.25 – 57.94	0.039	0.176
AspAt	1.00	0.97 – 1.04	0.937	<0.001
AlAt	1.00	0.97 – 1.02	0.841	0.001
GGTP	0.99	0.96 – 1.02	0.546	0.014
Mutacja:F508del/F508del	0.89	0.18 – 4.33	0.883	0.001
F508del/x	0.80	0.15 – 4.02	0.785	0.003
Niedrożność smółkowa	5.78	0.71 – 123.48	0.144	0.092
Splenomegalia	3.90	0.43 – 85.70	0.269	0.050
BMI	0.97	0.75 – 1.25	0.834	0.002

Uwagi: N_o – liczba obserwowanych w badanym modelu; OR – (odds ratio) - współczynnik szans; 95% CI: przedział ufności 95%; p – wartość p testu Wald z; R²_{Tjur} – Tjur's R-squared, miara wyjaśnionej wariancji zaprojektowana specjalnie dla modeli wyników binarnych.

Inne oceniane parametry kliniczne, w tym płeć, poziomy enzymów wątrobowych (AspAt, AlAt, GGTP), mutacje genetyczne (mutacja F508del/F508del i mutacja F508del/x), obecność niedrożności smółkowej w okresie noworodkowym, splenomegalia i BMI nie wykazały statystycznie istotnych powiązań z częstością występowania włóknienia wątroby w tej kohorcie.

5.1.11 Ocena diagnostyczna SWE w przewidywaniu włóknienia wątroby w oparciu o MRE u pacjentów z mukowiscydozą i w grupie kontrolnej

W celu oceny wydajności klasyfikacyjnej ultrasonograficznego pomiaru sztywności wątroby w przewidywaniu występowania włóknienia wątroby w badaniu MRE przeprowadzono analizę u pacjentów z CF oraz w grupie kontrolnej. Dane obejmują 27 pacjentów z mukowiscydozą i 43 osoby z grupy kontrolnej. Włóknienie w MRE określono na różnych progach: na poziomie mediany próby – Mdn = 1,90 kPa oraz 2,0 kPa; 2,5 kPa; 2,7 kPa. Wykreślono progi odcięcia sztywności wątroby w badaniu SWE (kPa) dla w/w progów oraz określono czułość i swoistość badania SWE.

Tabela 5.8 Wydajność klasyfikacyjna SWE w przewidywaniu włóknienia wątroby w MRE u pacjentów z mukowiscydozą i w grupie kontrolnej

Grupa	Próg MRE (kPa)	Punkt odcięcia SWE (kPa)	Czułość	Swoistość	Suma czułości i swoistości	Dokładność	AUC	Częstość występowania
Mukowiscydoza	>1,9	4,86	0,79	0,77	1,55	0,78	0,76	0,52
Kontrolna	>1,9	3,35	0,96	0,35	1,31	0,72	0,60	0,60
Mukowiscydoza	>2,0	6,47	0,50	0,87	1,37	0,70	0,74	0,44
Kontrolna	>2,0	3,35	0,96	0,30	1,26	0,65	0,57	0,53
Mukowiscydoza	>2,5	-Inf	0,00	1,00	1,00	0,78	0,30	0,22
Kontrolna	>2,5	4,14	0,80	0,53	1,33	0,56	0,57	0,12
Mukowiscydoza	>2,7	11,06	0,67	0,92	1,58	0,89	0,86	0,11
Kontrolna	>2,7	3,35	1,00	0,17	1,17	0,21	0,20	0,05

Uwagi: Punkt odcięcia SWE wyznaczono metodą maksymalizacji sumy czułości i swoistości. Czułość, swoistość, dokładność i AUC obliczono dla każdego progów MRE. Częstość występowania oznacza odsetek przypadków z włóknieniem według MRE. Wartości AUC > 0,8 wskazują na dobrą zdolność dyskryminacyjną.

5.2 Ocena wątroby w badaniu SWE po leczeniu modulatorami CFTR

5.2.1 Charakterystyka pacjentów z CF po leczeniu modulatorami CFTR badanych w SWE z podziałem na grupę badaną i kontrolną

Kontrolne badanie USG z SWE objęło 38 z 41 wyjściowo badanych pacjentów z CF (19 kobiet – 50% i 19 mężczyzn – 50%), w przedziale wiekowym 8-42 lat podczas badania kontrolnego (średnia 22,39 lata). Łącznie 30 pacjentów z badanej grupy (78,95%) zostało objętych leczeniem modulatorami CFTR – określani jako grupa leczona: 14 kobiet – 46,67% i 16 mężczyzn – 53,33%, w przedziale wiekowym 8-42 r.ż, średnia wieku 21 lat), podczas gdy 8 pacjentów (21,05%) nie otrzymywało tej terapii – określani jako grupa kontrolna: 5 kobiet – 62,5% i 3 mężczyzn – 37,5%, w przedziale wiekowym 11-42 r.ż., (średnia 27 lat).

Wszystkie badania wyjściowe wykonano przed włączeniem leczenia modulatorami CFTR w grupie leczonej oraz w podobnym czasie w grupie pacjentów, którzy nie zakwalifikowali się do leczenia. W grupie objętej leczeniem kontrolne SWE wykonano od 28 do 54 miesięcy od poprzedniego badania SWE (średnia 36,6 m-cy). Odstęp czasu między wyjściowym a kontrolnym badaniem SWE był podobny w grupie leczonej i kontrolnej, z medianą 40 miesięcy w grupie leczonej i 39,5 miesiąca w grupie kontrolnej, ($p = 0,900$).

W tabeli 5.9 przedstawiono parametry demograficzne, kliniczne i BMI grupy leczonej i grupy kontrolnej.

Tabela 5.9 Przedstawienie parametrów demograficznych, klinicznych i BMI grupy leczonej i kontrolnej

	N	Grupy		p ^c
		leczone, n = 30 ^a	kontrolna, n = 8 ^a	
Charakterystyka demograficzna i kliniczna				
Płeć:	38			0.693
kobiety		14 (46.67%)	5 (62.50%)	
mężczyźni		16 (53.33%)	3 (37.50%)	
Wiek podczas wyjściowego badania SWE przed włączeniem leczenia (w latach)	38	17.50 (13.00, 23.00) ^b	22.50 (18.50, 31.25) ^b	0.167 ^d
Obecność cukrzycy (CFRD)	38	4 (13.33%)	3 (37.50%)	0.146 ^d
BMI podczas badania wyjściowego (kg/m ²)	38	18.77 (17.32, 21.42) ^b	20.93 (18.44, 22.13) ^b	0.388 ^d
BMI podczas badania kontrolnego (kg/m ²)	38	20.63 (19.44, 23.94) ^b	22.75 (21.93, 23.38) ^b	0.531 ^d
Cechy niedożywienia podczas badania wyjściowego w oparciu o BMI <18,5 kg/m ²	38	14 (46.67%)	2 (25%)	0.426
Cechy niedożywienia podczas badania kontrolnego w oparciu o BMI <18,5 kg/m ²	38	2 (6.67%)	1 (12.50%)	0.519
mutacja F508del/F508del	38	17 (56.67%)	6 (75%)	0.440
mutacja F508del/x	38	13 (43.33%)	1 (12.50%)	0.216

^a n (%)^b Mediana (IQR)^c Dokładny test Fishera^d Test sumy rang Wilcoxona

5.2.2 Zestawienie wyników badania USG i SWE u pacjentów z CF z podziałem na grupę leczoną i grupę kontrolną w oparciu o badanie wyjściowe oraz badanie kontrolne

Tabela 5.10 przedstawia wyniki podstawowego badania USG jamy brzusznej oraz badania SWE u pacjentów z CF z podziałem na grupę leczoną i grupę kontrolną z uwzględnieniem wyjściowego badania oraz badania kontrolnego.

Tabela 5.10 Zestawienie parametrów ocenianych w badaniu USG i SWE z podziałem na grupę leczoną i kontrolną w oparciu o badanie wyjściowe oraz badanie kontrolne

	N	Grupy		p ^c
		leczona, n = 30 ^a	kontrolna, n = 8 ^a	
Badanie USG z SWE				
Odstęp czasowy pomiędzy włączeniem leczenia modulatorami CFTR a kontrolnym badaniem SWE (w miesiącach)	38	20.50 (19.00, 23.75) ^b	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Odstęp czasowy pomiędzy wyjściowym badaniem SWE a badaniem kontrolnym (w miesiącach)	38	40.00 (36.00, 45.75) ^b	39.50 (35.75, 42.00) ^b	0.900 ^d
Sztywność wątroby – wyjściowe badanie SWE (w kPa)	38	4.91 (4.35, 6.06) ^b	4.39 (3.43, 5.33) ^b	0.204 ^d
Sztywność wątroby – kontrolne badanie SWE (w kPa)	38	4.93 (4.09, 6.00) ^b	4.87 (2.72, 6.86) ^b	0.463 ^d
Powiększenie wątroby podczas wyjściowego badania USG	38	15 (50%)	4 (50%)	1.000
Powiększenie wątroby podczas kontrolnego badania USG	38	8 (26.67%)	2 (25%)	1.000
Obecność stłuszczenia wątroby podczas wyjściowego badania USG	38	14 (46.67%)	4 (50%)	1.000
Obecność stłuszczenia wątroby podczas kontrolnego badania USG	38	15 (50%)	4 (50%)	1.000
Cechy włóknienia wątroby podczas wyjściowego badania USG	38	12 (40%)	0 (0%)	0.039
Cechy włóknienia wątroby podczas kontrolnego badania USG	38	11 (36.67%)	2 (25%)	0.689
Powiększenie śledziony podczas wyjściowego badania USG	38	6 (20%)	1 (12.50%)	1.000
Powiększenie śledziony podczas kontrolnego badania USG	38	7 (23.33%)	1 (12.50%)	0.660

^a n (%)

^b Mediana (IQR)

^c Dokładny test Fishera

^d Test sumy rang Wilcoxon

5.2.3 Porównanie wyników laboratoryjnych testów czynności wątroby u pacjentów z CF pomiędzy grupą leczoną i kontrolną w oparciu o badanie wyjściowe oraz badanie kontrolne

W Tabeli 5.11 umieszczono wyniki laboratoryjnych testów czynności wątroby u pacjentów z CF objętych kontrolnym badaniem SWE z podziałem na grupę leczoną i kontrolną z uwzględnieniem wyjściowego badania oraz badania kontrolnego. Nie uzyskano istotnych statystycznie zmian obejmujących ocenianie parametry.

Tabela 5.11 Porównanie laboratoryjnych parametrów czynności wątroby pomiędzy grupą leczoną i kontrolną

	N	Grupy		p ^c
		leczona, n = 30 ^a	kontrolna, n = 8 ^a	
Laboratoryjne parametry wydolności wątroby				
Poziom AspAt [U/L] podczas badania wyjściowego	38	26.00 (21.25, 32.50) ^b	30.00 (24.50, 38.25) ^b	0.452 ^d
Poziom AspAt [U/L] podczas badania kontrolnego	38	27.00 (22.25, 31.75) ^b	24.00 (20.50, 26.25) ^b	0.209 ^d
Podwyższony poziom AspAt podczas badania wyjściowego	38	5 (16.67%)	1 (12.50%)	1.000
Podwyższony poziom AspAt podczas badania kontrolnego	38	5 (16.67%)	0 (0%)	0.563
Poziom AlAt [U/L] podczas badania wyjściowego	38	32.00 (18.50, 41.50) ^b	26.00 (20.75, 35.25) ^b	0.971 ^d
Podwyższony poziom AlAt [U/L] podczas badania kontrolnego	38	28.50 (21.00, 38.00) ^b	24.50 (20.75, 35.25) ^b	0.462 ^d
Podwyższony poziom AlAt podczas badania wyjściowego	38	10 (33.33%)	1 (12.50%)	0.395
Podwyższony poziom AlAt podczas badania kontrolnego	35	9 (30%)	1 (20%)	1.000

^a n (%)

^b Mediana (IQR)

^c Dokładny test Fishera

^d Test sumy rang Wilcoxona

5.2.4 Porównanie parametrów wydolności oddechowej (spirometria) u pacjentów z CF pomiędzy grupą leczoną i grupą kontrolną w oparciu o badanie wyjściowe oraz badanie kontrolne

Tabela 5.12 prezentuje wyniki spirometrii u pacjentów z CF z podziałem na grupę leczoną i grupę kontrolną z uwzględnieniem badania wyjściowego oraz badania kontrolnego.

Tabela 5.12 Porównanie parametrów wydolności oddechowej pomiędzy grupą leczoną i kontrolną w oparciu o wynik spirometrii.

Charakterystyka	N	Grupy		p ^c
		leczona, n = 30 ^a	kontrolna, n = 8 ^a	
Parametry wydolności oddechowej - Spirometria				
FEV1% podczas badania wyjściowego	37	90.50 (71.25, 100.25) ^b	86.00 (73.00, 104.50) ^b	1.000 ^d
FEV1% podczas badania kontrolnego	37	98.00 (82.50, 112.25) ^b	80.00 (62.50, 82.50) ^b	0.092 ^d
FEV1/FVC (%) podczas badania wyjściowego	37	74.45 (46.53, 85.54) ^b	87.00 (41.46, 97.50) ^b	0.313 ^d
FEV1/FVC (%) podczas badania kontrolnego	37	89.00 (50.50, 97.00) ^b	79.00 (36.45, 85.00) ^b	0.286 ^d

^a n (%)

^b Mediana (IQR)

^c Dokładny test Fishera

^d Test sumy rang Wilcoxona

5.2.5 Wewnątrzgrupowa ocena zmian parametrów klinicznych oraz funkcji wątroby i płuc u pacjentów z CF po leczeniu modulatorami CFTR

Tabela 5.13 przedstawia wyniki porównania cech demograficznych, klinicznych, funkcji wątroby i płuc u 30 pacjentów z CF leczonych modulatorami CFTR, przed i po leczeniu.

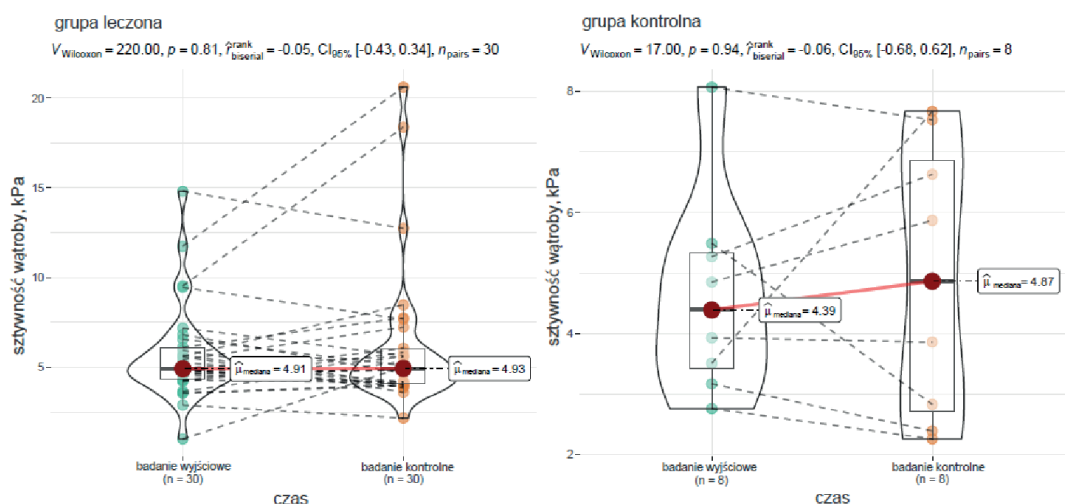
Tabela 5.13 Porównanie cech klinicznych, funkcji wątroby i płuc w grupie z CF przed i po leczeniu modulatorami CFTR

Cecha	N	Wartość początkowa, n = 30	Wartość po leczeniu, n = 30	p
Parametry ciągłe, mediana (IQR)				
Wątroba w SWE (kPa)	30	5,12 (4,35–6,45)	4,93 (4,09–6,00)	0,590
FEV1%	30	90,50 (71,25–100,25)	98,00 (82,50–112,25)	0,010
FEV1/FVC (%)	30	81,72 (72,67–94,50)	96,00 (81,75–98,75)	0,001
BMI (kg/m ²)	30	18,77 (17,32–21,42)	20,63 (19,44–23,94)	<0,001
Parametry kateryczne, n (%)				
Powiększenie wątroby w USG	30	15 (50,0%)	8 (26,7%)	0,043
Stłuszczenie wątroby w USG	30	14 (46,7%)	15 (50,0%)	1,000
Włóknienie wątroby w USG	30	12 (40,0%)	11 (36,7%)	1,000
Powiększenie śledziony	30	6 (20,0%)	7 (23,3%)	1,000

Uwagi: Wartości ciągłe przedstawiono jako mediana (IQR); wartości kateryczne jako liczba (%), p-wartości obliczono za pomocą testu Wilcoxon dla zmiennych ciągłych i testu McNemara dla zmiennych katerycznych. Skróty: USG – ultrasonografia, FEV1 – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa, FVC – natężona pojemność życiowa, BMI – wskaźnik masy ciała, IQR – rozstęp międzykwartyłowy. Wartości p <0,05 oznaczają istotność statystyczną.

5.2.6 Porównanie zmian sztywności wątroby w czasie w badaniu SWE u pacjentów z CF z podziałem na grupę leczoną i kontrolną

Grupa leczona i kontrolna wykazują minimalne zmiany sztywności wątroby w czasie w oparciu o badanie SWE, analiza statystyczna potwierdza brak istotnych różnic w obrębie grup (leczenie: p = 0,810, kontrola: p = 0,940) [Wykres 5.7].



Wykres 5.7 Porównanie zmian sztywności wątroby w czasie w grupie leczonej (n=30) i kontrolnej (n=8) u pacjentów z CF z wykorzystaniem metody SWE

5.2.7 Porównanie skorygowanych zmian sztywności wątroby w czasie u pacjentów z CF z podziałem na grupę leczoną i kontrolną

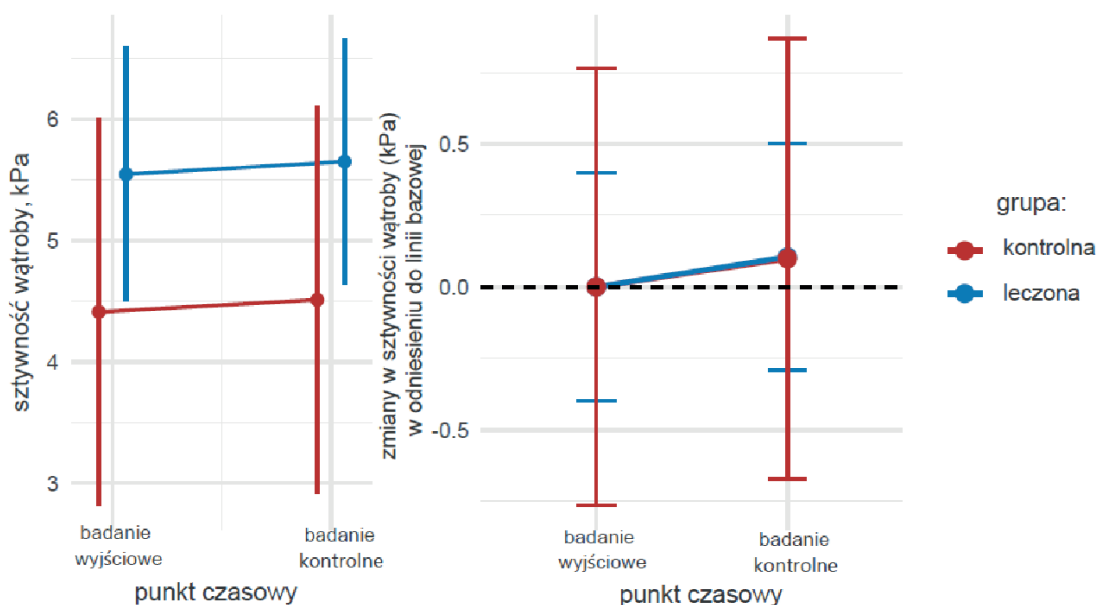
Analizę zmian sztywności wątroby przeprowadzono przy użyciu wieloczynnikowego podejścia z wykorzystaniem modelu RLMM, dostosowując interakcję między grupą a czasem do potencjalnych czynników zakłócających, w tym wieku, BMI, płci i odstępu czasu między wyjściowym i kontrolnym badaniem SWE.

Wyniki analizy opartej na regresji w tabeli 5.14 z wizualizacją na wykresie 5.8 ujawniają minimalne zmiany sztywności wątroby w czasie zarówno w grupie leczonej, jak i kontrolnej. Na początku oszacowana średnia krańcowa (*ang. estimated marginal mean – EMM*) sztywności wątroby była nieznacznie wyższa w grupie leczonej (5,52 kPa, SE = 0,40) w porównaniu z grupą kontrolną (4,39 kPa, SE = 0,77); (błąd standardowy – *ang. standard error – SE*). Podczas badania kontrolnego wartości sztywności wątroby wykazały niewielki wzrost w obu grupach. Zmiana kPa między badaniem kontrolnym i wyjściowym wyniosła 0,11 kPa ($p = 0,881$) w grupie kontrolnej i 0,10 kPa ($p = 0,786$) w grupie leczonej. Różnica w zmianach między dwiema grupami była nieistotna (-0,01) kPa, ($p = 0,994$), co wskazuje na brak statystycznie istotnej rozbieżności w progresji sztywności wątroby w badaniu SWE między pacjentami z CF leczonymi i nieobjętymi leczeniem modulatorami CFTR.

Tabela 5.14 Wyniki analizy kontrastu dla modelu regresji RLMM

Badanie SWE	Grupa kontrolna				Grupa leczona				Różnica w zmianach pomiędzy badaniami	p
	EMM	SE	Zmiana od badania wyjściowego	p	EMM	SE	Zmiana od badania wyjściowego	p		
Wyjściowe	4.39	0.77	0.00	-	5.52	0.40	0.00	-	0.00	1.000
Kontrolne	4.48	0.77	0.11	0.881	5.62	0.40	0.10	0.786	-0.01	0.994

EMM – estimated marginal mean (oszacowana średnia krańcowa); SE – standard error (błąd standardowy); p – wartość p analizy statystycznej



Wykres 5.8 Zmiana sztywności wątroby SWE (kPa) w czasie w grupie leczonej i kontrolnej

5.2.8 Oszacowanie skorygowanych wpływów parametrów klinicznych na zmiany sztywności wątroby ocenianej w badaniu SWE w grupie pacjentów z CF objętych leczeniem modulatorami CFTR

Tabela 5.15 przedstawia wpływ wielu parametrów klinicznych na zmiany sztywności wątroby ocenianej metodą SWE.

Tabela 5.15 Skorygowane efekty parametrów klinicznych przy użyciu modelu regresji RLM, nobs = 30

Parametr ¹	Zmiany w sztywności wątroby ² z biegiem czasu, kPa		
	B	95% CI	p
mutacja F508del/F508del*	0.44	-1.13 – 2.01	0.567
mutacja F508del/x*	-0.44	-2.01 – 1.13	0.567
Odstęp czasowy pomiędzy rozpoczęciem leczenia a kontrolnym badaniem USG SWE (w miesiącach)	0.02	-0.09 – 0.14	0.719
Odstęp czasowy pomiędzy badaniem wyjściowym i kontrolnym (w miesiącach)	0.15	-0.00 – 0.31	0.055
Sztywność wątroby podczas badania wyjściowego, SWE (kPa)	-0.19	-0.46 – 0.08	0.159
BMI podczas badania wyjściowego (kg/m ²)	-0.12	-0.37 – 0.13	0.325
Cukrzyca (CFRD)*	-1.56	-3.80 – 0.67	0.162
Powiększenie wątroby w USG podczas badania wyjściowego*	-1.45	-2.90 – 0.00	0.049
Stłuszczenie wątroby w USG podczas badania wyjściowego*	0.90	-0.64 – 2.44	0.241
Zwłóknienie wątroby w USG podczas badania wyjściowego*	-0.56	-2.09 – 0.98	0.464
Powiększenie śledziony w USG podczas badania wyjściowego*	0.49	-1.62 – 2.61	0.647

* występowanie lub brak występowania (odn. ocenianego parametru); B – współczynnik regresji; 95% CI – przedział ufności 95%; p – wartość p dla testu statystycznego; R – współczynnik determinacji

5.3 Ocena wątroby w MRE po leczeniu modulatorami CFTR

5.3.1 Charakterystyka pacjentów z CF po leczeniu modulatorami CFTR badanych w MRE z podziałem na grupę leczoną i kontrolną

Do analizy włączono wyniki kontrolnego badania MRE u 22 pacjentów z CF, w wieku 11-42 lat podczas badania kontrolnego (średnia 24 lata), w tym 12 kobiet (54,54%) i 10 mężczyzn (46,46%). 17 pacjentów z badanej grupy (77,27%) zostało objętych leczeniem modulatorami CFTR – określani jako grupa leczona, natomiast 5 (22,73%) nie objęto leczeniem – określani jako grupa kontrolna.

¹Każdy wiersz w tabeli 5.15 oznacza indywidualny model regresji (pominięto efekty zakłócające)

Tabela 5.16 porównuje parametry demograficzne i kliniczne pomiędzy grupą leczoną modulatorami CFTR a grupą kontrolną (nie objętą leczeniem) z uwzględnieniem wyjściowego badania MRE przed włączeniem leczenia (MRE1) oraz kontrolnego badania MRE (MRE2).

Tabela 5.16 Rozkład czynników demograficznych, mutacji oraz chorób współistniejących w grupach pacjentów z CF objętych kontrolnym badaniem MRE z podziałem na grupę leczoną i kontrolną

Charakterystyka	N	grupa		p ^c
		leczona, n = 17 ^a	kontrolna, n = 5 ^a	
Płeć:	22			1,000
kobieta		9 (52,94%)	3 (60,00%)	
mężczyzna		8 (47,06%)	2 (40,00%)	
Wiek podczas badania wyjściowego, lata	22	21,00 (14,00, 23,00) ^b	29,00 (27,00, 39,00) ^b	0,099 ^d
Cukrzyca (CFRD)	22	1 (5,88%)	2 (40,00%)	
Mutacja F508del/F508del	22	10 (58,82%)	4 (80,00%)	0,613
Mutacja F508del/x	22	7 (41,18%)	0 (0,00%)	0,135
Mutacja inna	22	0 (0,00%)	1 (20,00%)	0,227

^a n (%)

^b Mediana (IQR)

^c Dokładny test Fishera

^d test sumy rang Wilcoxona

5.3.2 Analiza zmian parametrów klinicznych przed i po leczeniu w grupie pacjentów leczonych modulatorami CFTR objętych kontrolnym badaniem MRE

Tabela 5.17 przedstawia analizę zmian obrazu USG uwzględniającego morfologię wątroby i śledziony, sztywności wątroby (kPa) w oparciu o badanie SWE oraz parametrów laboratoryjnych i klinicznych z uwzględnieniem spirometrii oraz wskaźnika BMI (porównanie wyjściowego badania przed włączeniem leczenia oraz badania kontrolnego) u 17 pacjentów z CF objętych kontrolnym badaniem MRE po leczeniu modulatorami CFTR.

Tabela 5.17 Analiza zmian w parametrach klinicznych przed i po leczeniu w grupie pacjentów leczonych modulatorami CFTR objętych kontrolnym badaniem MRE

Charakterystyka	Punkt czasowy		p ^c
	przed leczeniem, n = 17 ^a	po leczeniu, n = 17 ^a	
Powiększenie śledziony	3 (17,65%)	3 (17,65%)	1,000
Powiększenie wątroby (USG)	9 (52,94%)	5 (29,41%)	0,134
Stłuszczenie wątroby (USG)	10 (58,82%)	11 (64,71%)	1,000
Włóknienie wątroby (USG)	7 (41,18%)	7 (41,18%)	1,000
Sztywność wątroby, SWE (kPa)	5,61 (4,28, 6,81) ^b	5,00 (4,17, 5,65) ^b	0,780 ^d
Stłuszczenie MR „IDEAL-IQ” (%)	6,53 (3,53, 17,65) ^b	5,53 (3,28, 26,03) ^b	0,920 ^d
Sztywność wątroby, MRE (kPa)	1,88 (1,59, 2,28) ^b	2,54 (2,28, 2,72) ^b	0,001 ^d
AspAt [U/L]	26,00 (22,00, 38,00) ^b	27,00 (23,00, 31,00) ^b	0,760 ^d
AspAt podwyższone	4 (23,53%)	3 (17,65%)	1,000
AlAt [U/L]	32,00 (23,00, 42,00) ^b	28,00 (23,00, 31,00) ^b	0,450 ^d
Alat podwyższone	6 (35,29%)	4 (23,53%)	0,617
FEV1%	82,00 (70,00, 96,00) ^b	99,00 (87,00, 114,00) ^b	0,007 ^d
FEV1/FVC (%)	89,00 (77,00, 98,00) ^b	96,00 (93,00, 99,00) ^b	0,060
BMI (kg/m ²)	18,16 (17,41, 19,36) ^b	21,55 (19,43, 23,74) ^b	0,001 ^d
Niedożywienie (BMI<18,5 kg/m ²)	9 (52,94%)	1 (5,88%)	0,013

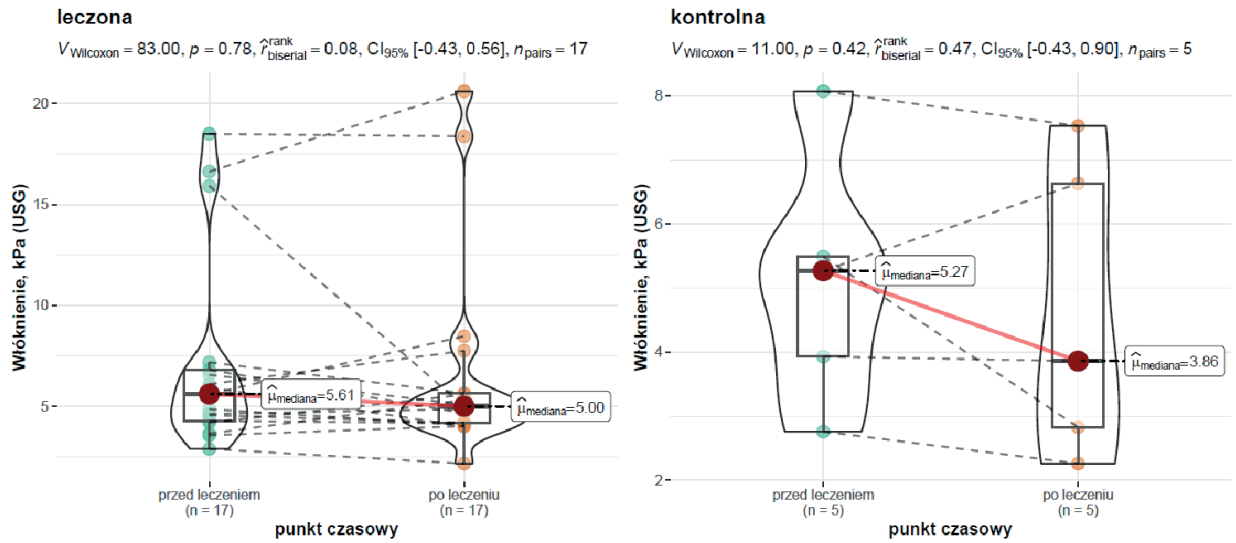
^a n (%)

^b Mediana (IQR)

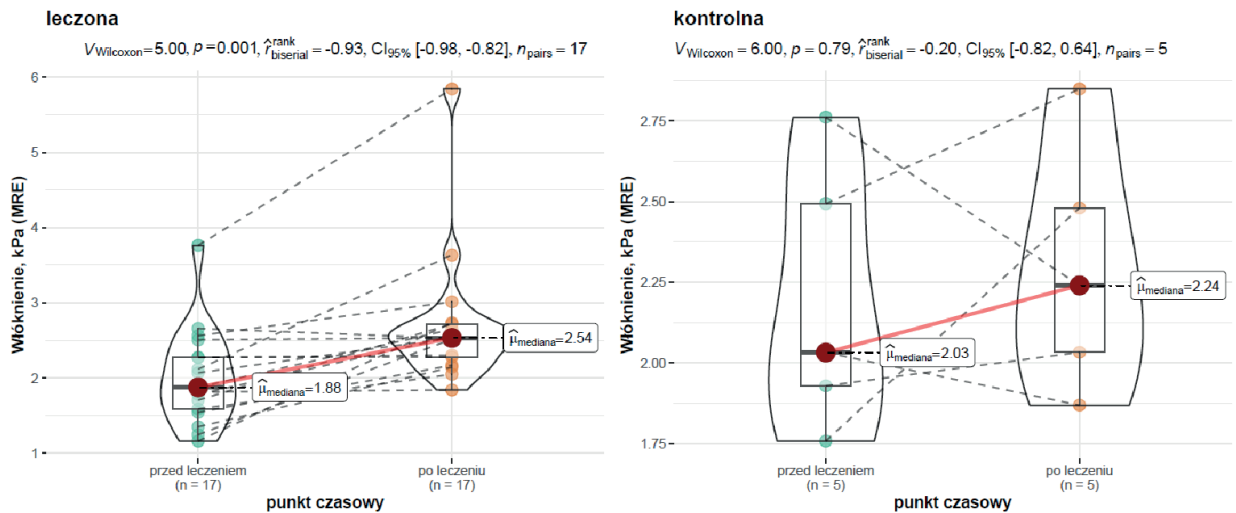
^c Test McNemara

^d Test znaków rang Wilcoxon

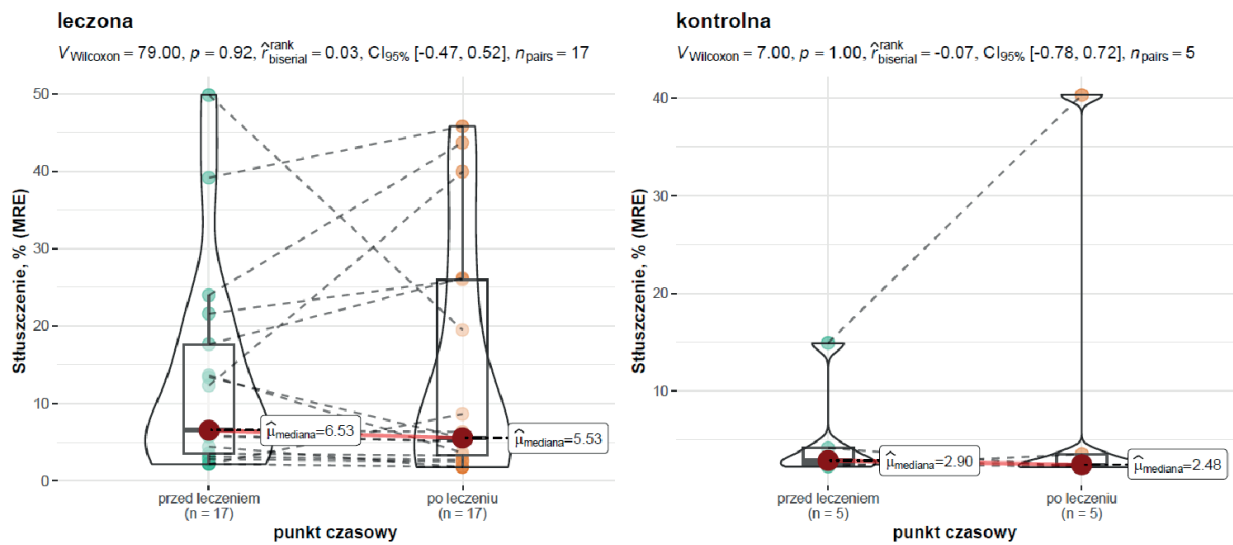
Wykresy 5.9-5.13 są graficzną prezentacją zmian ocenianych parametrów (sztywności wątroby w badaniu SWE, w badaniu MRE, stłuszczenia wątroby w badaniu MR „IDEAL-IQ”, FEV1% w spirometrii oraz wskaźnika BMI) w grupie pacjentów z CF objętych kontrolnym badaniem MRE z podziałem na grupę leczoną modulatorami CFTR i grupę kontrolną.



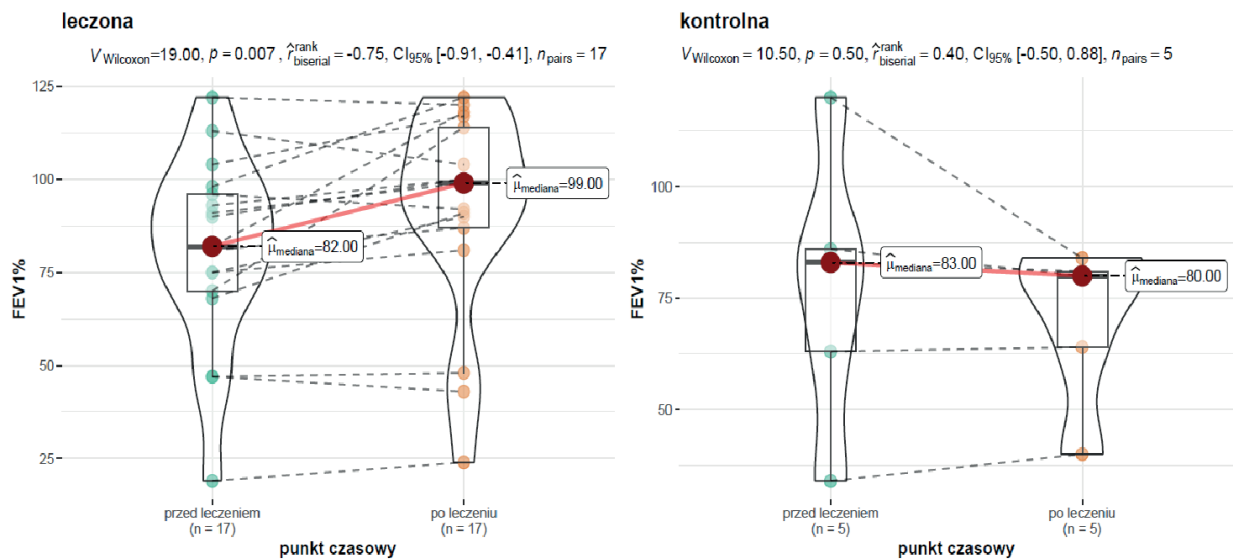
Wykres 5.9 Porównanie zmian sztywności wątroby w czasie u pacjentów z CF w grupie leczonej (n=17) i kontrolnej (n=5) z wykorzystaniem metody SWE



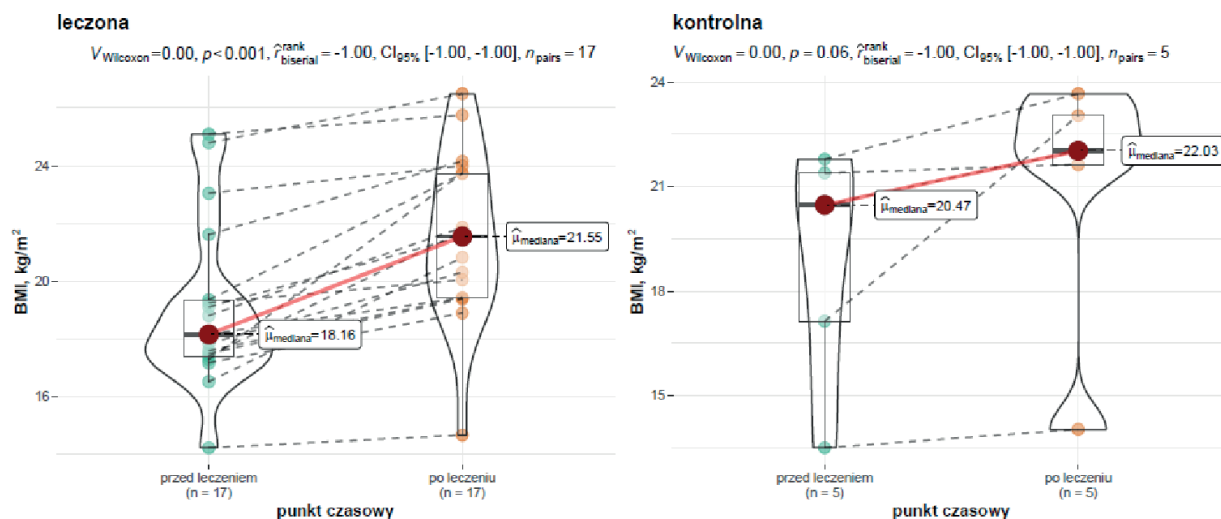
Wykres 5.10 Porównanie zmian sztywności wątroby w czasie u pacjentów z CF w grupie leczonej (n=17) i kontrolnej (n=5) z wykorzystaniem metody MRE



Wykres 5.11 Porównanie zmiany stopnia śluzzenia wątroby (%) w czasie u pacjentów z CF w grupie leczonej (n=17) i kontrolnej (n=5) z wykorzystaniem metody MRE „IDEAL-IQ”



Wykres 5.12 Porównanie zmiany współczynnika FEV1% w czasie u pacjentów z CF w grupie leczonej (n=17) i kontrolnej (n=5)



Wykres 5.13 Porównanie zmiany BMI w czasie u pacjentów z CF w grupie leczonej (n=17) i kontrolnej (n=5)

Analiza zmian parametrów klinicznych w grupie kontrolnej nie objętej leczeniem nie wykazała istotnych statystycznie różnic w ocenianych wskaźnikach na przestrzeni czasu. Wskaźniki czynności płuc, takie jak FEV1% i FEV1/FVC%, nie uległy istotnej zmianie po okresie kontrolnym (odpowiednio: $p = 0,500$ oraz $p = 0,130$). W grupie kontrolnej nie zaobserwowano znaczących różnic w wartości BMI ($p = 0,060$), choć mediany wskazywały na niewielki wzrost wartości wskaźnika masy ciała. Odsetek pacjentów z niedożywieniem zmniejszył się z 40% do 20%, jednak zmiana ta nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej ($p = 1,000$).

5.3.3 Ocena wpływu czasu od rozpoczęcia leczenia do kontrolnego badania MRE na zmiany w poziomie sztywności i stłuszczenia wątroby u pacjentów z CF objętych leczeniem modulatorami CFTR

Czas od rozpoczęcia leczenia do kontrolnego badania MRE w grupie pacjentów z CF objętych leczeniem modulatorami CFTR wynosił Mdn = 23,00 miesiące (IQR 22,00–25,00 miesięcy) i nie był analizowany w grupie kontrolnej.

Efekty wpływu czasu od włączenia leczenia do kontroli MRE dla parametrów sztywności oraz stłuszczenia przedstawiono odpowiednio w tabelach 5.18 i 5.19. Brak istotnych statystycznie zależności wskazuje, że analizowane czynniki, w tym czas od rozpoczęcia leczenia do kontrolnego badania MRE, nie miały istotnego wpływu na zmiany poziomu sztywności i stłuszczenia wątroby.

Tabela 5.18 Współczynniki analizy regresji dla zmiany poziomu sztywności wątroby między badaniami MRE, $n_{\text{obs}}=17$.

Zmienne objaśniające	Zmiana poziomu sztywności pomiędzy badaniami MRE, kPa		
	β	95% CI	p
(Stała)	-1,11	-3,29 – 1,08	0,296
płeć [mężczyzna]	0,25	-0,47 – 0,97	0,471
czas od włączenia leczenia do MRE (kontrola)	0,07	-0,02 – 0,16	0,102

Tabela 5.19 Współczynniki analizy regresji dla zmiany poziomu stłuszczenia wątroby między badaniami MR „IDEAL-IQ”, $n_{\text{obs}}=17$.

Zmienne objaśniające	Zmiana poziomu stłuszczenia pomiędzy badaniami MR „IDEAL-IQ”, %		
	β	95% CI	p
(Stała)	-15,05	-49,36 – 19,27	0,363
płeć [mężczyzna]	7,34	-3,95 – 18,64	0,185
czas od włączenia leczenia do MR „IDEAL-IQ” (kontrola)	0,55	-0,80 – 1,90	0,398

5.3.4 Analiza wpływu odstępu czasowego między badaniami MRE1 i MRE2 na zmiany w poziomie sztywności i stłuszczenia wątroby u pacjentów z CF objętych leczeniem modulatorami CFTR

Odstęp czasowy pomiędzy badaniami MRE1 a MRE2 wynosił $Mdn = 37,00$ miesięcy (IQR 32,00–42,00 miesięcy) w grupie pacjentów z CF objętych leczeniem oraz w grupie kontrolnej nie objętej leczeniem $Mdn = 33,00$ miesiące (IQR 33,00–42,00 miesięcy). Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami ($p = 1,000$).

Wpływ odstępu czasowego pomiędzy badaniami MRE1 i MRE2 na zmiany parametrów sztywności i stłuszczenia ocenianych w badaniu MR przedstawiono odpowiednio w Tabeli 5.20 i 5.21.

Tabela 5.20 Współczynniki analizy regresji dla zmiany poziomu sztywności między badaniami MRE, $n_{\text{obs}}=22$.

Zmienne objaśniające	Zmiana poziomu sztywności pomiędzy badaniami MRE, kPa		
	β	95% CI	p
(Stała)	1,68	0,10 – 3,26	0,038
płeć [mężczyzna]	0,08	-0,49 – 0,65	0,767
odstęp czasowy pomiędzy MRE1 i MRE2	-0,03	-0,08 – 0,01	0,117

W modelu analizy regresji odstęp czasowy między badaniami MRE1 i MRE2 nie był istotnym predyktorem zmiany poziomu sztywności wątroby ($\beta = -0,03$; 95% CI: - 0,08 – 0,01; $p = 0,117$). Wartość współczynnika sugeruje niewielką tendencję spadkową, jednak efekt ten nie osiągnął istotności statystycznej. Podobnie, płeć pacjenta nie miała znaczącego wpływu na zmianę sztywności ($\beta = 0,08$; $p = 0,767$).

Tabela 5.21 Współczynniki analizy regresji dla zmiany poziomu stłuszczenia między badaniami MR „IDEAL-IQ”, $n_{\text{obs}}=22$.

Zmienne objaśniające	Zmiana poziomu stłuszczenia pomiędzy badaniami MR „IDEAL-IQ”, %		
	β	95% CI	p
(Stała)	-8,38	-27,99 – 11,23	0,382
płeć [mężczyzna]	3,24	-3,82 – 10,31	0,348
czas od włączenia leczenia do MR „IDEAL-IQ” (kontrola)	0,24	-0,29 – 0,76	0,355

W przypadku poziomu stłuszczenia wątroby wyrażonego % w badaniu MR „IDEAL-IQ” analiza regresji również nie wykazała istotnych zależności. Zarówno czas od włączenia leczenia do badania MRE ($\beta = 0,24$, $p = 0,355$), jak i płeć pacjenta ($\beta = 3,24$, $p = 0,348$) nie miały istotnego wpływu na zmianę tego parametru.

6. Dyskusja i omówienie wyników

Zaburzenia czynności wątroby są częstym problemem u pacjentów z CF. Zaczynają się w dzieciństwie i wczesnej adolescencji, konsekwentnie prowadzą do włóknienia i marskości wątroby. Bardzo często wczesne zmiany są trudne do wykrycia, ponieważ nie powodują nieprawidłowości klinicznych ani podwyższonych wartości parametrów laboratoryjnych [24]. Wprowadzone od kilku lat leczenie modulatorami CFTR znacznie zmieniło komfort życia pacjentów z CF, poprawiając ich wydolność oddechową oraz stopień odżywienia. Mało jest jednak badań, zwłaszcza z wykorzystaniem diagnostyki obrazowej, które wykazują wpływ leczenia na funkcję wątroby. Dlatego też stale poszukuje się nieinwazyjnych metod diagnostycznych, które ułatwią rozpoznanie zaburzeń czynności wątroby na wcześniejszym etapie. Elastografia wątroby stała się dodatkowym badaniem wykorzystywanym do wykrywania wczesnych stadiów włóknienia wątroby i może mieć znaczenie w długoterminowej obserwacji [43].

W ostatnich latach techniki elastografii ultradźwiękowej zyskały na popularności, jako prosta metoda do oceny wątroby także u pacjentów z CF [117]. Badania pokazały, że TE i SWE są wiarygodnymi metodami oceny włóknienia wątroby u dzieci z CF. Zarówno technikę TE jak i SWE można wykorzystać do monitorowania pacjentów z CF, w zależności od dostępności w/w metod w ośrodkach specjalistycznych [91]. Tasco i wsp. [118] na podstawie wstępnych wyników wykazali, że pomiar sztywności w celu oceny tkanki wątroby metodą pSWE i 2D-SWE może być stosowany do wczesnego wykrywania włóknienia wątroby. pSWE i 2D-SWE to nieinwazyjne, łatwo dostępne, niezawodne i powtarzalne testy, które można stosować do badań przesiewowych chorób wątroby i oceny nasilenia włóknienia u dzieci z CF, ograniczając stosowanie biopsji wątroby.

Wczesne zmiany mięsiste wątroby, które mogą nie zostać wykryte za pomocą konwencjonalnej ultrasonografii, można wykazać za pomocą SWE, która staje się obiecującą, prostą i nieinwazyjną metodą obiektywnego monitorowania pacjentów wymagających dożywotniej obserwacji poprzez dostarczanie danych liczbowych dotyczących sztywności tkanek [119]. Elastografia wydaje się być zatem nieinwazyjnym badaniem, przydatnym w codziennej pracy klinicznej w wykrywaniu wczesnych zmian w wątrobie i monitorowaniu ich postępu także u pacjentów pediatrycznych ze zdiagnozowaną CF [120].

Galina i wsp. [81] wykazali, że SWE jest wiarygodną metodą oceny włóknienia wątroby u dzieci z przewlekłymi chorobami wątroby. W grupie badanej zaobserwowano istotne różnice w wynikach SWE pomiędzy grupami F0–F4 w odniesieniu do skali METAVIR. Ponadto w grupie pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby wynik SWE był jedynym czynnikiem silnie korelującym ze stopniem zwłóknienia wątroby ocenianym w skali METAVIR.

Skuteczność MRE w ocenie zwłóknienia wątroby została potwierdzona w kilkudziesięciu opublikowanych do tej pory badaniach naukowych i została oceniona w kilku metaanalizach. Ustalono, że spośród dostępnych testów nieinwazyjnych (laboratoryjnych lub obrazowych) MRE ma najwyższą skuteczność diagnostyczną w wykrywaniu i określaniu stopnia zaawansowania zwłóknienia wątroby. Rola MRE w opiece klinicznej nad pacjentami z przewlekłą chorobą wątroby znajduje coraz większe odzwierciedlenie w wytycznych klinicznych opracowywanych przez organizacje i towarzystwa naukowe. Ostatnie publikacje wskazują, że pomiary wyjściowej sztywności wątroby metodą MRE u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby pozwalają w dużym stopniu przewidzieć rozwój marskości wątroby [121].

Wiele badań zestawiało ze sobą badanie SWE i MRE, wykazując, że MRE jest dokładniejsze i bardziej czułe w ocenie zwłóknienia wątroby [106, 122]. Wykazano, że MRE może odróżnić wątrobę prawidłową od zwłóknieniowej z dokładnością 89%–99%, czułością 80%–98% i swoistością 90%–100% [123]. Niewiele jest jednak badań prezentujących zastosowanie MRE u pacjentów z CF [55, 66, 85, 103]

W prezentowanej rozprawie doktorskiej wykazano przydatność dwóch metod elastografii wątroby: SWE w oparciu o badanie ultrasonograficzne oraz MRE wykorzystujące obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego. Badaniem objęto grupę pacjentów z CF przed wprowadzeniem leczenia modulatorami CFTR oraz wykonano badania kontrolne po zastosowaniu terapii. W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono żadnej pracy, która zestawiałaby obie prezentowane metody po leczeniu przyczynowym.

W oparciu o pomiary sztywności w badaniu SWE oraz pomiary sztywności w MRE i stłuszczenia w badaniu MR „IDEAL-IQ” próbowano określić wpływ leczenia modulatorami CFTR na stopień stłuszczenia i włóknienia wątroby.

6.1 Analiza wyników SWE w grupie kontrolnej i badanej przed włączeniem leczenia modulatorami CFTR

Doniesienia ostatnich lat wykazały, że nie można uogólnić wartości granicznych sztywności w elastografii [124]. Trudność stanowiło także porównanie pomiarów elastografii ultradźwiękowej wykonanych na różnych aparatach ultrasonograficznych [5]. W najnowszych wytycznych z 2020 roku wykazano, że istotne jest przyporządkowanie pacjenta do danego przedziału wartości sztywności wątroby, a także to, że sam pacjent stanowi swoją własną kontrolę. Takie podejście wydaje się być bardziej praktyczne, wyniki elastografii prostsze do interpretacji, a co za tym idzie nie jest ważne na jakiego typu aparacie zostało wykonane badanie SWE [94]. To nowe podejście upraszcza interpretację wyników sztywności wątroby i ma większe znaczenie kliniczne. W prezentowanym badaniu naukowym wykorzystano „regułę czterech”, która uznaje wynik ≤ 5 kPa za prawidłowy. Ponadto, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi, wiek pacjentów pediatrycznych nie ma znaczenia, należy odnosić się do tych samych norm sztywności wątroby, co u pacjentów dorosłych [94].

W przedstawionym badaniu pomiary SWE w grupie zdrowych ochotników (grupa kontrolna) wykazały istotną redukcję mediany sztywności wątroby u pacjentów dorosłych >18 r.ż. (Mdn = 3,78 kPa; IQR: 3,39–4,55 kPa) w porównaniu do pacjentów młodych <18 r.ż. (Mdn = 4,66 kPa; IQR: 4,11–4,99 kPa), ($p = 0,019$), jednak w obu grupach sztywność wątroby pozostawała w zakresie normy [Tab. 5.4]. Pomiary SWE w grupie chorych z CF nie wykazały istotnej statystycznie różnicy między pacjentami <18 r.ż. (Mdn = 4,91 kPa; IQR: 4,63–5,66 kPa) i >18 r.ż. (Mdn = 5,42 kPa; IQR: 3,75–7,25 kPa), ($p = 0,885$).

Natomiast porównanie wyników SWE wątroby między pacjentami z CF a zdrowymi ochotnikami ujawnia różnice w zależności od obserwowanej grupy wiekowej (<18 r.ż. i >18 r.ż.) oraz zastosowanej modalności diagnostycznej. Analiza wyników pokazuje nieznacznie zwiększoną sztywność wątroby w badaniu SWE u pacjentów z CF <18 r.ż. w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną (Mdn = 4,91 kPa; IQR: 4,63–5,66 kPa w porównaniu z Mdn = 4,66 kPa; IQR: 4,11–4,99 kPa), chociaż obie grupy miały niskie mediany wartości SWE poniżej 5 kPa. Podobna sytuacja miała miejsce przy porównaniu mediany sztywności w grupie pacjentów dorosłych >18 r.ż. (z CF i w grupie kontrolnej), jednak tutaj różnica między grupami była bardziej zauważalna, przy czym mediana sztywności w grupie z CF osiągnęła: Mdn = 5,42 kPa; IQR: 3,75–7,25 kPa, a w grupie kontrolnej: Mdn = 3,78 kPa; IQR: 3,39–4,55 kPa [Tab. 5.4].

Mărginean i wsp. [125] wykazali brak istotnej statystycznie zależności między wiekiem a sztywnością w badaniu 2D-SWE. Badanie przeprowadzono na 206 zdrowych dzieciach w przedziale wiekowym 3-18 r.ż. Średnie wartości sztywności wątroby u wszystkich dzieci w badaniu 2D-SWE były niemal identyczne i wynosiły $3,72 \pm 0,48$ kPa dla 2D-SWE. Nie znaleziono istotnych różnic między grupami wiekowymi objętymi badaniem w zakresie wartości sztywności wątroby mierzonych metodą 2D-SWE ($p = 0,52$). Nie uzyskano istotnych różnic pomiędzy średnimi wartościami mediany (kPa) u kobiet i mężczyzn w żadnej z grup wiekowych.

W badaniu [126], które objęło wyłącznie zdrowe dzieci i nastolatków w wieku od 4 do 17 lat Mielle wykazał, że sztywność wątroby wzrasta w dzieciństwie i okresie dojrzewania. U 242 z 243 uzyskano wyniki prawidłowe w pomiarze SWE wykorzystując metodę 2D-SWE, pSWE i TE. Mediana ogólnej sztywności wątroby wynosiła Mdn = 3,3 kPa; IQR: 2,7–4,3 kPa dla 2D-SWE, dla pSWE odpowiednio Mdn = 4,1 kPa; IQR 3,6–4,7 kPa i dla TE Mdn = 4,1 kPa; IQR 3,5–4,6 kPa.

Pomiary przeprowadzone przez Menten'a [127] z wykorzystaniem TE u 59 dorosłych chorych z CF, 75 dzieci z CF i 31 dzieci z grupy kontrolnej wykazały brak związku między wiekiem a sztywnością wątroby zarówno w grupie kontrolnej, jak i u pacjentów z CF. Mediana sztywności u pacjentów z CF była istotnie wyższa u mężczyzn (Mdn = 4,7 kPa) niż u kobiet (Mdn = 3,9 kPa), ($p = 0,0013$).

Eiler i wsp. [128] zbadali 132 pacjentów w wieku od 0 do 17 lat, wykazali, że ani wiek ($p = 0,533$), ani głębokość pomiaru ($p = 0,066$) nie miały istotnego wpływu na wartości ARFI, podczas gdy stwierdzono istotny wpływ płci z niższymi wartościami ARFI u kobiet ($p = 0,025$), jednak nie było istotnej interakcji między grupami wiekowymi (przed lub po okresie dojrzewania) a płcią ($p = 0,276$).

Analiza przeprowadzonego przeze mnie badania wykazała prawidłową wartość sztywności wątroby <5 kPa u 49%, pacjentów z CF co pozwala z dużym prawdopodobieństwem wykluczyć zmiany zwłóknieniowe. Zwiększoną sztywność wątroby >9 kPa wykazano u 17% chorych. U wszystkich pacjentów z grupy kontrolnej sztywność wątroby pozostawała w granicach normy <5 kPa. Zestawienie pomiarów sztywności wątroby w badaniu SWE w oparciu o „regułę czterech” przedstawia Tabela 5.6. Oceny SWE wykazują znacznie wyższą medianę wyniku sztywności wątroby w kohorcie z CF (Mdn = 5,27 kPa; IQR: 4,26–6,81 kPa) w porównaniu z grupą kontrolną (Mdn = 4,14 kPa; IQR: 3,43–4,86 kPa),

($p < 0,001$). Częstość występowania sztywności wątroby >5 kPa w SWE jest wyraźnie wyższa w grupie z CF (41,46%) w porównaniu z grupą ochotników, w której nie stwierdzono przypadków podwyższonej sztywności >5 kPa (0%), co jest również wysoce istotną różnicą ($p < 0,001$). Wyniki te wskazują na wyraźny związek między CF, a zwiększonym włóknieniem wątroby definiowanym jako zwiększona sztywność wykrywana przez SWE. Częstość występowania włóknienia wykrywanego metodą SWE przy progach >7 kPa i >9 kPa wykazuje znaczną dysproporcję. W grupie z CF włóknienie przy >7 kPa występuje u 24,39% (10 z 41 pacjentów), a przy >9 kPa u 17,07% (7 z 41 pacjentów). W grupie kontrolnej nie stwierdzono występowania sztywności wątroby >5 kPa ($p < 0,001$) [Tab. 5.6].

Otrzymane wyniki oceny wątroby w SWE są spójne z opublikowanymi doniesieniami. Friedrich-Rust i wsp. [129] przeanalizowali wyniki elastografii i badań laboratoryjnych u 106 dorosłych i pediatrycznych pacjentów z CF i wykazali, że choroba wątroby występowała u 22,6% uczestników badania. Według ich analizy częstość występowania istotnego włóknienia wątroby ocenianego metodą TE wynosiła 17%, podczas gdy w badaniu ARFI w prawym płacie wątroby wynosiła 24%. W prezentowanej rozprawie doktorskiej sztywność wątroby >7 kPa w badaniu SWE stwierdzono u 24,39% pacjentów z CF, podczas gdy istotny poziom sztywności >9 kPa odnotowano u 17%.

6.2 Analiza wyników MRE w grupie kontrolnej i badanej przed włączeniem leczenia modulatorami CFTR

W ostatnich latach MRE stało się najdokładniejszą nieinwazyjną metodą obrazowania do wykrywania i ilościowego określania włóknienia wątroby [67, 116, 130-132]. Z MRE związane są obecnie największe nadzieje diagnostyczne. Aby prawidłowo zinterpretować wartości sztywności wątroby w MRE, ważne jest określenie zakresu odniesienia, biorąc pod uwagę potencjalne różnice populacyjne. Normalna, zdrowa wątroba jest miękka i ma średnią wartość sztywności 2,05–2,44 kPa [123]. Hoodeshenas i wsp. [123] wykazali, że próg sztywności wątroby dla wykrycia zwłóknienia wątroby wahał się od 2,4 do 2,93 kPa w kilku analizowanych badaniach. Różne wartości graniczne prawdopodobnie wynikały z różnic w badanych populacjach i uwzględnienia wielu przyczyn zwłóknieniowej choroby. Już w 2010 r. Asbach i wsp. [134] wykazali wysoką skuteczność MRE w różnicowaniu stopni włóknienia: F1 – 91%, F2 – 92%, F3 – 97 %, F4 – 99 %.

Badanie objęło 16 zdrowych ochotników i 72 pacjentów z włóknieniem wątroby potwierdzonym biopsją. Elastyczność wzrastała wraz ze stopniem włóknienia, ze średnimi wartościami następująco: dla ochotników - 2,25 kPa \pm 0,43 (odchylenie standardowe); stopień F1 - 2,61 kPa \pm 0,43; stopień F2 - 3,00 kPa \pm 0,63; stopień F3 - 3,86 kPa \pm 0,61 i stopień F4 - 5,86 kPa \pm 1,22. Wartości odcięcia były następujące: stopień F1 lub wyższy: 2,84 kPa; stopień F2 lub wyższy: 3,18 kPa; stopień F3 lub wyższy: 3,32 kPa; i równoważne stopniowi F4: 4,21 kPa.

W 2014 r. Vantkatesh i wsp. [116] przebadali 41 zdrowych Azjatów, aby określić prawidłowe wartości sztywności wątroby oceniane za pomocą MRE. Średnia \pm odchylenie standardowe (SD) sztywności wątroby u zdrowych osób pochodzenia azjatyckiego wynosiła 2,09 \pm 0,22 kPa; 95% CI: 2,04-2,15 kPa; zakres 1,68-2,48 kPa. Średnia sztywność wątroby nie korelowała istotnie z wiekiem, płcią, BMI ani zawartością tłuszczu w wątrobie.

Badanie opublikowane w 2019 r. przez M. Obrzut [114] objęło 102 młodych zdrowych dorosłych (średni wiek 21,6 lat; zakres 20–28 lat). Celem było wykreślenie prawidłowych wartości sztywności wątroby u zdrowych ochotników. Średnia sztywność wątroby dla całej grupy ochotników wyniosła 2,14 kPa (zakres 1,37–2,66 kPa). Sztywność wątroby w zdrowej kohorcie dorosłych nie przekraczała 2,7 kPa, nie była zależna od płci, BMI ani stopnia stłuszczenia. Prawidłowe wartości enzymów wątrobowych były częścią kryteriów włączenia, co znacząco przyczyniło się do wiarygodności wyników.

W 2017 r. Serai i wsp. [135] opublikowali wyniki badania związanego z MRE i obejmującego grupę dziecięcą. Średni wiek pacjentów wynosił 14,7 lat \pm 5,2 (zakres wieku 0,7–20,5 lat). Średnia sztywność wątroby wynosiła 2,92 kPa \pm 1,29 mierzona podczas elastografii GRE MR i 2,76 kPa \pm 1,39 podczas elastografii EPI MR (n = 290; p = 0,15).

W 2017 r. Schwimmer i wsp. [65] przedstawili wyniki wieloośrodkowego badania obejmującego grupę pediatryczną. Przebadano 90 dzieci od 8–18 rż, średnia 13,1 \pm 2,4 lat. Celem tego badania było określenie dokładności MRE w wykrywaniu włóknienia i zaawansowanego włóknienia u dzieci z NAFLD. Mediana sztywności wątroby wyniosła 2,35 kPa. Do badania włączono tylko te dzieci, u których wykonano MRE w ciągu sześciu miesięcy od biopsji wątroby.

Swoją analizę oparłam na wartościach odcięcia wyznaczonych przez Huwarta i wsp. [67, 102]. Badanie to objęło 141 pacjentów, a wyniki MRE zestawiono z wynikami biopsji (skala METAVIR) i pomiarami APRI, które były technicznie skuteczne u 96 pacjentów.

Na podstawie analizy wykreślono charakterystyczne wartości odcięcia elastyczności MRE: 2,4 kPa dla $F \geq 1$; 2,5 kPa dla $F \geq 2$; 3,1 kPa dla $F \geq 3$ i 4,1 kPa dla $F = 4$ [67]. MRE przewyższyło czułość APRI dla $>F2$ powyżej 2,5 kPa, a także przewyższyło czułość testów biochemicznych [102]. Podobnie Oztruk i wsp. [62] przedstawili przedziały sztywności wątroby z progiem odcięcia 2,5 kPa dla prawidłowej wątroby oraz odpowiednio zakres 2,5-3 kPa dla wątroby prawidłowej lub ze stanem zapalnym, 3,0-3,5 kPa dla włóknienia 1-2 stopnia, 3,5-4 kPa dla włóknienia 2-3 stopnia, 4-5 kPa dla włóknienia 4-5 stopnia i >5 kPa dla włóknienia lub marskości wątroby w stadium 4.

Analiza wyników sztywności wątroby w MRE w prezentowanej przeze mnie pracy ujawnia różnice między grupą <18 r.ż. a dorosłymi >18 r.ż. [Tab.5.4]. W grupie kontrolnej pomiary sztywności wątroby metodą MRE nie wykazały istotnej różnicy między ochotnikami <18 r.ż. (Mdn = 2,09 kPa; IQR: 1,88–2,40 kPa) a ochotnikami >18 r.ż. (Mdn = 1,99 kPa; IQR: 1,68–2,36 kPa), ($p = 0,404$), podobnie jak częstość występowania włóknienia na poziomie lub powyżej progu 2,5 kPa (18,75% u młodych ochotników <18 r.ż. w porównaniu z 7,41% u dorosłych >18 r.ż.; $p = 0,344$). Wskazuje to na brak zmienności związanej z wiekiem w zakresie włóknienia wątroby w populacji kontrolnej, gdy oceniano ją metodą MRE.

Uwzględniając podział ze względu wiek pacjentów w grupie z CF w badaniu MRE wykazano istotnie podwyższony pomiar sztywności wątroby u młodych pacjentów do 18 r.ż. (Mdn = 2,27 kPa; IQR: 1,93–2,51 kPa) w porównaniu z grupą dorosłych z CF >18 r.ż. (Mdn = 1,74 kPa; IQR: 1,56–2,06 kPa), przy czym różnica osiągnęła istotność statystyczną ($p = 0,017$). Natomiast częstość występowania włóknienia wątroby zdefiniowanego jako wartości MRE $\geq 2,5$ kPa była wyższa u młodych pacjentów do 18 r.ż. (33,33%) w porównaniu z dorosłymi >18 r.ż. (16,67%) pacjentami w kohorcie z CF, jednak nie osiągnęła istotności statystycznej ($p = 0,367$) [Tab. 5.4], co wskazuje, że chociaż mediana sztywności wątroby jest wyższa u młodszych pacjentów, odsetek osób, u których wystąpił próg włóknienia, nie zmienia się istotnie wraz z wiekiem.

Doniesienia wykorzystujące MRE w diagnostyce potwierdzają zwiększoną sztywność wątroby u pacjentów z CF [66, 85, 98]. W prezentowanej rozprawie doktorskiej u pacjentów dorosłych >18 r.ż. różnica między grupą badaną a grupą kontrolną nie była statystycznie istotna (grupa badana: Mdn = 1,92 kPa; IQR: 1,70–2,38 kPa; kontrola: Mdn = 2,04 kPa; IQR: 1,73–2,38 kPa), ($p = 0,764$) [Tab. 5.6]. Częstość występowania włóknienia w oparciu o wartości MRE $\geq 2,5$ kPa choć wyższa w grupie z CF nie różni się istotnie między grupami (22,22% w przypadku CF w porównaniu z 11,63% w grupie kontrolnej; $p = 0,315$) [Tab. 5.6].

Spośród ocenianych parametrów wiek w latach i przynależność do młodej grupy wiekowej <18 r.ż. wyłaniają się jako istotne predyktory częstości występowania włóknienia wątroby [Tab.5.7]. Co znamienne, wiek wykazuje statystycznie istotną odwrotną zależność z prawdopodobieństwem wystąpienia włóknienia wątroby (OR = 0,83; 95% CI: 0,68 – 0,95; p = 0,023). Taka odwrotna zależność może wskazywać, że młodsi pacjenci z CF mają zwiększone ryzyko wystąpienia włóknienia wątroby.

Ponadto, zakwalifikowanie do młodej grupy wiekowej wiąże się ze znacznie zwiększonym prawdopodobieństwem wystąpienia włóknienia wątroby (OR = 7,00; 95% CI: 1,25 – 57,94; p = 0,039). To istotne pozytywne powiązanie podkreśla podatność młodych pacjentów z CF na wystąpienie włóknienia wątroby. Podwyższony współczynnik ryzyka wskazuje, że u młodych pacjentów prawdopodobieństwo wystąpienia objawów włóknienia wątroby jest siedmiokrotnie wyższe [Tab.5.7]. Wartości R^2 tjur, reprezentujące odsetek wariancji wyjaśniony przez każdy model, wskazują na ogólnie niską moc wyjaśniającą w odniesieniu do ocenianych parametrów, przy czym modele wieku i grupy wiekowej wykazują skromne powiązania (R^2 tjur = odpowiednio 0,263 i 0,176). Sugeruje to, że chociaż czynniki związane z wiekiem mają istotne znaczenie, prawdopodobnie występują również inne niezmierzone zmienne przyczyniające się do ryzyka wystąpienia włóknienia wątroby u pacjentów z CF.

Moja obserwacja może potwierdzać dotychczasowe analizy, w których największy wzrost sztywności wątroby, a co za tym idzie włóknienia, obserwuje się u młodych pacjentów z CF, przed okresem dojrzewania. Prospektywne badanie [31], w którym pięcioletnia obserwacja objęła 36 pacjentów pediatrycznych i 16 dorosłych, a do oceny wątroby wykorzystano elastografię przejściową TE wykazało, że nie zaobserwowano wzrostu sztywności wątroby u osób dorosłych, co potwierdza hipotezę o stabilnym przebiegu CFLD u większości dorosłych pacjentów z CF po przejściu przez okres dojrzewania. Podobnie Karlas i wsp. [136] wykazali, że pacjenci pediatryczni mogą być najbardziej interesującą grupą, ponieważ są bardziej narażeni na rozwój CFLD niż dorośli pacjenci z CF. Ich wyniki podkreślają hipotezę stabilnego przebiegu CFLD u większości dorosłych pacjentów z CF po przejściu przez okres dojrzewania. Badacze ci zalecają, aby przeprowadzać badania prospektywne wykorzystujące metody diagnostyczne oparte na elastografii, ale z dłuższymi okresami obserwacji.

Wiele badań oceniało możliwy wpływ włóknienia, stanu zapalnego i stłuszczenia na sztywność wątroby, ale włóknienie było jedynym czynnikiem istotnie wpływającym na elastyczność w MRE ($p < 0,001$), nie stwierdzono innych istotnych interakcji [67].

W niektórych analizach bardziej intensywny rozwój uszkodzenia wątroby i włóknienia był związany z wieloma czynnikami, w tym z homozygotą F508del i historią niedrożności smółkowej w okresie noworodkowym [30]. W jednym z analizowanych badań wykazano korelację stopnia stłuszczenia ze zwłóknieniem wątroby [5]. Inne badania pokazują brak takiej zależności. W prezentowanym badaniu w Tabeli 5.7 wykazano, że wzrost sztywności wątroby w MRE nie zależał od historii niedrożności smółkowej w okresie noworodkowym, nie potwierdzono wpływu takich czynników jak płeć, rodzaj mutacji, podwyższone wartości badań laboratoryjnych, poziom stłuszczenia (MR „IDEAL-IQ”), BMI na częstość zwłóknienia wątroby, co jest zgodne z innymi dotychczasowymi doniesieniami [100, 102, 114, 132, 135, 137, 138], a jednocześnie sprzeczne z niektórymi wcześniejszymi raportami [60, 61, 120]

6.3 Stłuszczenie wątroby w badaniu MR „IDEAL-IQ” przed włączeniem leczenia modulatorami CFTR

Dodatkową zaletą badania MR „IDEAL-IQ” jest możliwość dokładniejszego pomiaru tłuszczu wątrobowego, co pozwala również na nieinwazyjną kwantyfikację wyników stłuszczenia [139]. W grupie z CF młodzi pacjenci < 18 r.ż. wykazują wyraźnie wyższy medianowy odsetek stłuszczenia wątroby, określony na podstawie MR „IDEAL-IQ”, z medianą wartości $Mdn = 14,90\%$ (IQR: 12,30–24,10%), w porównaniu z dorosłymi pacjentami > 18 r.ż., którzy wykazują znacznie niższą medianę stłuszczenia wynoszącą $Mdn = 4,75\%$ (IQR: 2,65–7,33%). Ta różnica osiąga istotność statystyczną ($p = 0,048$). Częstość występowania istotnego stłuszczenia wątroby, zdefiniowanego jako $\geq 6,5\%$, jest znacznie wyższa u młodych pacjentów z CF < 18 r.ż. (77,78%) w porównaniu z dorosłymi > 18 r.ż. (33,33%), ($p = 0,046$) [Tab. 5.5]. Wyższy medianowy odsetek stłuszczenia wątroby można zaobserwować w całej badanej grupie z CF ($Mdn = 5,90\%$; IQR: 3,00–16,25%) w porównaniu z grupą kontrolną ($Mdn = 2,58\%$; IQR: 1,80–3,20%), ($p < 0,001$). [Tab.5.6]. Wysoka częstość występowania stłuszczenia u młodszych pacjentów z CF podkreśla potencjał wczesnych powikłań wątrobowych w tej populacji, co wymaga czujnego monitorowania i wczesnych strategii interwencji w celu złagodzenia długoterminowego uszkodzenia wątroby.

W kohorcie kontrolnej dorośli >18 r.ż. wykazują wyższy medianowy odsetek stłuszczenia wątroby (Mdn = 3,00%; IQR: 2,09–3,39%) w porównaniu do grupy <18 r.ż. (Mdn = 2,04%; IQR: 1,54–2,64%), przy czym różnica ta jest statystycznie istotna ($p = 0,017$). Sugeruje to, że u badanych bez rozpoznania CF stłuszczenie wątroby może postępować lub stawać się bardziej powszechne wraz z wiekiem, co jest zgodne z ogólnymi trendami populacyjnymi, w których czynniki metaboliczne przyczyniające się do stłuszczenia, stają się bardziej widoczne w wieku dorosłym.

Rozbieżne trendy związane z wiekiem w stłuszczeniu wątroby między grupą z CF a grupą kontrolną podkreślają interakcję między podstawowymi przewlekłymi schorzeniami a zdrowiem wątroby w całym okresie życia. U pacjentów z CF <18 r.ż. podwyższone wskaźniki stłuszczenia mogą być przypisane czynnikom specyficznym dla choroby, w tym przewlekłemu zapaleniu, niedożywieniu lub hepatotoksycznym skutkom leków powszechnie stosowanych w leczeniu CF. Z drugiej strony wzrost częstości występowania stłuszczenia wśród osób dorosłych >18 r.ż. z grupy kontrolnej może odzwierciedlać szersze czynniki ryzyka związane z metabolizmem i stylem życia, nieodłącznie związane z populacją ogólną [66]. Częstość występowania istotnego stłuszczenia wątroby, zdefiniowanego jako $\geq 6,5\%$ jest wyraźnie wyższa u pacjentów z CF (48,15%) w porównaniu do grupy kontrolnej (0,00%), ($p < 0,001$) [Tab. 5.6].

Powyższe wyniki są zgodne z dotychczasowymi doniesieniami, w których stłuszczenie wątroby, jest zaburzeniem często obserwowanym w grupie pacjentów z CF– nawet do 70% przypadków w badaniach histologicznych [24, 31, 140]. Istnieje wiele wyjaśnień fizjopatologicznych tego zaburzenia, w tym żywieniowe (niedobór niezbędnych kwasów tłuszczowych, nieprawidłowości metabolizmu fosfolipidów, niedożywienie lub otyłość), niewydolność trzustki, niedobór choliny, cukrzyca i długotrwała antybiotykoterapia [141]. Chociaż niedożywienie od dawna jest przedmiotem analiz, nie może to być jedyne wyjaśnienie, ponieważ u pacjentów z dobrym stanem odżywienia także obserwuje się cechy stłuszczenia wątroby [142]. Z drugiej strony rosnąca częstość występowania nadwagi i otyłości wśród pacjentów z CF budzi obawy ze względu na związek tej jednostki chorobowej ze stłuszczeniową chorobą wątroby związaną z dysfunkcją metaboliczną [43]. Jednocześnie znaczne obciążenie stłuszczeniem zidentyfikowane przez MR „IDEAL-IQ” sugeruje włączenie ilościowych metod oceny stłuszczenia opartych na MR w celu lepszego monitorowania wątroby.

6.4 Wartości pomiarów sztywności i stłuszczenia wątroby u pacjentów z CF w zależności od wyjściowego obrazu wątroby w rutynowo wykonanym badaniu USG jamy brzusznej

Wykresy 5.4, 5.5 i 5.6 pokazują wartość podstawowego rutynowego badania USG jamy brzusznej oraz wyniki pomiarów sztywności (w badaniu SWE i MRE) i stłuszczenia (MR „IDEAL-IQ”) w trzech grupach pacjentów z CF podzielonych w zależności od wyjściowego obrazu wątroby (z ultrasonograficznie prawidłową wątrobą, z cechami stłuszczenia wątroby i ultrasonograficznymi cechami włóknienia). U pacjentów z ultrasonograficznymi cechami włóknienia widoczny jest wzrost sztywności wątroby w badaniu SWE (grupa z prawidłowym obrazem wątroby Mdn = 4,86 kPa, grupa z cechami włóknienia Mdn = 6,56 kPa) oraz nieznaczny w badaniu MRE (grupa z prawidłowym obrazem wątroby Mdn = 1,86 kPa, grupa z cechami włóknienia Mdn = 2,12 kPa), jednak nie uzyskano istotności statystycznej. Największą wartość badania USG wykazano w weryfikacji stłuszczenia zaobserwowanego w podstawowym USG, a weryfikowanego w badaniu MR „IDEAL-IQ”: grupa z prawidłowym obrazem wątroby – Mdn = 3%, grupa z ultrasonograficznymi cechami włóknienia Mdn = 12,30 % (p = 0,01), a grupa z cechami stłuszczenia – Mdn = 14,25 % (p = 0,049). Jednak zarówno grupa z ultrasonograficznymi cechami stłuszczenia jak i włóknienia wykazała istotną statystycznie różnicę w pomiarze frakcji tłuszczowej w zestawieniu z grupą z prawidłowym obrazem, co wskazuje na to, że podstawowe badanie USG nie może jednoznacznie rozróżnić cech włóknienia i stłuszczenia.

Podobną analizę przeprowadził Towbin i wsp. [143], który oceniał wyniki MRE u pacjentów z CF wyjściowo badanych w USG. Wątroba z ultrasonograficznymi cechami przebudowy guzkowej miała istotnie większą sztywność w MRE (p < 0,01) w porównaniu z wątrobą prawidłową lub jednorodnie hiperechogeniczną. Uczestnicy z jednorodną hiperechogeniczną wątrobą mieli wyższą frakcję tłuszczu (p < 0,005) niż pozostali, co potwierdzało rozpoznanie stłuszczenia.

6.5 Ocena diagnostyczna SWE w przewidywaniu włóknienia wątroby w oparciu o MRE

Prezentowane badanie pokazuje, że SWE w połączeniu z dodatkową metodą oceny, taką jak MRE, zwiększa szanse wykrycia nieprawidłowości w wątrobie i pozwala jeszcze skuteczniej wykluczyć CFLD [Tab.5.8]. W grupie pacjentów z mukowiscydozą najlepsze wyniki wydajnościowe uzyskano dla progu MRE $>2,7$ kPa z punktem odcięcia SWE 11,06 kPa. Czułość wyniosła 0,67, swoistość 0,92, a suma czułości i swoistości 1,58, przy najwyższym AUC 0,86, co wskazuje na bardzo dobrą zdolność dyskryminacyjną SWE w identyfikacji włóknienia na tym progu. Dokładność SWE w wykrywaniu włóknienia wątroby dla MRE $>2,7$ kPa wyniosła 0,89, wynik ten wskazuje, że SWE było w stanie prawidłowo sklasyfikować włóknienie w zdecydowanej większości przypadków, co odzwierciedla jego potencjalną użyteczność jako narzędzia diagnostycznego. Dla progu MRE $>1,9$ kPa punkt odcięcia 4,86 kPa daje czułość 0,79, swoistość 0,77 i AUC 0,76, co jest również dobrym wynikiem, ale mniej efektywnym i może być przydatne w badaniach przesiewowych.

W opublikowanym badaniu [144] obejmującym 888 pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby, w którym wykorzystano w diagnostyce badanie SWE i MRE jako standard odniesienia, czułość i swoistość badania SWE dla włóknienia \geq F1 (próg 6,3 kPa) wynosiły 63,8% i 91,5%, co wskazuje podobnie jak w mojej analizie na wysoką swoistość metody SWE. Z kolei Leon i wsp. [145] wykazali wyższe wartości czułości SWE, gdy jako punkt odcięcia zastosowano wartość 11,5 kPa – SWE wykazało czułość 81,5% i swoistość 72,9%.

Wiele danych podkreśla jak ważne jest, aby zrozumieć, że metody elastografii USG i MR mierzą różne parametry mechaniczne tkanek związane z ich sztywnością. MRE mierzy moduł ścinania (μ), podczas gdy techniki oparte na ultradźwiękach mierzą moduł Younga (E). Pomiar sztywności wątroby uzyskany z MRE i technik opartych na ultradźwiękach nie jest bezpośrednio porównywalny, ponieważ MRE jest wykonywany przy częstotliwości 60 Hz, a techniki ultradźwiękowe zazwyczaj wykorzystują fale ścinania o wyższej częstotliwości. W celu ułatwienia sensownego porównania zaleca się stosowanie tej samej techniki diagnostycznej podczas dłuższej obserwacji [62].

6.6 Analiza wyników SWE i MRE po włączeniu leczenia modulatorami CFTR

Wprowadzenie modulatorów CFTR zrewolucjonizowało leczenie CF. Wykazano spektakularny wpływ na wyniki płucne i żywieniowe u osób z CF, oceniając poprawę wydolności oddechowej i wzrost BMI.

W badaniu randomizowanym [49], które objęło łącznie 1108 pacjentów z CF wykazano poprawę wartości FEV1% po leczeniu modulatorami ($p < 0,001$). Podobnie w badaniach przeprowadzonych w USA [146] udowodniono korzystny wpływ modulatorów CFTR na zachowaną funkcję płuc (FEV1%), lepszy stan odżywienia, zmniejszenie częstości zaostrzeń i hospitalizacji, w porównaniu z okresem przed leczeniem i pacjentami z grupy kontrolnej. Pacjentów monitorowano przez 5 lat, zaobserwowano również korzystne trendy w częstości występowania cukrzycy i zmniejszeniu infekcji *Pseudomonas aer.* Wyniki z mniejszego rejestru w Wielkiej Brytanii były kierunkowo podobne i spójne z wynikami w USA.

Badanie fazy III przeprowadzone przez Ramsey i wsp. [50] wykazało wzrost funkcji płuc powyżej $>10\%$ (wartość bezwzględna) w porównaniu z placebo w zakresie FEV1% oraz 55% redukcję częstości zaostrzeń płucnych. W innych badaniach wykazano, że leczenie modulatorami CFTR skutkowało również wzrostem masy ciała i poprawą jakości życia związaną z oddychaniem [51, 54]. Lepsze efekty i większą poprawę uzyskano po wprowadzeniu leczenia skojarzonego trzema lekami [51, 53, 147].

Jak dotąd żadna terapia, w tym kwas ursodeoksycholowy i korygujące lub wzmacniające przezbłonowe regulatory przewodnictwa w CF, nie okazała się skuteczna w zapobieganiu lub zatrzymywaniu postępu choroby wątroby w kierunku marskości i nadciśnienia wrotnego [37]. Od wprowadzenia do leczenia modulatorów CFTR niewiele jest badań, które oceniają ich wpływ na morfologię i funkcję wątroby [148]. Krótkoterminowe badania wpływu modulatorów CFTR wykazały, że nie mają one istotnego wpływu na częstość występowania nieprawidłowości enzymów wątrobowych. Nie ma dowodów na istotną poprawę enzymów wątrobowych w czasie terapii [148]. Istnieją rzadkie doniesienia o ciężkim ostrym zapaleniu wątroby i jedno doniesienie o dekompensacji wątroby prowadzącej do przeszczepu wątroby z powodu choroby wątroby wywołanej lekami. Nie wykazano, aby leczenie modulatorami CFTR miało znaczący wpływ na poprawę choroby wątroby lub zapobieganie włóknieniu przy krótkotrwałej terapii [54, 148].

Randomizowane kontrolowane badania kliniczne [49, 54] wykazały wzrost poziomu AlAt i AspAt w surowicy u 5-10% leczonych pacjentów, który powrócił do wartości wyjściowych w prawie wszystkich przypadkach po zaprzestaniu leczenia. Z drugiej strony, kilka ostatnich badań [149, 150] wykazało zmniejszenie poziomu AspAt i GGTP w ciągu roku po leczeniu i brak pogorszenia zajęcia wątroby, nawet u pacjentów z wieloguzkowymi zmianami w wątrobie sugerującymi marskość wątroby.

Drummond i wsp. [150] w 2022 roku przedstawili pierwsze „realne” badanie oceniające krótkoterminowy wpływ terapii skojarzonej lumakaftorem i iwakaftorem. Oceniano wpływ leczenia na wątrobę na podstawie analizy poziomów laboratoryjnych markerów wątrobowych. Wykazali, że chociaż badania kliniczne budziły obawy, iż rozpoczęcie terapii będzie wiązało się ze znacznym ryzykiem zaburzeń laboratoryjnych testów wątrobowych, to ryzyko wydaje się zdecydowanie mniejsze, a terapia może faktycznie poprawić wyniki badań laboratoryjnych. Spośród 37 pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie iwakaftorem/lumakaftorem, 28 kwalifikowało się do analizy. Podczas leczenia nie odnotowano żadnych działań niepożądanych ze strony wątroby, a u żadnego pacjenta nie rozwinęła się niewydolność wątroby. Stężenia AspAt, AlAt, GGTP w surowicy znacznie spadły po rozpoczęciu leczenia lumakaftorem/iwakaftorem i pozostały takie po 12 miesiącach leczenia. Nie było to skorelowane ze zmianami w stanie klinicznym, z obrazem USG wątroby i trzustki oraz gęstością protonów frakcji tłuszczowej w badaniu MR PDFF lub stężeniem lumakaftoru/iwakaftoru w surowicy. Wyniki te mogą sugerować potencjalnie korzystny wpływ modulatorów CFTR na chorobę wątroby u pacjentów z CF. Podobne badanie przeprowadził Paluck i wsp. [149], którzy wykazali statystycznie istotny spadek poziomów markerów wątrobowych u 39 pacjentów z CF po 3 miesiącach od wprowadzenia leczenia.

Istnieją rzadkie doniesienia o ustąpieniu lub poprawie stłuszczenia wątroby. Kutney i wsp. [151] wykazali poprawę stłuszczenia wątroby po leczeniu modulatorami CFTR. Stosowanie lumacaftoru/ivacaftoru wiązało się ze znacząco niższym stłuszczeniem wątroby. Do ostatecznej analizy włączono dwudziestu pacjentów. Stłuszczenie wątroby oceniano

w badaniu MR PDFF, zdefiniowane jako PDFF >5%. Frakcja tłuszczu wątrobowego była istotnie niższa u pacjentów otrzymujących lumakaftor/iwakaftor (Mdn = 2,0%, zakres 0,0–6,4%) niż u pacjentów, którzy nie otrzymali modulatorów CFTR (Mdn = 4,1%, zakres 2,7–21,0%), ($p = 0,002$). Stosowanie modulatora CFTR wiązało się również z niższym poziomem bilirubiny całkowitej i tendencją do niższych poziomów fosfatazy alkalicznej.

Hayes [152] opisał przypadek szybkiego ustąpienia ciężkiego stłuszczenia wątroby u 17-letniej pacjentki (genotyp F508del/G511D) po rozpoczęciu terapii ivacaftorem. Niemniej jednak dane dotyczące skuteczności tych metod leczenia przy rozpoznaniu CFLD pozostają ograniczone, również z tego względu, że zaawansowana choroba wątroby była kryterium wykluczenia w badaniach klinicznych dotyczących wpływu modulatorów CFTR [49, 54, 153].

6.7 Analiza wyników SWE u pacjentów z CF po leczeniu modulatorami CFTR

Prezentowana przeze mnie analiza, która objęła 38 pacjentów z CF, w tym 30 leczonych modulatorami CFTR i 8 pozostających grupą kontrolną nie wykazała istotnej statystycznie zmiany sztywności wątroby w kontrolnym badaniu SWE ani istotnych różnic między grupami podczas żadnej z wizyt (wyjściowej i kontrolnej) [Tab. 5.10]. Podczas pierwszej wizyty mediana sztywności wątroby była nieznacznie wyższa w grupie leczonej Mdn = 4,91 kPa (IQR: 4,35–6,06 kPa) w porównaniu z grupą kontrolną Mdn = 4,39 kPa (IQR: 3,43–5,33 kPa), ($p = 0,204$). Podczas drugiej wizyty wartości sztywności wątroby pozostały podobne między grupami, z medianą Mdn = 4,93 kPa (IQR: 4,09–6,00 kPa) w grupie leczonej i Mdn = 4,87 kPa (IQR: 2,72–6,86 kPa) w grupie kontrolnej ($p = 0,463$). Wyniki te sugerują, że sztywność wątroby w badaniu SWE pozostaje stosunkowo stabilna w czasie w obu grupach. Podobnie analiza wewnątrzgrupowa obejmująca tylko grupę leczoną nie wykazała istotnej różnicy zmiany sztywności wątroby w SWE po leczeniu: wyjściowo Mdn = 5,12 kPa (IQR: 4,35–6,45 kPa), po leczeniu Mdn = 4,93 kPa (IQR 4,09–6,00 kPa), ($p = 0,590$) [Tab. 5.13].

Uzyskane przeze mnie wyniki nie wykazują także istotnych zmian dotyczących częstości powiększenia i stłuszczenia wątroby oraz powiększenia śledziony weryfikowanego w rutynowym badaniu USG przed i po leczeniu pomiędzy grupą leczoną i kontrolną [Tab. 5.10]. Nie wykazano istotnych różnic zmiany poziomów markerów wątrobowych AspAt i AlAt pomiędzy grupą leczoną i kontrolną porównując badanie wyjściowe i badanie kontrolne [Tab. 5.11]. Także analiza wewnątrzgrupowa w grupie leczonej [Tab. 5.13] nie wykazała istotnych zmian w stłuszczeniu weryfikowanym w podstawowym badaniu USG ($p = 1,000$), włóknieniu wątroby w USG ($p = 1,000$) i powiększeniu śledziony w USG ($p = 1,000$) co wskazuje, że terapia modulatorami CFTR nie wpłynęła znacząco na te parametry.

Najbardziej zauważalną różnicą między grupą leczoną i kontrolną są cechy włóknienia wątroby w rutynowym badaniu USG jamy brzusznej [Tab. 5.10]. Podczas pierwszej wizyty cechy włóknienia zaobserwowano u 40% pacjentów z grupy leczonej (vs. 0% w grupie kontrolnej, $p = 0,039$). Podczas drugiej wizyty częstość występowania włóknienia wątroby nieznacznie spadła w grupie leczonej (36,67%) i wzrosła do 25% w grupie kontrolnej, chociaż różnica ta nie była statystycznie istotna ($p = 0,689$).

Analiza obejmująca tylko pacjentów leczonych wykazała spadek liczby pacjentów z powiększeniem wątroby w USG z 15 (50,0%) do 8 (26,7%) pacjentów, ($p = 0,043$). Redukcja częstości o 23,3 punktu procentowego jest klinicznie istotna w kontekście CF, sugerując potencjalny wpływ terapii na wątrobę [Tab. 5.13].

Pod względem funkcji płuc FEV1% wykazała znaczące różnice między grupą kontrolną i leczoną, szczególnie podczas drugiej wizyty [Tab. 5.12]. Podczas pierwszej wizyty mediana FEV1% była nieznacznie wyższa w grupie leczonej Mdn = 90,50% (IQR: 71,25–100,25%) w porównaniu z grupą kontrolną Mdn = 86,00% (IQR: 73,00–104,50%), bez istotności statystycznej ($p = 1,000$). Jednak podczas drugiej wizyty FEV1% wzrosło w grupie leczonej do mediany Mdn = 98,00% (IQR: 82,50–112,25%), ale uległo obniżeniu w grupie kontrolnej do Mdn = 80,00% (IQR: 62,50–82,50%). Choć różnica nie osiągnęła istotności statystycznej w analizie międzygrupowej ($p = 0,092$), tendencja ta wskazuje na potencjalnie pozytywny wpływ terapii modulatorami CFTR na czynność płuc w dłuższej perspektywie, co kontrastuje z możliwym pogorszeniem funkcji płuc u pacjentów nieleczonych.

Analiza wewnątrzgrupowa obejmująca tylko grupę leczoną wykazała, że zastosowane leczenie skutkowało istotnym wzrostem mediany FEV1% z Mdn = 90,50% (IQR: 71,25–100,25%) do Mdn = 98,00% (IQR: 82,50–112,25%), ($p = 0,010$) [Tab.5.13]. Ta poprawa mediany o 7,5 punktu procentowego jest klinicznie istotna, przekraczając minimalną istotną różnicę (MID ≈ 5 –10%), wskazując na poprawę drożności dróg oddechowych i potencjalnie lepszą jakość życia podczas terapii modulatorami CFTR. Odnotowano również wzrost mediany FEV1/FVC% z Mdn = 81,72% (IQR: 72,67–94,50%) do Mdn = 96,00% (IQR: 81,75–98,75%), ($p = 0,001$). Zwiększenie wskaźnika FEV1/FVC% o 14,28 punktu procentowego i osiągnięcie wartości bliskich normie (>80%), sugeruje znaczące zmniejszenie obturacji płuc, co jest kluczowe w monitorowaniu mukowiscydozy i wspiera skuteczność terapii. Powyższe wyniki są zgodne z dotychczasowymi doniesieniami [49, 151].

BMI podczas pierwszej i drugiej wizyty jest nieznacznie wyższe w grupie kontrolnej w porównaniu z grupą leczoną (Mdn = 18,77 kg/m² w porównaniu z Mdn = 20,93 kg/m²), ($p = 0,388$) [Tab. 5.9]. Wyższa częstość występowania niedożywienia podczas pierwszej

wizyty w grupie leczonej w porównaniu z grupą kontrolną (46,67% w porównaniu z 25%; $p = 0,426$) podkreśla wyzwania, z którymi często borykają się pacjenci z CF przed rozpoczęciem terapii modulatorami CFTR. Z czasem częstość występowania niedożywienia spada do 6,67% w grupie leczonej, co sugeruje pozytywny wpływ terapii na wyniki żywieniowe. Z kolei w grupie kontrolnej zaobserwowano mniejszy spadek niedożywienia, z 25% do 12,5%.

Analiza obejmująca tylko grupę leczoną wykazała wzrost mediany BMI (kg/m^2) z $\text{Mdn} = 18,77 \text{ kg/m}^2$ (IQR: 17,32–21,42 kg/m^2) do $\text{Mdn} = 20,63 \text{ kg/m}^2$ (IQR: 19,44–23,94 kg/m^2), ($p < 0,001$) [Tab. 5.13], odzwierciedlając poprawę stanu odżywienia, co jest priorytetem terapeutycznym i koreluje z lepszym rokowaniem, a także potwierdza dotychczasowe analizy [50, 51].

Należy jednak zwrócić uwagę, że mało liczna grupa kontrolna może w znaczący sposób wpłynąć na otrzymane wyniki. Poza tym wyższa średnia wieku w grupie kontrolnej (średnia 22,5 roku vs 17,5 roku w grupie leczonej; $p = 0,167$) może odzwierciedlać opóźnione rozpoczęcie leczenia lub dyskwalifikację z terapii modulatorami CFTR oraz większe obciążenie chorobą podstawową (grupa obejmowała chorych po przeszczepie płuc), co potencjalnie naraża ją na wyższe ryzyko postępujących powikłań choroby [Tab. 5.9]. Także większa częstość występowania homozygotycznej mutacji F508del w grupie kontrolnej (75% vs. 56,67%, $p = 0,440$) może wskazywać na populację z większą predyspozycją genetyczną do ciężkiej choroby, co potencjalnie przyczynia się do występowania powikłań CF, a także konieczności przeszczepu płuc [Tab. 5.9]. Obecność CFRD jest częstsza w grupie kontrolnej (37,5% vs. 13,33%, $p = 0,146$), co wskazuje na potencjalny czynnik ryzyka gorszych wyników u nieleczonych pacjentów. Większa częstość występowania CFRD w grupie kontrolnej może odzwierciedlać ogólnoustrojowy wpływ CF w przypadku braku terapii modulatorami CFTR i może przyczyniać się do większego ogólnego obciążenia chorobą.

Analizowane pomiary sztywności wątroby w czasie [wykres 5.7] nie pozwalają na wyciągnięcie wiarygodnych wniosków dotyczących ochronnych lub szkodliwych efektów leczenia na CFLD. Podczas gdy grupa leczona wykazuje stale stabilne wartości sztywności wątroby ($\text{Mdn} = 4,91 \text{ kPa}$ na początku badania i $\text{Mdn} = 4,93 \text{ kPa}$ podczas kontroli), stabilność ta znajduje odzwierciedlenie w grupie kontrolnej ($\text{Mdn} = 4,39 \text{ kPa}$ na początku badania i $\text{Mdn} = 4,87 \text{ kPa}$ podczas kontroli). Obie grupy wykazują minimalne zmiany sztywności wątroby w czasie, a analiza statystyczna potwierdza brak istotnych różnic w obrębie grup (leczenie: $p = 0,810$, kontrola: $p = 0,940$). Wyniki te sugerują, że leczenie modulatorami CFTR oceniane w tej kohorcie, nie wywołuje zauważalnych zmian sztywności wątroby badanej metodą SWE.

Analiza zmian sztywności wątroby przy użyciu wieloczynnikowego podejścia z wykorzystaniem modelu RLMM [Tab. 5.14], dostosowuje interakcję między grupą a czasem do potencjalnych czynników zakłócających, w tym wieku, BMI, płci i odstępu czasu między wyjściowym a kontrolnym badaniem SWE. Ta metoda umożliwiła bardziej solidną ocenę efektów leczenia w czasie, uwzględniając kluczowe zmienne demograficzne i kliniczne, które mogą wpływać na sztywność wątroby niezależnie od interwencji. Wyniki analizy opartej na regresji przedstawione w tabeli 5.14 z wizualizacją na wykresie 5.8 ujawniają minimalne zmiany sztywności wątroby w czasie zarówno w grupie leczonej, jak i kontrolnej. Na początku EMM sztywności wątroby była nieznacznie wyższa w grupie leczonej (5,52 kPa, SE = 0,40) w porównaniu z grupą kontrolną (4,39 kPa, SE = 0,77), co prawdopodobnie odzwierciedla różnice w cechach wyjściowych. Podczas drugiej wizyty wartości sztywności wątroby wykazały niewielki wzrost w obu grupach. Zmiana od początku wyniosła 0,11 kPa ($p = 0,881$) w grupie kontrolnej i 0,10 kPa ($p = 0,786$) w grupie leczonej. Różnica w zmianach między dwiema grupami była nieistotna (-0,01 kPa, $p = 0,994$), co wskazuje na brak statystycznie istotnej rozbieżności w progresji sztywności wątroby między pacjentami leczonymi i nieleczonymi.

Ocena skorygowanych wpływów parametrów klinicznych na zmiany sztywności wątroby u pacjentów z CF otrzymujących terapię modulatorami CFTR dostarczyła kluczowych ustaleń dotyczących czynników, które mogą wpływać na postęp choroby lub odpowiedź na leczenie [Tab. 5.15]. Wykorzystując podejście wieloczynnikowe z regresją RLM, przeanalizowano wpływ kluczowych zmiennych, w tym wyjściowych cech wątroby, chorób współistniejących i czynników demograficznych, jednocześnie dostosowując się do potencjalnych czynników zakłócających, takich jak wiek i płeć. To podejście zapewnia bardziej solidną interpretację tego, w jaki sposób te parametry mogą działać jako czynniki ryzyka lub czynniki ochronne dla zmian sztywności wątroby.

Wyniki podsumowane w Tabeli 5.15 wykazały, że obecność powiększenia wątroby podczas pierwszej wizyty okazała się czynnikiem ochronnym o granicznym znaczeniu ($B = -1,45$ kPa; 95% CI: -2,90 – 0,00; $p = 0,049$), wskazując, że u pacjentów z powiększeniem wątroby w badaniu wyjściowym częściej występowało zmniejszenie (lub mniejszy wzrost) sztywności wątroby w czasie w porównaniu z pacjentami bez powiększenia wątroby. Odkrycie to może odzwierciedlać potencjał ustabilizowania lub poprawy niektórych schorzeń wątroby

na początku badania pod wpływem terapii modulatorami CFTR, potencjalnie z powodu zmniejszenia stanu zapalnego układowego lub poprawy przepływu żółci związanego z leczeniem.

Odstęp czasu między pierwszym a drugim badaniem SWE wykazał niemalże istotną korelację ze zmianami sztywności wątroby ($B = 0,15$ kPa; 95% CI: $-0,00 - 0,31$; $p = 0,055$). Ten dodatni współczynnik sugeruje, że dłuższe odstępy między wizytami mogą odpowiadać niewielkiemu wzrostowi sztywności wątroby.

Inne parametry, w tym typ mutacji (F508del/F508del i F508del/x), BMI, obecność CFRD, cechy zwłóknienia wątroby w USG, stłuszczenie wątroby w USG i powiększenie śledziony na początku badania nie wykazały istotnych powiązań ze zmianami sztywności wątroby w SWE [Tab. 5.15]. Jednak szerokie przedziały ufności dla niektórych czynników, takich jak typ mutacji, sugerują brak wystarczającej mocy statystycznej do wykrycia subtelnych efektów, co można wyjaśnić w przyszłych badaniach.

Niewiele jest badań wykorzystujących elastografię jako metodę oceny wpływu modulatorów CFTR na stan wątroby. W 2023 r. Kanavaki i wsp. [154] opublikowali pracę, która objęła 31 pacjentów z CF (homozygota dla F508del), w wieku od 6 do 11 lat, którzy byli leczeni przez sześć miesięcy lumacaftorem/ivacaftorem. U wszystkich wykonano elastografię SWE przed rozpoczęciem leczenia i 6 miesięcy po jego rozpoczęciu. Wartości pomiarów sztywności wątroby po leczeniu były istotnie wyższe niż wartości przed leczeniem: przed leczeniem odpowiednio Mdn = 5,6 kPa (IQR: 5,3–6,3 kPa), po leczeniu: Mdn = 6,4 kPa (IQR: 6,0–7,6 kPa), ($p < 0,001$), co wskazuje na progresję zmian w wątrobie związanych z jej włóknieniem mimo stosowanego leczenia, jednak odstęp pomiędzy badaniami był stosunkowo krótki.

Przeanalizowane przeze mnie wyniki obejmujące prawie dwuletni okres obserwacji od włączenia leczenia modulatorami CFTR pokazują, że leczenie nie ma wykrywalnego wpływu na postęp sztywności wątroby ocenianej metodą SWE w obserwowanym przedziale czasowym. Klinicznie stabilność sztywności wątroby w grupie leczonej i kontrolnej może wskazywać, że podstawowa choroba wątroby jest stosunkowo statyczna w tym okresie, bez widocznego postępu ani regresji. Możliwe jest również, że subtelne zmiany sztywności wątroby są poniżej progu istotności klinicznej lub, że przedział czasowy oceny jest niewystarczający, aby uchwycić długoterminowe skutki leczenia.

6.8 Analiza wyników MRE i stopnia stłuszczenia wątroby (MR „IDEAL-IQ”) w grupie z CF po leczeniu modulatorami CFTR

Analiza zmian parametrów klinicznych przed i po leczeniu w grupie 17 pacjentów leczonych modulatorami CFTR objętych kontrolnym badaniem MRE wykazała istotne różnice w wybranych wskaźnikach [Tab. 5.17]. Istotną zmianę zaobserwowano w zakresie sztywności wątroby MRE, gdzie mediana wartości istotnie wzrosła z Mdn = 1,88 kPa (IQR: 1,59–2,28 kPa) do Mdn = 2,54 kPa (IQR: 2,28–2,72 kPa), ($p = 0,001$). Wynik ten potwierdza wstępne doniesienia Kanavaki i wsp. [154] oraz wskazuje na progresję zmian w wątrobie związanych z jej włóknieniem mimo stosowanego leczenia. Przeprowadzone przeze mnie badanie obejmuje znacznie dłuższy okres obserwacji z medianą 23 m-cy, w porównaniu do cytowanego badania, które objęło okres 6 miesięcy. W swojej obserwacji na podstawie analizy regresji nie wykazałam wpływu na sztywność i stłuszczenie wątroby (MRE i MR „IDEAL-IQ”) takich czynników jak płeć, czas od włączenia leczenia oraz czas między wyjściowym i kontrolnym badaniem MRE. Brak istotnych zależności sugeruje, że zmiany sztywności wątroby są determinowane przez inne czynniki niż sam czas obserwacji.

Ponadto w kontrolnej spirometrii po leczeniu odnotowano wzrost parametru FEV1%, z Mdn = 82,00% (IQR: 70,00–96,00%) do Mdn = 99,00% (IQR: 87,00–114,00%), ($p = 0,007$), co potwierdza poprawę funkcji oddechowej po leczeniu, podobnie jak w innych doniesieniach [49, 151].

Znaczną poprawę wykazano w zakresie zmiany wskaźnika masy ciała (BMI), który zwiększył się z Mdn = 18,16 kg/m² (IQR: 17,41–19,36 kg/m²) do Mdn = 21,55 kg/m² (IQR: 19,43–23,74 kg/m²), ($p = 0,001$), zmniejszył się odsetek pacjentów z niedożywieniem (BMI < 18,5 kg/m²) z 52,94% do 5,88% ($p = 0,013$), co potwierdza dotychczasowe analizy [50, 51].

Pozostałe oceniane parametry, w tym powiększenie śledziony, powiększenie wątroby, stłuszczenie i włóknienie wątroby oceniane metodami obrazowymi (USG, SWE, MR „IDEAL-IQ”), poziomy enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT) oraz wskaźnik FEV1/FVC% nie wykazały istotnych statystycznie zmian po leczeniu ($p > 0,05$).

Naukowcy prognozują, że choroba będzie postępować, choć wolniej, a także będzie ją trudniej monitorować. Skuteczne modulatory CFTR prawdopodobnie spowolnią lub w najlepszym razie zatrzymają postęp choroby, ale nie odwrócą choroby, która już się utrwaliła, przykładami są zniszczenie trzustki u większości i rozstrzenie oskrzeli. Zaostrzenia oskrzelowo - płucne nadal nawracają, ale występują o zdecydowanie rzadszym i lżejszym przebiegu, choć przewlekłe infekcje nie są całkowicie wyleczone. Istotne jest, abyśmy nie popadali w samozadowolenie w stosunku do spowolnienia postępu choroby w populacji leczonej modulatorami CFTR. Skuteczny nadzór nad infekcją ma kluczowe znaczenie u pacjentów bezobjawowych i stanowi podstawę leczenia dzieci z CF, u których choroba postępuje pomimo braku objawów [155].

Uznaje się, że najbardziej znaczący wpływ terapii modulatorami CFTR prawdopodobnie będzie obserwowany, gdy rozpocznie się ją tak wcześnie, jak to możliwe, gdy nieodwracalne uszkodzenie płuc jest minimalne. Obecnie istnieje wiele dowodów uzasadniających stosowanie leczenia modulatorami CFTR u osób z ustaloną, zaawansowaną chorobą płuc. Wraz z niedawnym zatwierdzeniem przez amerykańską Federalną Agencję ds. Żywności i Leków wysoce skutecznej potrójnej terapii skojarzonej dla większości osób z CF oczekuje się, że więcej osób z ciężką chorobą płuc odniesie zmieniające życie korzyści [147].

6.9 Ograniczenia i zalety pracy

Jest to jest pierwsze badanie, w którym wykorzystano dwie zupełnie różne metody elastografii (SWE i MRE) oraz ilościowy pomiar stłuszczenia wątroby metodą „IDEAL-IQ” do oceny zmian, które zaszły w wątrobie pod wpływem leczenia modulatorami CFTR. Do zalet niewątpliwie należy nieinwazyjność stosowanych metod obrazowania oraz bezpieczeństwo ich zastosowania w grupie pediatrycznej. W porównaniu z nielicznymi dostępnymi badaniami zaletą tego badania jest czas obserwacji, który upłynął od badania wyjściowego (mediana 40 miesięcy) oraz od wdrożenia leczenia do badania kontrolnego (mediana 20 miesięcy).

Jednym z ograniczeń mojej pracy naukowej był brak wykonania laboratoryjnych testów czynności wątroby u zdrowych ochotników, którzy zostali włączeni do grupy kontrolnej wyłącznie na podstawie wywiadu medycznego.

Innym ograniczeniem jest brak porównania zmian zwłóknieniowych wykrytych w SWE i MRE ze złotym standardem, takim jak analiza histologiczna w biopsji, jednak ze względu na ogniskowy charakter CFLD, biopsja wątroby jest badaniem kontrowersyjnym w przebiegu CF i w związku z tym nie pełni funkcji regularnego badania diagnostycznego [31].

Nie przeanalizowano sumarycznych dawek leków przyjmowanych przez pacjentów, w tym antybiotyków, leków przeciwgrzybiczych, UDCA lub statyn, które mogą pogarszać stan wątroby.

Ponadto wielkość populacji CF badanej w MRE jest niewielka, ponieważ CF jest uważana za chorobę rzadką, co ogranicza wnioski. Jednak większość analizowanych jednoosrodkowych badań wśród pacjentów z CF została przeprowadzona na podobnie niewielkich grupach. Możliwość wyciągnięcia ostatecznych wniosków po leczeniu modulatorami CFTR jest ograniczona przez małą liczebność grupy kontrolnej, co znacznie zmniejsza moc statystyczną wykrywania istotnych różnic.

Przedstawione odkrycia podkreślają konieczność ukierunkowanych strategii monitorowania wątroby, szczególnie skupionych na młodszych pacjentach z CF <18 r.ż. Wczesne wykrycie i interwencja w grupach wysokiego ryzyka mogą mieć kluczowe znaczenie w zapobieganiu postępowi włóknienia wątroby i poprawie długoterminowych wyników wątrobowych. Ponadto, wyniki przemawiają za dalszymi badaniami z udziałem większych kohort w celu potwierdzenia tych powiązań i odkrycia dodatkowych czynników, które mogą wpływać na ryzyko włóknienia wątroby w tej populacji.

W przypadku chorób wątroby związanych z CF, autoimmunologicznym zapaleniem wątroby, atrezią dróg żółciowych i procedurą Kasai lub wrodzoną wadą serca z procedurą Fontana, a nawet NAFLD lub wirusowym zapaleniem wątroby, eksperci uważają, że każdy pacjent staje się swoją własną kontrolą, wykorzystując zmiany sztywności w czasie do oceny skuteczności leczenia lub postępu choroby — pamiętając, że pomiar odzwierciedla sztywność, a nie włóknienie. Wyniki należy zawsze interpretować w świetle wartości transaminaz i stanu klinicznego [133].

W związku ze zmianą programu lekowego od kwietnia 2025 i wprowadzeniem do leczenia modulatorów CFTR dla wszystkich grup mutacji od pierwszego roku życia planuję kontynuować regularne badania z wykorzystaniem technik elastograficznych, w tym SWE i MRE, w celu monitorowania wątroby u pacjentów z CF i oceny jej stanu po leczeniu. Prospektywne badania oceniające seryjne pomiary sztywności wątroby, zwłaszcza po dłuższym okresie leczenia modulatorami CFTR, pomogą lepiej wyjaśnić ich wpływ na stan wątroby u pacjentów z CF.

7. Wnioski

1. Ocena sztywności wątroby na podstawie wyników badań SWE i MRE pozwala zróżnicować pacjentów z CF z uszkodzeniem wątroby oraz ze zdrową wątrobą. Częstość występowania sztywności wątroby >5 kPa w SWE jest statystycznie istotnie wyższa w grupie z CF w porównaniu z grupą zdrowych ochotników. Pacjenci z CF <18 r.ż mają zwiększone ryzyko wystąpienia włóknienia wątroby na podstawie wyników MRE oraz większe stłuszczenie wątroby w badaniu MR „IDEAL-IQ” w porównaniu z grupą zdrowych ochotników oraz z grupą pacjentów z CF >18 r.ż.
2. Skuteczna terapia modulatorami CFTR u pacjentów z CF zwiększa konieczność wykorzystywania nieinwazyjnych metod wykrywania stopniowych zmian w nasileniu CFLD. W kontekście chorób wątroby związanych z CF każdy pacjent skutecznie służy jako własna kontrola, a zmiany sztywności wątroby w czasie służą do oceny skuteczności leczenia lub postępu choroby. Badanie SWE nie wykazało istotnych statystycznie zmian w wątrobie, które zaszyły po leczeniu modulatorami CFTR. Wyniki analizy badania MRE wykazały istotny statystycznie wzrost sztywności wątroby w badaniu kontrolnym po leczeniu modulatorami CFTR i mogą wpłynąć na praktykę kliniczną, wskazując na potrzebę dalszych badań. Ponadto badanie wykazało, że obecność powiększenia wątroby w wyjściowym badaniu przed włączeniem leczenia przyczynowego można uznać za czynnik wskazujący na poprawę obrazu wątroby po leczeniu modulatorami CFTR, ponieważ u pacjentów z powiększeniem wątroby w badaniu wyjściowym częściej występowało zmniejszenie (lub mniejszy wzrost) sztywności wątroby po leczeniu w porównaniu z pacjentami bez powiększenia wątroby.
3. Nieinwazyjne metody SWE i MRE umożliwiają ocenę wątroby u pacjentów z CF. Analiza wykorzystująca pomiary SWE i MRE oferuje cenne informacje na temat uszkodzenia wątroby w przebiegu CF. Połączenie SWE z dodatkową metodą, taką jak MRE zwiększa możliwość skutecznego wykluczenia CFLD. Ilościowy pomiar sztywności wątroby w kPa (SWE i MRE) oraz stłuszczenia wyrażonego w % (MR „IDEAL-IQ”) umożliwia dokładniejszą obserwację zmian, które zachodzą w czasie, a pacjent sam dla siebie staje się kontrolą i punktem odniesienia.
4. Badanie potwierdziło dotychczasowe doniesienia, odnotowano istotny statystycznie wzrost BMI po leczeniu i poprawę parametrów oddechowych FEV1% i FEV1/FVC%.

8. Streszczenie

Tytuł: Zastosowanie obrazowania wątroby metodą elastografii rezonansu magnetycznego i elastografii SWE w USG u chorych z mukowiscydozą po leczeniu przyczynowym.

Wstęp:

Mukowiscydoza (CF) jest jedną z najczęstszych chorób genetycznych autosomalnych recesywnych wywołanych mutacjami w wewnątrzblonowym regulatorze przewodnictwa – białku tworzącym kanał chlorkowy w błonie komórkowej – CFTR. Zaburzenia białka CFTR prowadzą do szerokiego spektrum schorzeń wątroby i dróg żółciowych, określanych jako choroba wątroby związana z mukowiscydozą (CFLD – ang. cystic fibrosis liver disease). Modulatory CFTR to leki, które wiążą się z białkiem CFTR i zwiększają przewodnictwo chlorkowe w błonie komórkowej. Wprowadzenie modulatorów CFTR zrewolucjonizowało leczenie CF, zmieniło życie i rokowanie u chorych przyczyniając się do poprawy jakości życia i spowolnienia progresji zmian w przebiegu CF.

Prezentowana praca naukowa wykorzystuje dwie metody elastografii: SWE (*ang. Shear Wave Elastography*) w badaniu USG oraz MRE (*ang. Magnetic Resonance Elastography*) do oceny uszkodzenia wątroby u pacjentów z CF przed i po leczeniu modulatorami CFTR. Badanie MR umożliwia także ilościowy pomiar stłuszczenia wątroby (%) z wykorzystaniem techniki „IDEAL-IQ”. W literaturze światowej brak doniesień naukowych z wykorzystaniem jednocześnie dwóch technik elastografii (SWE i MRE) u chorych z CF po leczeniu modulatorami CFTR.

Cel pracy:

Nadrzędnym celem przedstawionego badania jest wykorzystanie elastografii jako kluczowej metody w nieinwazyjnej diagnostyce uszkodzenia i włóknienia wątroby u chorych z CF, przede wszystkim jako alternatywy do wykonywania biopsji, a także zoptymalizowanie diagnostyki i leczenia. Cele szczegółowe:

1. Ocena zmian w wątrobie u pacjentów z CF z wykorzystaniem metody SWE, MRE i MR „IDEAL-IQ” oraz porównanie otrzymanych wyników z grupą kontrolną

2. Ocena zmian w wątrobie u pacjentów z CF po leczeniu modulatorami CFTR w porównaniu do badań wykonanych przed włączeniem leczenia z wykorzystaniem metod SWE i MRE oraz ocena stłuszczenia wątroby w badaniu MR „IDEAL-IQ”
3. Ocena monitorowania uszkodzenia wątroby u pacjentów z CF przy użyciu nieinwazyjnych metod elastografii SWE i MRE

Material i metody:

Do badania włączono 84 osoby: 41 (48.8%) pacjentów z CF, w tym 22 kobiety (53,66%) i 19 mężczyzn (46,34%), w wieku 5-39 lat (średnia 19,95 lat), którzy w latach 2020-2022 byli leczeni i diagnozowani w Klinice Alergologii i Mukowiscydozy Klinicznego Szpitala Wojewódzkiego Nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie lub w Przyklinicznej Poradni Mukowiscydozy. Grupę kontrolną stanowiło 43 (51.2% badanych) zdrowych ochotników: 28 kobiet 65,12% i 15 mężczyzn 34,88% w przedziale wiekowym 8-39 lat (średnia 20,93 lat), u których nie stwierdzono chorób wątroby. Sztywność wątroby była mierzona w badaniu SWE (u wszystkich uczestników badania, w grupie z CF przed włączeniem leczenia modulatorami CFTR) i MRE (u wszystkich ochotników oraz 27 pacjentów z CF przed włączeniem leczenia modulatorami CFTR). W badaniu MR zmierzono stopień stłuszczenia wątroby wykorzystując technikę „IDEAL-IQ”. Badanie MRE wykonano do 3 m-cy od badania SWE. Pomiar sztywności wyrażono w kPa (SWE i MRE), stopień stłuszczenia wątroby w % (MR „IDEAL-IQ”).

Kontrolne badanie SWE objęło 38 z 41 wyjściowo badanych pacjentów z CF, w tym 19 kobiet (50%) i 19 mężczyzn (50%), w przedziale wiekowym 8-42 lat (średnia 22,39 lata). Łącznie 30 pacjentów (78,95%) badanej grupy zostało objętych leczeniem modulatorami CFTR – grupa leczona (w tym 14 kobiet – 46,67%, 16 mężczyzn – 53,33% w przedziale wiekowym 8-42 r.ż., średnia wieku 21 lat), podczas gdy 8 pacjentów (21,05%) nie otrzymywało tej terapii – grupa kontrolna, w tym 5 kobiet – 62,5%, 3 mężczyzn – 37,5%, w przedziale wiekowym 11-42 r.ż., średnia 27 lat). W grupie objętej leczeniem kontrolne badanie SWE wykonano od 28 do 54 miesięcy od wyjściowego badania SWE (średnia 36,6 m-cy). Czas od rozpoczęcia leczenia do kontrolnego badania SWE wynosił od 12 do 33 miesięcy (średnia 29,9 m-cy).

Kontrolne badanie MRE wykonano u 24 pacjentów z CF z 27 badanych wyjściowo, jednak do analizy włączono 22 badania (12 kobiet – 54,54% i 10 mężczyzn – 46,46%), w przedziale wiekowym 11-42 r.ż. (średnia 24 lata). 17 pacjentów z badanej grupy (77%) zostało

objętych leczeniem modulatorami CFTR (9 kobiet – 53%, 8 mężczyzn – 47%, w przedziale wiekowym 14-35 r.ż. średnia wieku 22 lata), 5 pacjentów (23%) nie włączono do leczenia modulatorami CFTR. U wszystkich pacjentów wykonano pomiar stopnia stłuszczenia wątroby (MR „IDEAL-IQ”).

Do analizy w grupie z CF wykorzystano wiek, płeć, BMI, wyniki badań laboratoryjnych (AspAt, AlAt, GGTP), spirometrię, zarówno podczas badania wyjściowego jak i kontrolnego.

Wyniki:

Badanie SWE wykazało wyższą medianę sztywności wątroby w całej grupie z CF Mdn = 5.27 kPa (IQR: 4.26–6.81 kPa) w porównaniu z grupą kontrolną Mdn = 4.14 kPa (IQR: 3.43–4.86 kPa), ($p < 0.001$). Częstość występowania sztywności wątroby > 5 kPa (SWE) w grupie z CF wyniosła 41.46%, w grupie kontrolnej 0%; $p < 0.001$. W grupie ochotników < 18 r.ż. wykazano wyższą medianę sztywności wątroby w SWE, Mdn = 4,66 kPa (IQR 4,11–4,99 kPa), w porównaniu z grupą ochotników > 18 r.ż., Mdn = 3,78 (IQR 3,39–4,55 kPa), ($p = 0,019$), jednak w obu grupach sztywność wątroby pozostawała w zakresie normy. Pomiar SWE w grupie chorych z CF nie wykazały istotnej statystycznie różnicy między pacjentami < 18 r.ż. (Mdn = 4,91 kPa; IQR: 4,63–5,66 kPa) i > 18 r.ż. (Mdn = 5,42 kPa; IQR: 3,75–7,25 kPa), ($p = 0,885$).

Badanie MRE nie wykazało istotnej różnicy w sztywności wątroby między całą grupą z CF a grupą kontrolną ($p = 0,764$). Natomiast MRE potwierdziło podwyższoną medianę sztywności wątroby u pacjentów z CF < 18 r.ż., Mdn = 2.27 kPa (IQR: 1.93–2.51 kPa) w porównaniu z pacjentami z CF > 18 r.ż., Mdn = 1.74 kPa (IQR: 1.56–2.06 kPa), ($p = 0.017$).

Mediana stłuszczenia wątroby w badaniu MR „IDEAL-IQ” w grupie z CF wyniosła Mdn = 5.90% (IQR: 3.00–16.25%), w grupie kontrolnej Mdn = 2.58% (IQR: 1.80–3.20%); ($p < 0.001$). Pacjenci z CF < 18 r.ż. wykazują wyższe wartości stłuszczenia wątroby (%) w badaniu MR „IDEAL-IQ” (Mdn = 14.90%, IQR: 12.30–24.10%), w porównaniu pacjentami > 18 r.ż. (Mdn = 4.75%; IQR: 2.65–7.33%), ($p = 0.048$). Częstość występowania stłuszczenia wątroby $\geq 6.5\%$ (MR “IDEAL-IQ”) u wszystkich pacjentów z CF wyniosła 48.15%, podczas gdy u pacjentów z CF < 18 r.ż. – 77.78%, u dorosłych > 18 r.ż z CF – 33.33%; $p = 0.046$.

Nie wykazano związku włóknienia weryfikowanego w badaniu MRE ze stłuszczeniem (95% CI: -0,02-0,03; $p = 0,639$). Jedynie wiek w latach i przynależność do grupy wiekowej < 18 r.ż. wyłaniają się jako istotne predyktory częstości występowania włóknienia wątroby (OR = 0,83; 95% CI: 0,68 – 0,95; $p = 0,023$).

Powyższe badanie pokazuje, że SWE w połączeniu z dodatkową metodą oceny, taką jak MRE, zwiększa szanse wykrycia nieprawidłowości w wątrobie i pozwala jeszcze skuteczniej wykluczyć CFLD. Najlepsze wyniki wydajnościowe uzyskano dla progu MRE $>2,7$ kPa z punktem odcięcia SWE 11,06 kPa (czułość – 0,67, swoistość – 0,92, a suma czułości i swoistości 1,58, przy najwyższym AUC 0,86), co wskazuje na bardzo dobrą zdolność dyskryminacyjną SWE w identyfikacji włóknienia na tym progu. Dokładność SWE w wykrywaniu włóknienia wątroby dla MRE $>2,7$ kPa wyniosła 0,89. Dla progu MRE $>1,9$ kPa punkt odcięcia 4,86 kPa (czułość 0,79, swoistość 0,77 i AUC 0,76), co może być przydatne w badaniach przesiewowych.

Badanie kontrolne SWE po leczeniu modulatorami CFTR nie wykazało istotnej statystycznie zmiany sztywności wątroby ani istotnych różnic między grupą leczoną i kontrolną podczas żadnej z wizyt (wyjściowej i kontrolnej). Podczas pierwszej wizyty mediana sztywności wątroby była nieznacznie wyższa w grupie leczonej (Mdn = 4,91 kPa, IQR: 4,35–6,06 kPa) w porównaniu z grupą kontrolną (Mdn = 4,39 kPa, IQR: 3,43–5,33 kPa), ($p = 0,204$). Podczas drugiej wizyty wartości sztywności wątroby pozostały podobne między grupami, z Mdn = 4,93 kPa (IQR: 4,09–6,00 kPa) w grupie leczonej i Mdn = 4,87 kPa (IQR: 2,72–6,86 kPa) w grupie kontrolnej ($p = 0,463$). Podobnie analiza wewnątrzgrupowa nie wykazała istotnej różnicy zmiany sztywności wątroby w SWE po leczeniu (wyjściowo Mdn = 5,12 kPa, IQR: 4,35–6,45 kPa; po leczeniu Mdn = 4,93 kPa, IQR 4,09–6,00 kPa), ($p = 0,590$).

Analiza obejmująca tylko pacjentów leczonych wykazała spadek liczby pacjentów z powiększeniem wątroby w USG z 15 (50,0%) do 8 (26,7%) pacjentów, $p = 0,043$. W grupie leczonej odnotowano istotny wzrost mediany FEV1% z Mdn = 90,50% (IQR: 71,25–100,25%) do Mdn = 98,00% (IQR: 82,50–112,25%), ($p = 0,010$) oraz wzrost mediany FEV1/FVC% z Mdn = 81,72% (IQR: 72,67–94,50%) do Mdn = 96,00% (IQR: 81,75–98,75%), ($p = 0,001$). Analiza obejmująca tylko grupę leczoną wykazała wzrost mediany BMI (kg/m^2) z Mdn = 18,77 kg/m^2 (IQR: 17,32–21,42 kg/m^2) do Mdn = 20,63 (IQR: 19,44–23,94 kg/m^2), ($p < 0,001$).

Nie wykazano istotnych zmian dotyczących częstości powiększenia i stłuszczenia wątroby oraz powiększenia śledziony weryfikowanego w rutynowym badaniu USG przed i po leczeniu pomiędzy grupą leczoną i kontrolną. Nie wykazano istotnych różnic zmiany poziomów markerów wątrobowych AspAt i AlAt pomiędzy grupą badaną i kontrolną porównując badanie wyjściowe i badanie kontrolne.

Analiza zmian sztywności wątroby przy użyciu wieloczynnikowego podejścia z wykorzystaniem modelu RLM (model regresji liniowej) nie wykazała wpływu na zmianę sztywności

takich czynników jak typ mutacji, wiek, płeć, BMI, CFRD, stłuszczenie wątroby w wyjściowym badaniu USG, zwłóknienie wątroby czy powiększenie śledziony podczas wyjściowego badania USG. Również odstęp czasowy między badaniem wyjściowym a kontrolnym oraz odstęp czasowy między rozpoczęciem leczenia a kontrolnym badaniem SWE nie wpłynął istotnie na zmianę sztywności wątroby w badaniu SWE.

Jedynie obecność powiększenia wątroby podczas pierwszej wizyty okazała się czynnikiem ochronnym o granicznym znaczeniu ($B = -1,45$ kPa; 95% CI: $-2,90 - 0,00$; $p = 0,049$), wskazując, że u pacjentów z powiększeniem wątroby na początku badania częściej występowało zmniejszenie (lub mniejszy wzrost) sztywności wątroby w czasie w porównaniu z pacjentami bez powiększenia wątroby.

Analiza parametrów klinicznych przed i po leczeniu w grupie 17 pacjentów leczonych modulatorami CFTR objętych kontrolnym badaniem MRE wykazała istotną zmianę w zakresie sztywności wątroby MRE, gdzie mediana wartości istotnie wzrosła z $Mdn = 1,88$ kPa (IQR: $1,59-2,28$ kPa) do $Mdn = 2,54$ kPa (IQR: $2,28-2,72$ kPa), ($p = 0,001$). Na podstawie analizy regresji nie wykazano wpływu na sztywność i stłuszczenie wątroby (MRE i MR „IDEAL-IQ”) takich czynników jak płeć, czas od włączenia leczenia oraz czas między wyjściowym i kontrolnym badaniem MRE.

W kontrolnej spirometrii po leczeniu odnotowano wzrost parametru FEV1%, z $Mdn = 82,00\%$ (IQR: $70,00-96,00\%$) do $Mdn = 99,00\%$ (IQR: $87,00-114,00\%$) ($p = 0,007$). Znaczną poprawę wykazano w zakresie zmiany wskaźnika masy ciała (BMI), który zwiększył się z $Mdn = 18,16$ kg/m² (IQR: $17,41-19,36$ kg/m²) do $Mdn = 21,55$ kg/m² (IQR: $19,43-23,74$ kg/m²), ($p = 0,001$), zmniejszył się odsetek pacjentów z niedożywieniem ($BMI < 18,5$ kg/m²) z $52,94\%$ do $5,88\%$ ($p = 0,013$).

Pozostałe oceniane parametry, w tym powiększenie śledziony, powiększenie wątroby, stłuszczenie i zwłóknienie wątroby oceniane metodami obrazowymi (USG, SWE, MR „IDEAL-IQ”), poziomy enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT) oraz wskaźnik FEV1/FVC%, nie wykazały istotnych statystycznie zmian po leczeniu ($p > 0,05$).

Wnioski:

1. Ocena sztywności wątroby na podstawie wyników badań SWE i MRE pozwala różnicować pacjentów z CF z uszkodzeniem wątroby oraz ze zdrową wątrobą. Częstość występowania sztywności wątroby >5 kPa w SWE jest istotnie statystycznie wyższa w grupie z CF w porównaniu z grupą zdrowych ochotników. Pacjenci z CF <18 r.ż mają zwiększone ryzyko wystąpienia włóknienia wątroby na podstawie wyników MRE oraz większe stłuszczenie wątroby w badaniu MR „IDEAL-IQ” w porównaniu z grupą pacjentów z CF >18 r.ż oraz z grupą zdrowych ochotników.
2. Skuteczna terapia modulatorami CFTR u pacjentów z CF zwiększa konieczność wykorzystywania nieinwazyjnych metod wykrywania stopniowych zmian w nasileniu CFLD. W kontekście chorób wątroby związanych z CF każdy pacjent skutecznie służy jako własna kontrola, a zmiany sztywności wątroby w czasie służą do oceny skuteczności leczenia lub postępu choroby. Badanie SWE nie wykazało istotnych statystycznie zmian w wątrobie, które zaszły po leczeniu modulatorami CFTR. Wyniki analizy badania MRE wykazały istotny statystycznie wzrost sztywności wątroby w badaniu kontrolnym po leczeniu modulatorami CFTR i mogą wpłynąć na praktykę kliniczną, wskazując na potrzebę dalszych badań. Ponadto badanie wykazało, że obecność powiększenia wątroby w wyjściowym badaniu przed włączeniem leczenia przyczynowego można uznać za czynnik wskazujący na poprawę obrazu wątroby po leczeniu modulatorami CFTR, ponieważ u pacjentów z powiększeniem wątroby w badaniu wyjściowym częściej występowało zmniejszenie (lub mniejszy wzrost) sztywności wątroby po leczeniu w porównaniu z pacjentami bez powiększenia wątroby.
3. Nieinwazyjne metody SWE i MRE umożliwiają ocenę wątroby u pacjentów z CF. Analiza wykorzystująca pomiary SWE i MRE oferuje cenne informacje na temat uszkodzenia wątroby w przebiegu CF. Połączenie SWE z dodatkową metodą, taką jak MRE zwiększa możliwość skutecznego wykluczenia CFLD. Ilościowy pomiar sztywności wątroby w kPa (SWE i MRE) oraz stłuszczenia wyrażonego w % (MR „IDEAL-IQ”) umożliwia dokładniejszą obserwację zmian, które zachodzą w czasie, a pacjent sam dla siebie staje się kontrolą i punktem odniesienia.
4. Badanie potwierdziło dotychczasowe doniesienia, odnotowano istotny statystycznie wzrost BMI po leczeniu oraz poprawę parametrów oddechowych FEV1% i FEV1/FVC%.

9. Summary

Title: Application of liver imaging by magnetic resonance elastography and shear wave elastography in patients with cystic fibrosis after causal treatment.

Background:

Cystic fibrosis (CF) is one of the most common autosomal recessive genetic diseases caused by mutations in the intramembrane conductance regulator – a protein that forms a chloride channel in the cell membrane – CFTR. CFTR protein disorders lead to a wide range of liver and biliary diseases, referred to as cystic fibrosis liver disease (CFLD). CFTR modulators are drugs that bind to the CFTR protein and increase chloride conductance in the cell membrane. The introduction of CFTR modulators has revolutionized the treatment of CF, changed lives and prognosis of patients, contributing to improving quality of life and slowing the progression of changes in the course of CF.

The presented scientific work uses two elastography methods: SWE (Shear Wave Elastography) and MRE (Magnetic Resonance Elastography) to assess liver damage in patients with CF before and after treatment with CFTR modulators. MRI also allows for quantitative measurement of liver steatosis (%) using the "IDEAL-IQ" technique. There are no scientific reports in the world literature using two elastography techniques (SWE and MRE) simultaneously in patients with CF after treatment with CFTR modulators.

Aim of the study:

The primary aim of the presented study is to use elastography as a key method in the non-invasive diagnosis of liver damage and fibrosis in patients with CF, primarily as an alternative to biopsy, as well as to optimize diagnosis and treatment. Specific aims:

1. Assessment of liver changes in patients with CF using the SWE, MRE and MR "IDEAL-IQ" methods and comparison of the obtained results with the control group
2. Assessment of liver changes in CF patients after treatment with CFTR modulators compared to tests performed before the initiation of treatment using SWE and MRE methods and the assessment of liver steatosis in the MR "IDEAL-IQ" study
3. Evaluation of monitoring liver damage in patients with CF using SWE and MRE non- invasive elastography methods

Material and methods:

The study included 84 participants: 41 (48.8%) patients with genetically confirmed CF, 22 female (53.66%) and 19 male (46.34%), aged 5-39 years (average 19.95 years), who were treated and diagnosed in the years 2020-2022 at the Allergology and Cystic Fibrosis Clinic of St. Jadwiga Queen Provincial Hospital No. 2 in Rzeszów, Poland or at the Cystic Fibrosis Hospital Outpatient Clinic. The control group consisted of 43 healthy volunteers (51.2% of the study): 28 female (65.12%) and 15 male (34.88%) in the age range of 8-39 years (average 20.93 years), in whom no liver diseases were diagnosed. Liver stiffness was measured by SWE (in all study participants, in the CF group before starting treatment with CFTR modulators) and MRE (in all volunteers and 27 CF patients before starting treatment with CFTR modulators).

In the MR examination, the degree of liver steatosis was measured using the "IDEAL-IQ" technique. MRE was performed up to 3 months after the SWE examination. Stiffness measurement was expressed in kPa (SWE and MRE), the degree of liver steatosis in % (MR "IDEAL-IQ").

The SWE control study included 38 of 41 initially studied CF patients: 19 female (50%) and 19 male (50%), aged 8-42 years (mean 22.39 years). A total of 30 patients (78.95%) of the study group were treated with CFTR modulators – treated group (14 female – 46.67%, 16 male – 53.33% aged 8-42 years, mean age 21 years), while 8 patients (21.05%) did not receive this therapy – control group, 5 female – 62.5%, 3 male – 37.5%, aged 11-42 years, mean age 27 years). In the treatment group, the control SWE was performed between 28 and 54 months after the previous SWE (mean 36.6 months). The time since treatment was initiated to the control SWE ranged from 12 to 33 months (mean 29.9 months).

Follow-up MRE was performed in 24 CF patients out of 27 examined at baseline; however, 22 examinations were included in the analysis (12 female – 54.54% and 10 male – 46.46%, aged 11-42 years, mean age 24 years at follow-up examination). 17 patients from the study group (77%) were included in CFTR modulator treatment (9 female – 53%, 8 male – 47%, aged 14-35 years, mean age 22 years), 5 patients (23%) were not included in CFTR modulator treatment. All patients underwent measurement of the degree of fatty liver disease (MR "IDEAL-IQ").

Age, gender, BMI, laboratory test results (AspAt, AlAt, GGTP), spirometry, both at baseline and follow-up, were used for the analysis in the CF group.

Results:

SWE showed higher median liver stiffness in the whole CF group Mdn = 5.27 kPa (IQR: 4.26–6.81 kPa) compared to the control group Mdn = 4.14 kPa (IQR: 3.43–4.86 kPa), ($p < 0.001$). The prevalence of liver stiffness > 5 kPa (SWE) in the CF group was 41.46%, in the control group 0%; $p < 0.001$. In the group of volunteers < 18 years of age higher median liver stiffness was demonstrated in SWE, Mdn = 4.66 kPa (IQR 4.11–4.99 kPa), compared to the group of volunteers > 18 years of age, Mdn = 3.78 (IQR 3.39–4.55 kPa), ($p = 0.019$), however, in both groups liver stiffness remained within the normal range. SWE measurements in the group of patients with CF did not show a statistically significant difference between patients < 18 years of age (Mdn = 4.91 kPa; IQR: 4.63–5.66 kPa) and > 18 years of age (Mdn = 5.42 kPa; IQR: 3.75–7.25 kPa), ($p = 0.885$).

MRE did not show a significant difference in liver stiffness between the entire CF group and the control group ($p = 0.764$). However, MRE confirmed an increased median liver stiffness in CF patients < 18 years of age Mdn = 2.27 kPa (IQR: 1.93–2.51 kPa) compared to CF patients > 18 years of age Mdn = 1.74 kPa (IQR: 1.56–2.06 kPa), ($p = 0.017$).

The median MR “IDEAL-IQ” liver steatosis in the CF group was Mdn = 5.90% (IQR: 3.00–16.25%), in the control group Mdn = 2.58% (IQR: 1.80–3.20%), ($p < 0.001$). CF patients < 18 years of age show higher values of fatty liver (%) in the MR study “IDEAL-IQ” Mdn = 14.90% (IQR: 12.30–24.10%), compared to patients > 18 years of age Mdn = 4.75% (IQR: 2.65–7.33%), ($p = 0.048$). The prevalence of MR “IDEAL-IQ” liver steatosis $\geq 6.5\%$ in all CF patients was 48.15%, while in CF patients < 18 years of age – 77.78%, in adults > 18 years of age with CF – 33.33%; $p = 0.046$.

No association was found between fibrosis verified in the MRE study and steatosis (95% CI: – 0.02–0.03; $p = 0.639$). Only age in years and belonging to the age group < 18 years of age emerge as significant predictors of the incidence of liver fibrosis (OR = 0.83; 95% CI: 0.68 – 0.95; $p = 0.023$).

The above study shows that SWE combined with an additional assessment method such as MRE increases the chances of detecting liver abnormalities and allows for even more effective exclusion of CFLD. The best performance results were obtained for the MRE threshold > 2.7 kPa with a SWE cut-off point of 11.06 kPa (sensitivity – 0.67, specificity – 0.92, and the sum of sensitivity and specificity 1.58, with the highest AUC 0.86), which indicates very good discriminatory ability of SWE in identifying fibrosis at this threshold. The accuracy of SWE in detecting liver fibrosis for MRE > 2.7 kPa was 0.89.

For the MRE threshold >1.9 kPa, the cut-off point was 4.86 kPa (sensitivity 0.79, specificity 0.77 and AUC 0.76), which may be useful in screening.

The SWE follow-up study after CFTR modulator treatment did not show any statistically significant change in liver stiffness or significant differences between the treatment and control groups at any visit (baseline and follow-up). At the first visit, the median liver stiffness was slightly higher in the treatment group Mdn = 4.91 kPa (IQR: 4.35–6.06 kPa) compared to the control group Mdn = 4.39 kPa (IQR: 3.43–5.33 kPa), ($p = 0.204$). At the second visit, liver stiffness values remained similar between groups, with Mdn = 4.93 kPa (IQR: 4.09–6.00 kPa) in the treatment group and Mdn = 4.87 kPa (IQR: 2.72–6.86 kPa) in the control group ($p = 0.463$). Similarly, within-group analysis did not show a significant difference in change in liver stiffness in SWE after treatment (baseline Mdn = 5.12 kPa, IQR: 4.35–6.45 kPa; post-treatment Mdn = 4.93 kPa, IQR 4.09–6.00 kPa), ($p = 0.590$).

Analysis including only treated patients showed a decrease in the number of patients with liver enlargement on ultrasound from 15 (50.0%) to 8 (26.7%) patients ($p = 0.043$). In the treated group, there was a significant increase in median FEV1% from Mdn = 90.50% (IQR: 71.25–100.25%) to Mdn = 98.00% (IQR: 82.50–112.25%), ($p = 0.010$) and an increase in median FEV1/FVC% from Mdn = 81.72% (IQR: 72.67–94.50%) to Mdn = 96.00% (IQR: 81.75–98.75%), ($p = 0.001$). Analysis including only the treatment group showed an increase in median BMI (kg/m^2) from Mdn = 18.77 kg/m^2 (IQR: 17.32–21.42 kg/m^2) to Mdn = 20.63 kg/m^2 (IQR: 19.44–23.94 kg/m^2), ($p < 0.001$).

There were no significant changes in the frequency of hepatic enlargement or steatosis and splenomegaly verified by routine ultrasound examination before and after treatment between the treatment and control groups. There were no significant differences in the change of liver markers AspAt and AlAt between the study and control groups comparing the baseline examination and the follow-up examination.

Analysis of changes in liver stiffness using a multivariate approach with the RLM model (linear regression model) did not show any influence on the change in stiffness of factors such as mutation type, age, gender, BMI, CFRD, fatty liver in the baseline US, liver fibrosis or splenomegaly in the baseline US. Also, the time interval between the baseline and follow-up examination, and the time interval between the start of treatment and the follow-up SWE examination, did not significantly influence the change in liver stiffness in the SWE examination.

Only the presence of hepatomegaly at the first visit proved to be a borderline protective factor ($B = -1.45$ kPa; 95% CI: -2.90 – 0.00; $p = 0.049$), indicating that patients with hepatomegaly at baseline were more likely to experience a decrease (or a smaller increase) in liver stiffness over time compared to patients without hepatomegaly.

Analysis of changes in clinical parameters before and after treatment in a group of 17 patients treated with CFTR modulators included in the control MRE study showed a significant change in liver stiffness MRE, where the median value increased significantly from Mdn = 1.88 kPa (IQR: 1.59–2.28 kPa) to Mdn = 2.54 kPa (IQR: 2.28–2.72 kPa), ($p = 0.001$). Based on the regression analysis, no influence of factors such as gender, time since the initiation of treatment and time between the baseline and control MRE examination on liver stiffness and steatosis (MRE and MR “IDEAL-IQ”) was demonstrated.

In the control spirometry after treatment, an increase in the FEV1% parameter was noted, from Mdn = 82.00% (IQR: 70.00–96.00%) to Mdn = 9.00% (IQR: 87.00–114.00%) ($p = 0.007$). A significant improvement was demonstrated in the change of body mass index (BMI), which increased from Mdn = 18.16 kg/m² (IQR: 17.41–19.36 kg/m²) to Mdn = 21.55 kg m² (IQR: 19.43–23.74 kg/m²), ($p = 0.001$), the percentage of patients with malnutrition (BMI < 18.5 kg m²) decreased, falling from 52.94% to 5.88% ($p = 0.013$). The remaining assessed parameters, including splenomegaly, hepatomegaly, hepatic steatosis and fibrosis assessed by imaging methods (US, SWE, MR “IDEAL-IQ”), liver enzyme levels (AspAT, AlAT) and the FEV1/FVC% ratio, did not show statistically significant changes after treatment ($p > 0.05$).

Conclusions:

1. Assessment of liver stiffness based on SWE and MRE results allows differentiation between CF patients with liver damage and those with a healthy liver. The incidence of liver stiffness >5 kPa in SWE is statistically significantly higher in the CF group compared to the group of healthy volunteers. CF patients <18 years of age have an increased risk of liver fibrosis based on MRE results and greater liver steatosis in the MR “IDEAL-IQ” study compared to the group of CF patients >18 years of age and the group of healthy volunteers.
2. Effective CFTR modulator therapy in patients with CF increases the need for non-invasive methods to detect gradual changes in the severity of CFLD. In the context of CF-related liver disease, each patient effectively serves as their own control, and changes in liver stiffness over time are used to assess treatment efficacy or disease progression. The SWE study did not demonstrate statistically significant changes in the liver that occurred after treatment with CFTR modulators. The results of the MRE analysis showed a statistically significant increase in liver stiffness at follow-up after treatment with CFTR modulators and may impact clinical practice by suggesting the need for further studies. In addition,

the study showed that the presence of liver enlargement at baseline before initiation of causative therapy can be considered a factor indicating an improvement in liver image after treatment with CFTR modulators, as patients with liver enlargement at baseline were more likely to have a decrease (or a smaller increase) in liver stiffness after treatment compared with patients without liver enlargement.

3. Non-invasive SWE and MRE methods enable the assessment of the liver in patients with CF. Analysis using SWE and MRE measurements offers valuable information on liver damage in the course of CF. Combining SWE with an additional method such as MRE increases the possibility of effectively excluding CFLD. Quantitative measurement of liver stiffness in kPa (SWE and MRE) and steatosis expressed in % (MR “IDEAL-IQ”) allows for more precise observation of changes that occur over time, and the patient becomes their own control and reference point.
4. The study confirmed previous reports, as a statistically significant increase in BMI after treatment and improvement in respiratory parameters FEV1% and FEV1/FVC% were noted.

10. Piśmiennictwo

1. Zhou WC, Zhang QB, Qiao L Pathogenesis of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2014 Jun 21;20 (23):7312-24.
2. Leung DH, Narkewicz MR. Cystic Fibrosis-related cirrhosis *J Cyst Fibros.* 2017 Nov; 16 Suppl 2:S50-S61
3. Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease *Gastroenterology.* 2019 Apr; 156(5):1264-1281.e4.
4. Younossi ZM, Noureddin M, Bernstein D i wsp. Role of Noninvasive Tests in Clinical Gastroenterology Practices to Identify Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis at High Risk of Adverse Outcomes: Expert Panel Recommendations *Am J Gastroenterol.* 2021 Feb 1;116(2):254-262.
5. Sigrist RMS, Liau J, Kaffas AE, Chammas MC, Willmann JK. Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications. *Theranostics.* 2017 Mar 7;7(5):1303-1329.
6. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 2005 May 12;352(19):1992-2001.
7. Liu F, Zhang Z, Csanády L, Gadsby DC, Chen J. Molecular Structure of the Human CFTR Ion Channel *Cell.* 2017 Mar 23; 169(1):85-95.e8.
8. Jia S, Taylor-Cousar JL. Cystic Fibrosis Modulator Therapies. *Annu Rev Med.* 2023 Jan 27;74:413-426.
9. Indika NLR, Vidanapathirana DM, Dilanthi HW, Kularatnam GAM, Chandrasiri NDPD, Jasinge E Phenotypic spectrum and genetic heterogeneity of cystic fibrosis in Sri Lanka *BMC Med Genet.* 2019 May 24;20(1):89.
10. Anton-Păduraru DT, Azoicăi AN, Trofin F I wsp. Diagnosing Cystic Fibrosis in the 21st Century-A Complex and Challenging Task *Diagnostics (Basel).* 2024 Apr 3;14(7):763.

11. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2016 Nov 19;388(10059):2519-2531.
12. Sosnay PR, Siklosi KR, Van Goor F i wsp. Defining the disease liability of variants in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Nat Genet*. 2013 Oct; 45(10):1160-7.
13. Veit G, Avramescu RG, Chiang AN I wsp. From CFTR biology toward combinatorial pharmacotherapy: expanded classification of cystic fibrosis mutations *Mol Biol Cell*. 2016 Feb 1;27(3):424-33.
14. Cystic Fibrosis Foundation. 2021. 2020 Patient registry annual data report. Rep., Cystic Fibrosis Found., Bethesda, MD. <https://www.cff.org/sites/default/files/2021-11/Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>
15. Willems P, Weeks S, Meskal A, Schouwers S. Biological Variation of Chloride and Sodium in Sweat Obtained by Pilocarpine Iontophoresis in Adults: How Sure are You About Sweat Test Results? *Lung*. 2017; 195:241–246.
16. Farrell P, White T, Ren C i wsp. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation *J. Pediatr*. 2017; 181S:S4–S15.
17. Colombo C, Crosignani A, Battezzati PM. Liver involvement in cystic fibrosis *J Hepatol*. 1999 Nov; 31(5):946-54.
18. Colombo C, Battezzati PM, Podda M. Hepatobiliary disease in cystic fibrosis *Semin Liver Dis*. 1994 Aug; 14(3):259-69.
19. Castellani C, Southern KW, Brownlee K i wsp. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *J. Cyst. Fibros*. 2009; 8:153–173.
20. Schwachman R, Dunham R, Phillips WR. Electrical Conductivity of Sweat. *Pediatrics*. 1963;32:85–88.
21. Ruwan INL, Vidanapathirana DM, Warawitage DH, Malrnangai Kularatnam GA, Priyani DCND, Jasinge E. Phenotypic spectrum and genetic heterogeneity of cystic fibrosis in Sri Lanka. *BMC Med. Genet*. 2019;20:89.

22. Lamireau T, Monnereau S, Martin S, Marcotte JE, Winnock M, Alvarez F. Epidemiology of liver disease in cystic fibrosis: a longitudinal study *J Hepatol*. 2004 Dec; 41(6):920-5.
23. Woodruff SA, Sontag MK, Accurso FJ, Sokol RJ, Narkewicz MR. Prevalence of elevated liver enzymes in children with cystic fibrosis diagnosed by newborn screen. *J Cyst Fibros*. 2017;16:139–145.
24. Debray D, Kelly D, Houwen R, Strandvik B, Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros*. 2011 Jun;10 Suppl 2:S29-36.
25. Aqul A, Jonas MM, Harney S i wsp. Correlation of Transient Elastography With Severity of Cystic Fibrosis-related Liver Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017 Apr; 64(4):505-511.
26. Rowland M, Gallagher C, Gallagher CG i wsp. Outcome in patients with cystic fibrosis liver disease. *J Cyst Fibros* 2015;14:120-126.
27. Sellers ZM, Assis DN, Paranjape SM i wsp. Cystic fibrosis screening, evaluation, and management of hepatobiliary disease consensus recommendations. *Hepatology*. 2024 May 1;79(5):1220-1238.
28. Sadler MD, Crotty P, Fatovich L, Wilson S, Rabin HR, Myers RP Noninvasive methods, including transient elastography, for the detection of liver disease in adults with cystic fibrosis *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Apr; 29(3):139-44.
29. Banjar H, AbdulAziz N, Khader J i wsp. Liver disease in cystic fibrosis patients in a tertiary care center in Saudi Arabia. *Int J Pediatr Adolesc Med*. 2022;9:78–82.
30. Boëlle PY, Debray D, Guillot L i wsp. Cystic Fibrosis Liver Disease: Outcomes and Risk Factors in a Large Cohort of French Patients. *Hepatology*. 2019 Apr; 69(4):1648-1656.
31. Klotter V, Gunchick C, Siemers E i wsp. Assessment of pathologic increase in liver stiffness enables earlier diagnosis of CFLD: Results from a prospective longitudinal cohort study. *PLoS One*. 2017 Jun 2;12(6):e0178784.

32. Debray D, Corvol H, Housset C. Modifier genes in cystic fibrosis-related liver diseases. *Curr Opin Gastroenterol*. 2019 Mar; 35(2):88-92.
33. Bertolini A, Nguyen M, Zehra SA i wsp. Prominent role of gut dysbiosis in the pathogenesis of cystic fibrosis-related liver disease in mice. *J Hepatol*. 2024 Sep; 81(3):429-440.
34. Debray D, El Mourabit H, Merabtene F i wsp. Diet-Induced Dysbiosis and Genetic Background Synergize With Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Deficiency to Promote Cholangiopathy in Mice. *Hepatol Commun*. 2018 Oct 10;2(12):1533-1549.
35. Bartlett JR, Friedman KJ, Ling SC i wsp. Gene Modifier Study Group. Genetic modifiers of liver disease in cystic fibrosis. *JAMA*. 2009 Sep 9;302(10):1076-83.
36. Colombo C, Battezzati PM, Crosignani A i wsp. Liver disease in cystic fibrosis: A prospective study on incidence, risk factors, and outcome. *Hepatology*. 2002 Dec; 36(6):1374-82.
37. Dana J, Girard M, Debray D, Hepatic manifestations of cystic fibrosis *Curr Opin Gastroenterol*. 2020 May; 36(3):192-198.
38. Hillaire S, Cazals-Hatem D, Bruno O i wsp. Liver transplantation in adult cystic fibrosis: Clinical, imaging, and pathological evidence of obliterative portal venopathy. *Liver Transpl*. 2017 Oct; 23(10):1342-1347.
39. Wu H, Vu M, Dhingra S i wsp. Obliterative Portal Venopathy Without Cirrhosis Is Prevalent in Pediatric Cystic Fibrosis Liver Disease With Portal Hypertension *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Sep; 17(10):2134-2136.
40. Assis DN, Debray D. Gallbladder and bile duct disease in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2017 Nov;16 Suppl 2:S62-S69.
41. FitzSimmons SC. The changing epidemiology of cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1993 Jan; 122(1):1-9.
42. Koh C, Sakiani S, Surana P i wsp. Adult-onset cystic fibrosis liver disease: Diagnosis and characterization of an underappreciated entity. *Hepatology*. 2017 Aug; 66(2):591-601.

43. Dana J, Debray D, Beaufrère A i wsp. Cystic fibrosis-related liver disease: Clinical presentations, diagnostic and monitoring approaches in the era of CFTR modulator therapies *J Hepatol*. 2022 Feb; 76(2):420-434.
44. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices *Br J Surg*. 1973 Aug; 60(8):646-9.
45. Albers I, Hartmann H, Bircher J, Creutzfeldt W. Superiority of the Child-Pugh classification to quantitative liver function tests for assessing prognosis of liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol*. 1989 Apr; 24(3):269-76.
46. Ferral H, Gamboa P, Postoak DW i wsp. Survival after elective transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation: prediction with model for end-stage liver disease score. *Radiology*. 2004 Apr; 231(1):231-6.
47. Gleisner AL, Muñoz A, Brandao A i wsp. Survival benefit of liver transplantation and the effect of underlying liver disease. *Surgery*. 2010 Mar; 147(3):392-404.
48. Clancy JP, Rowe SM, Accurso FJ i wsp. Results of a phase IIa study of VX-809, an investigational CFTR corrector compound, in subjects with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Thorax*. 2012 Jan; 67(1):12-8.
49. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW i wsp. TRAFFIC Study Group; TRANSPORT Study Group. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med*. 2015 Jul 16;373(3):220-31.
50. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG i wsp. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med* 2011; 365: 1663–1672.
51. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P i wsp. Elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. *N Engl J Med* 2019; 381: 1809–1819.
52. Stalvey MS, Pace J, Niknian M i wsp. Growth in Prepubertal Children With Cystic Fibrosis Treated With Ivacaftor. *Pediatrics*. 2017 Feb; 139(2):e20162522.

53. Lee T, Sawicki GS, Altenburg J i wsp. Effect of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor on annual rate of lung function decline in people with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2023 May; 22(3):402-406.
54. Ratjen F, Hug C, Marigowda G i wsp; VX14-809-109 investigator group Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2017 Jul; 5(7):557-567.
55. Masand PM, Narkiewicz MR, Leung DH. The Emergence of Elastography for Cystic Fibrosis Liver Disease. *J Cyst Fibros*. 2020 May; 19(3):339-341.
56. Staufer K, Halilbasic E, Trauner M, Kazemi-Shirazi L. Cystic fibrosis related liver disease-another black box in hepatology *Int J Mol Sci*. 2014 Aug 4;15(8):13529-49.
57. Diab Cáceres L, Zamarrón de Lucas E. Cystic fibrosis: Epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Med Clin (Barc)*. 2023 Nov 10;161(9):389-396.
58. Siegel MJ, Freeman AJ, Ye W i wsp. Heterogeneous Liver on Research Ultrasound Identifies Children with Cystic Fibrosis at High Risk of Advanced Liver Disease: Interim Results of a Prospective Observational Case-Controlled Study. *J Pediatr*. 2020 Apr; 219:62-69.e4.
59. Potter CJ, Fishbein M, Hammond S, McCoy K, Qualman S Can the histologic changes of cystic fibrosis-associated hepatobiliary disease be predicted by clinical criteria? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1997 Jul;25(1):32-6.
60. Cañas T, Maciá A, Muñoz-Codoceo RA i wsp. Hepatic and Splenic Acoustic Radiation Force Impulse Shear Wave Velocity Elastography in Children with Liver Disease Associated with Cystic Fibrosis. *Biomed Res Int*. 2015:2015:517369.
61. Gominon AL, Frison E, Hiriart JB i wsp. Assessment of liver disease progression in cystic fibrosis using transient elastography. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66:455–460.

62. Ozturk A, Olson MC, Samir AE, Venkatesh SK. Liver fibrosis assessment: MR and US elastography *Abdom Radiol (NY)*. 2022 Sep;47(9):3037-3050. doi: 10.1007/s00261-021-03269-4. Epub 2021 Oct 23.
63. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S, Liver biopsy. *N Engl J Med*. 2001 Feb 15;344(7):495-500.
64. Seeff LB, Everson GT, Morgan TR i wsp. HALT–C Trial Complication rate of percutaneous liver biopsies among persons with advanced chronic liver disease in the HALT-C trial Group. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010 Oct;8(10):877-83.
65. Schwimmer JB, Behling C, Angeles JE i wsp. Magnetic resonance elastography measured shear stiffness as a biomarker of fibrosis in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2017 Nov;66(5):1474-1485.
66. Tan AA, Demirtas D, Hizarcioglu-Gulsen H i wsp. Liver magnetic resonance elastography and fat fraction in pediatric patients with cystic fibrosis versus healthy children. *Pediatr Radiol*. 2024 Feb;54(2):250-259.
67. Huwart L, Sempoux C, Vicaut E i wsp. Magnetic resonance elastography for the noninvasive staging of liver fibrosis. *Gastroenterology*. 2008 Jul;135(1):32-40.
68. Deurdulian C, Grant EG, Tchelepi H i wsp. Assessment of Fibrosis in Liver Transplant Recipients: Diagnostic Performance of Shear Wave Elastography (SWE) and Correlation of SWE Findings With Biopsy Results *AJR Am J Roentgenol*. 2019 Dec;213(6):W264-W271.
69. Franchi-Abella S, Corno L, Gonzales E i wsp. Feasibility and Diagnostic Accuracy of Supersonic Shear-Wave Elastography for the Assessment of Liver Stiffness and Liver Fibrosis in Children: A Pilot Study of 96 Patients *Radiology*. 2016 Feb;278(2):554-62.
70. Dąbrowski A. (red). *Gastroenterologia, cz. 1*. Medical Tribune Polska, Warszawa 2011: 552-55
71. Ling SC, Ye W, Leung DH i wsp. Liver Ultrasound Patterns in Children With Cystic Fibrosis Correlate With Noninvasive Tests of Liver Disease *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019 Sep;69(3):351-357.

72. Barr RG. Multiparametric Ultrasound for Chronic Liver Disease. *Radiol Clin North Am.* 2025 Jan;63(1):13-28.
73. Kloth C, Fabricius D, Wendlik I i wsp. Diagnostic accuracy of MRI with MRCP and B-Mode-sonography with elastography of the pancreas in patients with cystic fibrosis: a point-to-point comparison *BMC Res Notes.* 2019 Mar 18;12(1):150.
74. Mueller-Abt PR, Frawley KJ, Greer RM, Lewindon PJ. Comparison of ultrasound and biopsy findings in children with cystic fibrosis related liver disease *J Cyst Fibros.* 2008 May;7(3):215-21.
75. Fagundes ED, Silva RA, Roquete ML i wsp. Validation of the Williams ultrasound scoring system for the diagnosis of liver disease in cystic fibrosis. *J Pediatr (Rio J).* 2004 Sep-Oct;80(5):380-6
76. Williams SG, Evanson JE, Barrett N, Hodson ME, Boulton JE, Westaby D. An ultrasound scoring system for the diagnosis of liver disease in cystic fibrosis. *J Hepatol.* 1995 May;22(5):513-21.
77. Bedossa P, Dargère D, Paradis V Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003 Dec;38(6):1449-57.
78. Prokop M, Galański M. *Spiralna i wielorzędowa tomografia komputerowa człowieka.* Medipage, Warszawa: 448-52
79. Pandharipande PV, Krinsky GA, Rusinek H, Lee VS. Perfusion imaging of the liver: current challenges and future goals. *Radiology.* 2005 Mar;234(3):661-73.
80. Mitchell DG, Navarro VJ, Herrine SK i wsp. Compensated hepatitis C: unenhanced MR imaging correlated with pathologic grading and staging. *Abdom Imaging.* 2008 Jan-Feb;33(1):58-64.
81. Galina P, Alexopoulou E, Mentessidou A i wsp. Diagnostic accuracy of two-dimensional shear wave elastography in detecting hepatic fibrosis in children with autoimmune hepatitis, biliary atresia and other chronic liver diseases *Pediatr Radiol.* 2021 Jul;51(8):1358-1368.

82. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; Clinical Practice Guideline Panel; Chair;; EASL Governing Board representative;; Panel members. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update *J Hepatol*. 2021 Sep;75(3):659-689.
83. Sawh MC, Newton KP, Goyal NP i wsp. Normal range for MR elastography measured liver stiffness in children without liver disease *J Magn Reson Imaging*. 2020 Mar;51(3):919-927.
84. Selvaraj EA, Mózes FE, Jayaswal ANA i wsp. Diagnostic accuracy of elastography and magnetic resonance imaging in patients with NAFLD: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2021 Oct;75(4):770-785.
85. Levitte S, Lee LW, Isaacson J i wsp. Clinical use of shear-wave elastography for detecting liver fibrosis in children and adolescents with cystic fibrosis. *Pediatr Radiol*. 2021 Jul;51(8):1369-1377.
86. Lewindon PJ, Puertolas-Lopez MV, Ramm LE i wsp. Accuracy of transient elastography data combined with APRI in detection and staging of liver disease in pediatric patients with cystic fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17:2561–9 e5.
87. Tang A, Cloutier G, Szeverenyi NM, Sirlin CB. Ultrasound Elastography and MR Elastography for Assessing Liver Fibrosis: Part 1, Principles and Techniques *AJR Am J Roentgenol*. 2015 Jul;205(1):22-32.
88. Shiina T, Nightingale KR, Palmeri ML i wsp. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 1: basic principles and terminology *Ultrasound Med Biol*. 2015 May;41(5):1126-47.
89. Wells PN, Liang HD 2011 Medical ultrasound: imaging of soft tissue strain and elasticity. Review. *J R Soc Interface*. 2011 Nov 7;8 (64):1521-49.
90. Yoon JH, Lee JM, Woo HS i wsp. Staging of hepatic fibrosis: comparison of magnetic resonance elastography and shear wave elastography in the same individuals. *Korean J Radiol*. 2013;14:202–212.

91. Enaud R, Frison E, Missonnier S i wsp. Cystic fibrosis and noninvasive liver fibrosis assessment methods in children *Pediatr Res*. 2022 Jan;91(1):223-229.
92. Calvopina DA, Noble C, Weis A i wsp. Supersonic shear-wave elastography and APRI for the detection and staging of liver disease in pediatric cystic fibrosis *J Cyst Fibros*. 2020 May;19(3):449-454.
93. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF i wsp. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. *Ultraschall Med*. 2013 Apr;34(2):169-84.
94. Barr RG, Wilson SR, Rubens D, Garcia-Tsao G, Ferraioli G. Update to the Society of Radiologists in Ultrasound Liver Elastography Consensus Statement *Radiology*. 2020 Aug;296(2):263-274.
95. Ferraioli G, De Silvestri A, Reiberger T i wsp. Adherence to quality criteria improves concordance between transient elastography and ElastPQ for liver stiffness assessment--A multicenter retrospective study. *Dig Liver Dis* 2018;50(10):1056–1061.
96. Ferraioli G, Wong VW, Castera L i wsp. Liver Ultrasound Elastography: An Update to the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Guidelines and Recommendations. *Ultrasound Med Biol* 2018;44(12):2419–2440.
97. Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A i wsp. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version). *Ultraschall Med* 2017;38(4):e16–e47.
98. Dana J, Girard M, Franchi-Abella S i wsp. Comparison of Transient Elastography, Shear-Wave Elastography, Magnetic Resonance Elastography and FibroTest as routine diagnostic markers for assessing liver fibrosis in children with Cystic Fibrosis *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2022 Mar;46(3):101855.
99. Ożóg Ł, Aebischer D, Bober Z, Bartusik-Aebischer D, Guz W, Cholewa M. Magnetic resonance elastography – noninvasive method to assess liver disease. *European Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2017; 15 (2): 127-132.

100. Venkatesh SK, Yin M, Ehman RL. Magnetic resonance elastography of liver: clinical applications J Comput Assist Tomogr. 2013 Nov-Dec;37(6):887-96.
101. Rusak G, Zawada E, Lemanowicz A, Serafin Z, Whole-organ and segmental stiffness measured with liver magnetic resonance elastography in healthy adults: significance of the region of interest Abdom Imaging. 2015 Apr;40(4):776-82.
102. Huwart L, Sempoux C, Salameh N i wsp. Liver fibrosis: noninvasive assessment with MR elastography versus aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index. Radiology. 2007 Nov;245(2):458-66.
103. Hayes D Jr, Krishnamurthy R, Houchun Harry Hu. Magnetic resonance elastography demonstrates elevated liver stiffness in cystic fibrosis patients J Cyst Fibros. 2018;17(6):e54-e56.
104. Yin M, Glaser KJ, Talwalkar JA, Chen J, Manduca A, Ehman RL. Hepatic MR Elastography: Clinical Performance in a Series of 1377 Consecutive Examinations Radiology. 2016 Jan;278(1):114-24.
105. Trout AT, Sheridan RM, Serai SD i wsp. Diagnostic Performance of MR Elastography for Liver Fibrosis in Children and Young Adults with a Spectrum of Liver Diseases Radiology. 2018 Jun;287(3):824-832.
106. Horowitz JM, Kamel IR, Arif-Tiwari H i wsp. ACR Appropriateness Criteria® Chronic Liver Disease. J Am Coll Radiol. 2017 May;14(5S):S103-S117.
107. Godfrey EM, Mannelli L, Griffin N, Lomas DJ. Magnetic resonance elastography in the diagnosis of hepatic fibrosis Semin Ultrasound CT MR. 2013 Feb;34(1):81-8.
108. Loomba R, Wolfson T, Ang B i wsp. Magnetic resonance elastography predicts advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a prospective study Hepatology. 2014 Dec;60(6):1920-8.
109. Rustogi R, Horowitz J, Harmath C i wsp. Accuracy of MR elastography and anatomic MR imaging features in the diagnosis of severe hepatic fibrosis and cirrhosis J Magn Reson Imaging. 2012 Jun;35(6):1356-64.

110. Tian Y, Liu PF, Li JY, Li YN, Sun P Hepatic MR imaging using IDEAL-IQ sequence: Will Gd-EOB-DTPA interfere with reproductivity of fat fraction quantification? *World J Clin Cases*. 2023 Sep 6;11(25):5887-5896.
111. Ren W, Feng Y, Feng Y i wsp. Relationship of liver fat content with systemic metabolism and chronic complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Lipids Health Dis*. 2023 Jan 24;22(1):11.
112. Liu CY, McKenzie CA, Yu H, Brittain JH, Reeder SB. Fat quantification with IDEAL gradient echo imaging: correction of bias from T(1) and noise. *Magn Reson Med*. 2007;58:354–364.
113. Hui SCN, So HK, Chan DFY i wsp. Validation of water-fat MRI and proton MRS in assessment of hepatic fat and the heterogeneous distribution of hepatic fat and iron in subjects with non-alcoholic fatty liver disease. *Eur J Radiol*. 2018;107:7–13.
114. Obrzut M, Atamaniuk V, Obrzut B i wsp. Normative values for magnetic resonance elastography-based liver stiffness in a healthy population. *Pol Arch Intern Med*. 2019 May 31;129(5):321-326.
115. Ferraioli G, Maiocchi L, Lissandrin R, Tinelli C, De Silvestri A, Filice C. Ruling-in and Ruling-out Significant Fibrosis and Cirrhosis in Patients with Chronic Hepatitis C Using a Shear Wave Measurement Method. *J Gastrointest Liver Dis*. 2017 Jun;26(2):139-143.
116. Venkatesh SK, Wang G, Teo LL, Ang BW Magnetic resonance elastography of liver in healthy Asians: normal liver stiffness quantification and reproducibility assessment. *J Magn Reson Imaging*. 2014 Jan;39(1):1-8.
117. Lam S, Nettel-Aguirre A, Van Biervliet S i wsp. Transient Elastography in the Evaluation of Cystic Fibrosis-Associated Liver Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *J Can Assoc Gastroenterol* 2019 May;2(2):71-80.
118. Tosco A, Sepe A, Castaldo A i wsp. Non-invasive tools for detection of liver disease in children and adolescents with cystic fibrosis. *Transl Pediatr*. 2021 Nov;10(11):2952-2959.

119. Yavuz S, Pişkin FC, Oktay C, Tümgör G. Assessment of hepatic involvement by two-dimensional shear wave elastography in paediatric patients with cystic fibrosis. *J Paediatr Child Health*. 2022 Mar;58(3):459-462.
120. Wiecek S, Fabrowicz P, Wos H i wsp. Assessment of Liver Fibrosis with the Use of Elastography in Paediatric Patients with Diagnosed Cystic Fibrosis Dis Markers. 2022 Mar 19:2022:4798136.
121. Ehman RL. Magnetic resonance elastography: from invention to standard of care. *Abdom Radiol (NY)*. 2022 Sep;47(9):3028-3036.
122. Lefebvre T, Wartelle-Bladou C, Wong P i wsp. Prospective comparison of transient, point shear wave, and magnetic resonance elastography for staging liver fibrosis. *Eur Radiol*. 2019 Dec;29(12):6477-6488.
123. Hoodeshenas S, Yin M, Venkatesh SK. Magnetic Resonance Elastography of Liver: Current Update. *Top Magn Reson Imaging*. 2018 Oct;27(5):319-333.
124. Yang J, Li J, Ye G, Luo Y. Comparison of Visual Transient Elastography and Shear Wave Elastography in Evaluating Liver Fibrosis in Patients with Chronic Liver Disease. *Int J Gen Med*. 2021 Jul 15;14:3553-3561.
125. Mărginean CO, Meliț LE, Ghiga DV, Săsăran MO. Reference values of normal liver stiffness in healthy children by two methods: 2D shear wave and transient elastography. *Sci Rep*. 2020 Apr 29;10(1):7213.
126. Mjelle AB, Mulabecirovic A, Havre RF i wsp. Normal Liver Stiffness Values in Children: A Comparison of Three Different Elastography Methods. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019 May;68(5):706-712.
127. Menten R, Leonard A, Clapuyt P, Vincke P, Nicolae AC, Lebecque P. Transient elastography in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Radiol*. 2010 Jul;40(7):1231-5.
128. Eiler J, Kleinholdermann U, Albers D I wsp. Standard value of ultrasound elastography using acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) in healthy liver tissue of children and adolescents. *Ultraschall Med*. 2012 Oct;33(5):474-9.

129. Friedrich-Rust M, Schlueter N, Smaczny C i wsp. Non-invasive measurement of liver and pancreas fibrosis in patients with cystic fibrosis *J Cyst Fibros*. 2013 Sep;12(5):431-9.
130. Serai SD, Yin M, Wang H, Ehman RL, Podberesky DJ. Cross-vendor validation of liver magnetic resonance elastography. *Abdom Imaging*. 2015 Apr;40(4):789-94.
131. Serai SD, Obuchowski NA, Venkatesh SK i wsp. Repeatability of MR Elastography of Liver: A Meta-Analysis. *Radiology*. 2017 Oct;285(1):92-100.
132. Guglielmo FF, Venkatesh SK, Mitchell DG Liver MR Elastography Technique and Image Interpretation: Pearls and Pitfalls. *Radiographics*. 2019 Nov-Dec;39(7):1983-2002.
133. Singh S, Venkatesh SK, Wang Z i wsp. Diagnostic performance of magnetic resonance elastography in staging liver fibrosis: a systematic review and meta-analysis of individual participant data *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Mar;13(3):440-451.e6.
134. Asbach P, Klatt D, Schlosser B i wsp. Viscoelasticity-based staging of hepatic fibrosis with multifrequency MR elastography. *Radiology*. 2010 Oct;257(1):80-6.
135. Serai SD, Dillman JR, Trout AT. Spin-echo Echo-planar Imaging MR Elastography versus Gradient-echo MR Elastography for Assessment of Liver Stiffness in Children and Young Adults Suspected of Having Liver Disease. *Radiology*. 2017 Mar;282(3):761-770.
136. Karlas T, Neuschulz M, Oltmanns A, Wirtz H, Keim V, Wiegand J. ARFI and transient elastography for characterization of cystic fibrosis related liver disease: first longitudinal follow-up data in adult patients. *J Cyst.Fibros*. 2013; 12: 826–827.
137. Cailloce R, Tavernier E, Brunereau L i wsp. Liver shear wave elastography and attenuation imaging coefficient measures: prospective evaluation in healthy children *Abdom Radiol (NY)*. 2021 Oct;46(10):4629-4636.
138. Yin M, Talwalkar JA, Glaser KJ i wsp. Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Oct;5(10):1207-1213.e2.
139. Xanthakos SA, Podberesky DJ, Serai SD i wsp. Use of magnetic resonance elastography to assess hepatic fibrosis in children with chronic liver disease *J Pediatr*. 2014 Jan;164(1):186-8.

140. Lewindon PJ, Shepherd RW, Walsh MJ i wsp. Importance of hepatic fibrosis in cystic fibrosis and the predictive value of liver biopsy. *Hepatology*. 2011 Jan;53(1):193-201.
141. Strandvik B, Hultcrantz R. Liver function and morphology during long-term fatty acid supplementation in cystic fibrosis. *Liver*. 1994; 14:32-36.
142. Gobato AO, Vasques ACJ, Ribeiro AF. Prevalence of hepatic steatosis among children and adolescents with cystic fibrosis and its association with nutritional status. *Rev Paul Pediatr*. 2019; 37:435-441.
143. Towbin AJ, Ye W, Huang S i wsp. Prospective study of quantitative liver MRI in cystic fibrosis: feasibility and comparison to PUSH cohort ultrasound. *Pediatr Radiol*. 2023 Oct;53(11):2210-2220.
144. Kumada T, Toyoda H, Yasuda S i wsp. Liver Stiffness Measurements by 2D Shear-Wave Elastography: Effect of Steatosis on Fibrosis Evaluation *AJR Am J Roentgenol*. 2022 Oct;219(4):604-612.
145. Leon SK, Lee JM, Joo I, Yoon JH, Lee DH, Han JK. Two-dimensional Shear Wave Elastography with Propagation Maps for the Assessment of Liver Fibrosis and Clinically Significant Portal Hypertension in Patients with Chronic Liver Disease: A Prospective Study *Acad Radiol*. 2020 Jun;27(6):798-806.
146. Volkova N, Moy K, Evans J i wsp. Disease progression in patients with cystic fibrosis treated with ivacaftor: Data from national US and UK registries *J Cyst Fibros*. 2020 Jan;19(1):68-79.
147. Shteinberg M, Taylor-Cousar JL Impact of CFTR modulator use on outcomes in people with severe cystic fibrosis lung disease *Eur Respir Rev*. 2020 Mar 20;29(155):190112.
148. Narkewicz MR. Cystic fibrosis liver disease in the post-modulator era. *Curr Opin Pulm Med*. 2023 Nov 1;29(6):621-625.
149. Paluck F, Power N, Lynch C i wsp. Liver function tests in F508del homozygous paediatric patients with cystic fibrosis taking lumacaftor/ivacaftor combination therapy. *Irish Med. J*. 2021; 114: P259

150. Drummond D, Dana J, Berteloot L i wsp. Lumacaftor-ivacaftor effects on cystic fibrosis-related liver involvement in adolescents with homozygous F508del-CFTR. *J Cyst Fibros.* 2022 Mar;21(2):212-219.
151. Kutney K, Donnola SB, Flask CA i wsp. Lumacaftor/ivacaftor therapy is associated with reduced hepatic steatosis in cystic fibrosis patients. *World J Hepatol.* 2019 Dec 27;11(12):761-772.
152. Hayes D Jr, Warren PS, McCoy KS, Sheikh SI. Improvement of hepatic steatosis in cystic fibrosis with ivacaftor therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;60:578–579.
153. Colombo C, Ramm GA, Lindblad A i wsp. Characterization of CFTR mutations in people with cystic fibrosis and severe liver disease who are not eligible for CFTR modulators. *J Cyst Fibros.* 2023 Mar;22(2):263-265.
154. Kanavaki A, Kanavaki I, Zoumpoulis PS, Moustaki M, Douros K, Loukou I. Changes in Shear Wave Elastography after Lumacaftor/Ivacaftor Treatment in Children with Cystic Fibrosis. *Curr Drug Saf.* 2023;18(1):93-96.
155. Allen L, Carr SB, Davies G i wsp. Future therapies for cystic fibrosis. *Nat Commun.* 2023 Feb 8;14(1):693.

11. SPIS RYCIN

- Rycina 1.1** Klasyfikacja mutacji CF na podstawie ich fenotypu komórkowego. Klasa I: defekt syntezy białek; klasa II: defekt dojrzewania; klasa III: defekt bramkowania; klasa IV: defekt przewodnictwa; klasa V: zmniejszona ilość; klasa VI: zmniejszona stabilność. ER – siateczka śródplazmatyczna; TGN – aparat Golgiego [13] <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4751594/figure/F1/>..... 18
- Rycina. 1.2** Obraz uzyskany za pomocą pSWE (Hitachi, Tokio, Japonia). VsN to wskaźnik niezawodności, który wskazuje procent skutecznych sekwencji. Dobra akwizycja ma VsN wynoszący co najmniej 50%. W tym przypadku wszystkie pomiary VsN przekraczają 91% – źródło własne 38
- Rycina 1.3** Analiza pomiarów pSWE: sztywność wątroby wynosi 3,6 kPa (zielona ramka), prędkość fali poprzecznej 1,1 m/s (czerwona ramka) Wyniki uznawane są za wiarygodne, gdyż rozstęp międzykwartyłowy IQR do mediany prędkości fali wynosi <15% (niebieska ramka), a IQR do mediany sztywności w kPa <30% (żółta ramka), a wskaźnik powodzenia wykrywania (success rate) 100% – źródło własne 38
- Rycina 1.4** Schemat układu do wykonywania MRE wątroby – 1-aktywny sterownik (źródło fal mechanicznych zlokalizowane poza pomieszczeniem MR), 2 – rurka łącząca (plastikowa rurka przenosząca wibracje akustyczne), 3 – pasywny sterownik (element niemetalowy z elastyczną membraną umiejscowiony nad wątrobą, 4-rezoznans magnetyczny (magnes), 5 – pacjent – udostępnione przez Ł. Ożóg [99]..... 42
- Rycina 1.5** MRE – Elastogram prawidłowej wątroby, zdrowy ochotnik, kolor niebiesko-fioletowy (MRE – 1,65 kPa) – udostępnione przez dr hab.n.med W. Guza Kierownika Laboratorium Badań Ośrodkowego Układu Nerwowego i Kręgosłupa Przyrodniczo-Medycznego Centrum Badań Innowacyjnych Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego..... 43
- Rycina 1.6** MRE – Elastogram wątroby ze znacznym stopniem zwłóknienia F4 – ostatecznie pacjentka zakwalifikowana do przeszczepu wątroby, kolor żółto-czerwony (MRE – 5,27 kPa) – udostępnione przez dr hab.n.med W. Guza Kierownika Laboratorium Badań Ośrodkowego Układu Nerwowego i Kręgosłupa Przyrodniczo-Medycznego Centrum Badań Innowacyjnych Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego 43
- Rycina 3.1** Obraz MRE z obszarem ROI obejmującym jak największą część mięszu wątroby na uwidocznionym przekroju – udostępnione przez dr hab.n.med W. Guza Kierownika Laboratorium Badań Ośrodkowego Układu Nerwowego i Kręgosłupa Przyrodniczo-Medycznego Centrum Badań Innowacyjnych Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego 50

12. SPIS TABEL

Tabela 1.1	Skala Childa-Trucotte'a-Pugha [44].....	23
Tabela 1.2	Skala punktacji METAVIR.....	29
Tabela 1.3	Cechy marskości wątroby możliwe do zobrazowania w badaniu USG, TK i MR [70]....	30
Tabela 1.4	Skala Williama.....	31
Tabela 1.5	Techniki elastografii ultradźwiękowej – obrazowanie odkształceń [5].....	34
Tabela 1.6	Techniki elastografii wykorzystujące generowanie fal ścinających [5]	35
Tabela 1.7	„Reguła czterech” stosowana do analizy wyników elastografii SWE [94].....	40
Tabela 5.1	Profil socjodemograficzny grupy kontrolnej i badanej przed włączeniem leczenia modulatorami CFTR (N=84 badanych, n=41 chorych z CF, n=43 grupa kontrolna)	55
Tabela 5.2	Kliniczna charakterystyka pacjentów z CF przed włączeniem leczenia modulatorami CFTR (n=41 pacjentów)	56
Tabela 5.3	Kliniczna charakterystyka pacjentów z CF badanych w MRE przed włączeniem leczenia modulatorami CFTR (n=27 pacjentów)	58
Tabela 5.4	Stopień sztywności wątroby w zależności od metody diagnostycznej i grupy wiekowej pacjenta.....	60
Tabela 5.5	Stopień stłuszczenia wątroby w zależności od metody diagnostycznej i grupy wiekowej pacjenta.....	60
Tabela 5.6	Analiza porównawcza wyników włóknienia i stłuszczenia wątroby według metody diagnostycznej w grupie pacjentów z CF i grupie kontrolnej.....	61
Tabela 5.7	Wyniki modeli regresji logistycznej jednowymiarowej, n=27	65
Tabela 5.8	Wydajność klasyfikacyjna SWE w przewidywaniu włóknienia wątroby w MRE u pacjentów z mukowiscydozą i w grupie kontrolnej.....	66
Tabela 5.9	Przedstawienie parametrów demograficznych, klinicznych i BMI grupy leczonej i kontrolnej	68

Tabela 5.10	Zestawienie parametrów ocenianych w badaniu USG i SWE z podziałem na grupę leczoną i kontrolną w oparciu o badanie wyjściowe oraz badanie kontrolne	69
Tabela 5.11	Porównanie laboratoryjnych parametrów czynności wątroby pomiędzy grupą leczoną i kontrolną	70
Tabela 5.12	Porównanie parametrów wydolności oddechowej pomiędzy grupą leczoną i kontrolną w oparciu o wynik spirometrii	71
Tabela 5.13	Porównanie cech klinicznych, funkcji wątroby i płuc w grupie z CF przed i po leczeniu modulatorami CTRF	72
Tabela 5.14	Wyniki analizy kontrastu dla modelu regresji RLMM.....	74
Tabela 5.15	Skorygowane efekty parametrów klinicznych przy użyciu modelu regresji RLM, $n_{obs} = 30$	75
Tabela 5.16	Rozkład czynników demograficznych, mutacji oraz chorób współistniejących w grupach pacjentów z CF objętych kontrolnym badaniem MRE z podziałem na grupę leczoną i kontrolną.....	76
Tabela 5.17	Analiza zmian w parametrach klinicznych przed i po leczeniu w grupie pacjentów leczonych modulatorami CFTR objętych kontrolnym badaniem MRE	77
Tabela 5.18	Współczynniki analizy regresji dla zmiany poziomu sztywności między badaniami MRE, $n_{obs} = 17$	81
Tabela 5.19	Współczynniki analizy regresji dla zmiany poziomu stłuszczenia między badaniami MRE, $n_{obs} = 17$	81
Tabela 5.20	Współczynniki analizy regresji dla zmiany poziomu sztywności między badaniami MRE, $n_{obs} = 22$	82
Tabela 5.21	Współczynniki analizy regresji dla zmiany poziomu stłuszczenia między badaniami MRE, $n_{obs} = 22$	82

13. SPIS WYKRESÓW

Wykres 5.1 Dystrybucja pomiarów sztywności wątroby SWE w grupie chorych z CF n=41, według „reguły czterech” [94].....	57
Wykres 5.2 Dystrybucja pomiarów sztywności wątroby MRE w grupie chorych na CF	59
Wykres 5.3 MRE – Porównanie stopnia włóknienia i stłuszczenia wątroby w grupie z CF (n=27) i grupie kontrolnej (n=43)	62
Wykres 5.4 Rozkład sztywności wątroby mierzonej metodą SWE (kPa) u 41 pacjentów z CF z podziałem na grupy z ultrasonograficznie prawidłową wątrobą (prawidłowa), ultrasonograficznymi cechami stłuszczenia wątroby (stłuszczenie) i ultrasonograficznymi cechami zwłóknienia (zwłóknienie) wraz z wynikami analizy statystycznej.....	63
Wykres 5.5 Rozkład sztywności wątroby mierzonej metodą MRE (kPa) u 27 pacjentów z CF w grupach osób z ultrasonograficznie prawidłową wątrobą (prawidłowa), cechami ultrasonograficznego stłuszczenia wątroby (stłuszczenie) i ultrasonograficznymi cechami zwłóknienia (zwłóknienie) wraz z wynikami analizy statystycznej	63
Wykres 5.6 Rozkład stłuszczenia wątroby mierzonego za pomocą MR „IDEAL-IQ” (%) w grupie z CF (n=27) z podziałem na grupy z prawidłową wątrobą w badaniu ultrasonograficznym (prawidłowa), stłuszczeniem wątroby w badaniu ultrasonograficznym (stłuszczenie) i ultrasonograficznymi cechami zwłóknienia (zwłóknienie) wraz z wynikami analizy statystycznej	64
Wykres 5.7 Porównanie zmian sztywności wątroby w czasie w grupie leczonej (n=30) i kontrolnej (n=8) u pacjentów z CF wykorzystaniem metody SWE.....	73
Wykres 5.8 Zmiana sztywności wątroby SWE (kPa) w czasie w grupie leczonej i kontrolnej.....	74
Wykres 5.9 Porównanie zmian sztywności wątroby w czasie u pacjentów z CF w grupie leczonej (n=17) i kontrolnej (n=5) z wykorzystaniem metody SWE	78

Wykres 5.10 Porównanie zmian sztywności wątroby w czasie u pacjentów z CF w grupie leczonej (n=17) i kontrolnej (n=5) z wykorzystaniem metody MRE	78
Wykres 5.11 Porównanie zmiany stopnia stłuszczenia wątroby (%) w czasie u pacjentów z CF w grupie leczonej (n=17) i kontrolnej (n=5) z wykorzystaniem metody MRE „IDEAL – IQ”	79
Wykres 5.12 Porównanie zmiany współczynnika FEV1% w czasie u pacjentów z CF w grupie leczonej (n=17) i kontrolnej (n=5)	79
Wykres 5.13 Porównanie zmiany BMI w czasie u pacjentów z CF w grupie leczonej (n=17) i kontrolnej (n=5).....	80

14. Aktywność naukowa lek. Iwony Kucharskiej Miąsik

Publikacje autorstwa lek. Iwony Kucharskiej Miąsik:

Górecki A, Stec S, Kucharska I, Wełnicki M, Zaborska B, Kryński T, Kułakowski P; Czynniki warunkujące skuteczność kardiowersji dwufazowej impulsem prostokątnym o niskiej energii w przetrwałym migotaniu przedsionków. *Polski Mercuriusz Lekarski*, 2007; 23 (138): 408 – 412, p-ISSN: 1426-9686

Dziurzyńska-Białek E, Solińska A, Guz W, Krupski W, Grudzińska-Raczek A, Kostkiewicz A, Kucharska-Miąsik I, Stopa J, Zając-Mnich ; Tuberos sclerosi complex – radiological and clinical characteristic of patients treated in Provincial Hospital No 2 in Rzeszów. *Pediatrics Polska*. 2013; vol. 88, iss. 5, p 426-433, p-ISSN: 0031-3939

Stopa J, Kucharska-Miąsik I, Dziurzyńska-Białek E, Kostkiewicz A, Solińska A, Zając-Mnich M, Guz W, Samojedny A : Diagnostic Imaging and Problems of Schizencephaly. *Polish Journal of Radiology*. 2014; Vol. 79, s. 444-449 p-ISSN: 1733-134X

Zając-Mnich M, Kostkiewicz A, Guz W, Dziurzyńska-Białek E, Solińska A, Stopa J, Kucharska-Miąsik I.: Clinical and Morphological Aspects of Gray Matter Heterotopia Type Developmental Malformations. *Polish Journal of Radiology*. 2014; Vol. 79, s.502-507, p-ISSN: 1733-134X

Staryszak J, Stopa J, Kucharska Miąsik I, Osuchowska M, Guz W, Błaż W; Usefulness of ultrasound examination in diagnosis of necrotizing enterocolitis. *Polish Journal of Radiology*. 2015; Vol. 80, s.1-9, p-ISSN: 1733-134X

Kucharska-Miąsik I, Guz W, Kowalczyk K, Ożóg K, Kłęba J, Truszkiewicz A; Ocena sztywności i włóknienia wątroby z wykorzystaniem elastografii fali poprzecznej SWE. *Inżynier i Fyzyk Medyczny* 2024. Vol.13, nr 2, s. 213-216, p-ISSN: 2300-1410

Kowalczyk K, Ożóg K, Kłęba J, Kucharska-Miąsik I, Guzik A, Guz W; The importance of ultrasonography examination in renal abscesses in pediatric patients. *European Journal of Clinical and Experimental Medicine* 2024; 22 (3): 582–588, p-ISSN:2544-2406

Balawender K, Kucharska-Miąsik I, Krukowska J, Walocha J, Golberg M, Żytkowski A; Papillary carcinoma of the thyroglossal duct cyst in a pregnant woman. *Polish Archives of Internal Medicine-Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2022; 132(11):16333. doi: 10.20452/pamw.16333.

Balawender K, Kucharska-Miąsik I, Kłosowicz M, Florek W, Clarke E, Derlatka A, Szatny-Kiedrzyńska M, Żytkowski A,: Meckel's diverticulum with intussusception in a 5-year-old patient; Ultrasound as the key to diagnosis. A case report. *Translational Research in Anatomy* 2024; Vol.35, p. 100300 <https://doi.org/10.1016/j.tria.2024.100300>

Czynny udział w konferencjach:

XVI Naukowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Ultrasonograficznego, Bydgoszcz 7-9 września 2023 – wykład - prezentacja przypadków podczas sesji CEUS

II Rzeszowskie Dni Ultrasonograficzne, Rzeszów 31.03-01.04.2023 – „Zmiany zapalne w układzie moczowym u dzieci.” – wykład - prezentacja przypadków

Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Rzeszowskiego Oddziału Regionalnego Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych (24.03.2023) wykład: „Diagnostyka ultrasonograficzna ośrodkowego układu nerwowego”.

II Ogólnopolska Konferencja Naukowa „Młoda Elektroradiologia” 11-12 maja 2019r. „USG w pediatrii”. – wykład

41 Zjazd Polskiego Lekarskiego Towarzystwa Radiologicznego 2 - 4 czerwca, 2016r. Kraków, Joanna Staryszak, Joanna Stopa, Iwona Kucharska-Miąsik, Wiesław Guz: Rzadkie przyczyny niedrożności jelita cienkiego w badaniach własnych usg (sesja plakatowa)

41 Zjazd Polskiego Lekarskiego Towarzystwa Radiologicznego 2 - 4 czerwca, 2016 Kraków, Joanna Staryszak, Joanna Stopa, Iwona Kucharska-Miąsik, Wiesław Guz: Obraz ultrasonograficzny dysplazji jąder – rzadkiej przyczyny powiększenia jądra u chłopców (sesja plakatowa)

Zjazd Oddziału Podkarpackiego Polskiego Lekarskiego Towarzystwa Radiologicznego (21.02.2013) „Patologie przewodu pokarmowego noworodków w badaniach usg”. – wykład

Szkolenie zorganizowane przez Koło Podkarpackie i Lubelsko-Radomskie Sekcji Techników Elektryki PLTR "Diagnostyka obrazowa układu kostnego u dzieci i dorosłych", Czyżów Szlachecki 03.12.2011r. „ Pierwsza pomoc, postępowanie z pacjentem urazowym”. – wykład

XIX Ogólnopolska Studencka Konferencja Kardiologiczna, Gdańsk, 20-21 maja 2005, „Charakterystyka Kliniczna Chorych z Idiopatycznymi Skurczami Komorowymi”. Magdalena Romanowicz, Katarzyna Hałas, Iwona Kucharska, Agnieszka Piluś

3rd International Congress of Medical Students and Young Doctors, Warsaw 11th- 13th May 2006, Iwona Kucharska, Marcin Welnicki, “Efficacy of 50J Shock of External Rectilinear Biphasic Cardioversion in Persistent Atrial Fibrillation.” – In Cardiology – oral presentation

3rd International Congress of Medical Students and Young Doctors, Warsaw 11th- 13th May 2006, Katarzyna Romanowska, Iwona Kucharska, Przemysław Bombiński, Wojciech Iwankowicz, Daniel Śliż, Anna Prowotorow, Magdalena Gałęcka-Wegiera, Anna Hryniewicz. “Do I live healthy? – True or false. An image of an average teenager.” – In Cardiology – oral presentation

3rd International Congress of Medical Students and Young Doctors, Warsaw 11th- 13th May 2006, Magdalena Gałęcka-Wegiera, Anna Prowotorow, Anna Wójcik, Daniel Śliż, Przemysław Bombiński, Katarzyna Romanowska, Iwona Kucharska, Anna Hryniewicz. “ The impact of parents’ education and material status of the lifestyle of teenagers” – In Health Science – oral presentation

15. Zgody Komisji Bioetycznej



KOMISJA BIOETYCZNA UNIwersYTETU RZESZOWSKIEGO
UNIwersYTET RZESZOWSKI
Kolegium Nauk Medycznych
al. mjr. W. Kopisto 2a, 35-959 Rzeszów

UCHWAŁA Nr 3/12/2020

Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Rzeszowskim

10/12/2020

Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Rzeszowskim, działając na podstawie art. 29 ust. 3 pkt 2 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 roku o zawodzie lekarza (Dz. U. z dnia 26 marca 1997 roku, Nr 28, poz.152), zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999 roku (Dz. U. Nr 47 poz. 480 z 1999 roku) w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania Komisji Bioetycznych oraz działając zgodnie z zasadami GCP (Good Clinical Practice) i ustawą z dnia 6 września 2001 roku Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2019 r. poz. 499 z póź. Zm.), po zapoznaniu się z wnioskiem złożonym przez wnioskodawcę, w wyniku przeprowadzonej dyskusji i głosowania (dnia 10.12.2020 r.) przeprowadzonych w formie zdalnej liczbą 9 głosów akceptujących spośród 9 oddanych głosów

postanawia

projekt badawczy: „Wykorzystanie elastografii rezonansu magnetycznego oraz elastografii SWE w USG w ocenie zwłóknienia i uszkodzenia wątroby u dzieci i młodych dorosłych z rozpoznaną mukowiscydozą.”

zaopiniować pozytywnie.

Uwagi: Uchwała jest ważna na okres objęty planem badań.

Przewodnicząca Komisji Bioetycznej UR

dr hab. med. Beata Sas-Korczyńska, prof. UR

Do wiadomości:

Wnioskodawca: Dr n. med. Wiesław Guz, dr n. med. Marta Rachel, lek. Iwona Kucharska - Miąsk, lek. Joanna Stopa



KOMISJA BIOETYCZNA UNIwersYTETU RZESZOWSKIEGO
UNIwersYTET RZESZOWSKI
Kolegium Nauk Medycznych
Al. mjr. Wacława Kopisto 2a, 35-959 Rzeszów
email: komisjabioetur@gmail.com

UCHWAŁA nr 2/10/2021
Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Rzeszowskiego
z dnia 06/10/2021 roku
w sprawie aneksu wniosku dotyczącego
eksperymentu badawczego

3/12/2020 z dnia 10.12.2020 roku

„ Wykorzystanie elastografii rezonansu magnetycznego oraz elastografii SWE w USG w ocenie zwłóknienia i uszkodzenia wątroby u dzieci i młodych dorosłych z rozpoznaną mukowiscydozą.”
złożonego przez lek. Iwonę Kucharską - Miąsik

§ 1

Komisja Bioetyczna Uniwersytetu Rzeszowskiego, działając na podstawie art. 29 ustawy z dnia 5 grudnia 1997 roku o zawodach lekarza i lekarza dentysty (Dz. U. 2021 r. poz. 790) i Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999 roku w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania Komisji Bioetycznych (Dz. U. 1999 r. Nr 47 poz. 480) w związku z art. 27 pkt 10² ustawy z dnia 16 lipca 2020r. o zmianie ustawy o zawodach lekarza i lekarza dentysty oraz niektórych innych ustaw (Dz.U. 2021 poz.790) oraz art. 37r ustawy z dnia 6 września 2001 roku Prawo farmaceutyczne² (Dz. U. 2021 r. poz. 974) i zgodnie z zasadami GCP (*Good Clinical Practice*), po zapoznaniu się z wnioskiem i dokumentacją eksperymentu medycznego, w wyniku dyskusji i głosowania przeprowadzonych dn. 06.10.2021 roku w formie zdalnej liczbą 10 głosów akceptujących spośród 10 oddanych głosów

postanawia

aneks eksperymentu badawczego

„Wykorzystanie elastografii rezonansu magnetycznego oraz elastografii SWE w USG w ocenie zwłóknienia i uszkodzenia wątroby u dzieci i młodych dorosłych z rozpoznaną mukowiscydozą”

oraz dokumentację badania, w tym:

opis zmian wprowadzonych do projektu,

uzasadnienie konieczności wprowadzenia zmian w projekcie

wzór informacji dla pacjentów oraz opiekunów prawnych osób które będą brać udział w projekcie badawczym

zaopiniować pozytywnie

§ 2

Uchwała wchodzi w życie z dniem jej podjęcia i obowiązuje przez okres objęty planem badań.

§ 3

Komisja Bioetyczna zobowiązuje Badacza do składania rocznych sprawozdań z realizacji projektu badawczego.

Przewodnicząca
Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Rzeszowskiego

dr hab. med. Beata Sas-Korczyńska, prof. UR

Do wiadomości: dr n. med. Wiesław Guz, lek. Iwona Kucharska-Miąsik, dr n. med. Marta Rachel, lek. Joanna Stopa
Wnioskujący podmiot: Uniwersytet Rzeszowski Instytut Nauk Medycznych

¹ ma zastosowanie do czasu wydania przez ministra właściwego do spraw zdrowia rozporządzenia regulującego szczegółowy tryb powoływania oraz sposób działania komisji bioetycznej oraz Odwoławczej Komisji Bioetycznej

² ma zastosowanie do projektów badań klinicznych

Komisja Bioetyczna
przy Okręgowej Izbie Lekarskiej
35-030 Rzeszów, ul. Dekerta 2
tel. 17 717 77 17

UCHWAŁA Nr 44/2024/B
Komisji Bioetycznej Okręgowej Izby Lekarskiej
z dnia 9 września 2024 r.

Komisja Bioetyczna Okręgowej Izby Lekarskiej w Rzeszowie działając na podstawie art. 29 ust. 3 pkt. 2 ustawy z dnia 5.12.1996 r. o zawodzie lekarza (Dz. U. z dnia 26.03.1997 r. Nr 28, poz. 152), działając zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999 r. (Dz. U. Nr 47 poz. 480 z 1999 r.) w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania, oraz trybu działania Komisji Bioetycznych, Kodeksu Etyki Lekarskiej, z uwzględnieniem zasad Deklaracji Helsińskiej (Declaration of Helsinki) oraz zasad prawidłowego prowadzenia badań klinicznych (Good Clinical Practice) i Międzynarodowej Konferencji na rzecz harmonizacji wymogów technicznych dla rejestracji środków farmaceutycznych (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use (ICH), po zapoznaniu się z dokumentami przedłożonymi wraz ze „Zgłoszeniem badań” oraz po wysłuchaniu dodatkowych informacji złożonych przez wnioskodawcę :

postanawia

w wyniku przeprowadzonej dyskusji i głosowania, Komisja pozytywnie zaopiniowała projekt badania pt. :

„Zastosowanie obrazowania wątroby metodą elastografii rezonansu magnetycznego i elastografii SWE w USG u chorych z mukowiscydozą po leczeniu przyczynowym” .

Badacz Główny :

Lek. Iwona Kucharska - Miąsik

Pozostali członkowie zespołu :

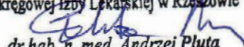
Lek. Joanna Klęba, lek. Paweł Guz

Opiekun naukowy : dr n. med. Wiesław Guz i dr hab. n. med. Marta Rachel.

Ośrodek :

Klinika Alergologii i Mukowiscydozy, Centralna Pracownia Ultrasonografii Klinicznego Zakładu Radiologii i Diagnostyki Obrazowej Klinicznego Szpitala Wojewódzkiego Nr 2 w Rzeszowie ul. Lwowska 60

oraz Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego

Przewodniczący
Komisji Bioetycznej
Okręgowej Izby Lekarskiej w Rzeszowie

dr hab. n. med. Andrzej Pluta