

TRENDY

v hepatológii

Ročník 8, číslo 2/2016

Editoriál 3

*Úvodné slovo
šéfredaktora*

Články 4

*Intestinálno – hepatálna os
(gut-liver axis)*

Abstrakty 12

*44. májové hepatologické
dni, 2016*

Abstrakty 30

*8. sympóziu o portálnej
hypertenzii, 2016*

TIRÁŽ

8. ročník, číslo 2/2016
REGISTRÁCIA MK SR pod číslom EV3591/09
ISSN: 1337-9836
Skratka časopisu: Trendy Hepatol

Šéfredaktor:

prof. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.

Redakčná rada:

prof. MUDr. Viera Kupčová, CSc.,
zástupca šéfredaktora

doc. MUDr. Mária Belovičová, PhD.
MUDr. Sylvia Dražilová, PhD.
prof. MUDr. Jozef Glasa, PhD.
prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.
prof. MUDr. Štefan Hrušovský, CSc., Dr.SVS.
MUDr. Martin Janičko, PhD.
doc. MUDr. Tomáš Koller, PhD.
doc. MUDr. Pavol Kristian, PhD.
MUDr. Marian Oltman, PhD.
MUDr. Svetlana Selčanová-Adamcová
prof. MUDr. Ivan Schréter, CSc.
MUDr. Ľubomír Skladaný, PhD.
doc. MUDr. Mária Szantová, PhD.
doc. MUDr. Martin Zima, PhD.

Vydavateľ:

PHARMEDCONS, s.r.o., Jurigovo nám. 5,
841 04 BRATISLAVA, IČO 35 905 115
tel: +421 905 617 988, fax: +421 905 677 988
e-mail: pharmedcons@pharmedcons.sk

Redaktor:

MUDr. Branislav Obšitník, PhD.

Tlačiareň:

Bittner print s.r.o.
Ivanská cesta 2C, 821 04 Bratislava
tel.: +421 (02) 5810 37 00, +421 (02) 5810 37 45
fax: +421 (02) 5810 37 37
www.bittner-print.com

Vychádza 3x ročne, 850 kusov, e-verzia: www.hepatologia.sk

Časopis vychádza
za podpory:

abbvie

Vydané: 15.6.2016

Všetky články sú dvojnásobne recenzované.
Vydavateľ nezodpovedá za údaje a názory
publikované v jednotlivých článkoch.

OBSAH

Editoriál	3
prof. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.	
Intestinálno – hepatálna os (gut-liver axis)	4
MUDr. Eliška Lovrantová, PhD. MUDr. Ľubomír Skladaný, PhD.	
44. májové hepatologické dni, 2016	12
8. sympóziu o portálnej hypertenzii, 2016	30

Vážení priatelia,

dostávate do rúk nové číslo Trendov v hepatológii. Toto číslo je prevažne venované abstraktom zo 44. Májových hepatologických dní a z 8. Sympózia o portálnej hypertenzii s hlavnou témou: Pečeň a obličky.

V tomto čísle nájdete aj jeden súhrnný referát, ktorý sa venuje vzťahu medzi črevným mikrobiómom a chorobami pečene. Ide o vysokoaktuálnu tému, pretože štúdie publikované v posledných rokoch ukázali vzťah medzi zložením črevnej mikrobioty a mnohými civilizačnými chorobami, vrátane chorôb pečene.

Pri prevzatí tohto čísla Trendov v hepatológii ste si určite všimli, že po vyše siedmich rokoch sme zmenili dizajn obálky časopisu. Dúfam, že s vizualizáciou časopisu ste spokojní a že rovnako budete spokojní aj s jeho obsahom.

Prajem príjemné čítanie.

S úctou, Peter Jarčuška

INTESTINÁLNO – HEPATÁLNA OS (GUT-LIVER AXIS)

Eliška Lovrantová, Ľubomír Skladaný

Oddelenie infektológie, FNŠP FDR, B. Bystrica

Oddelenie hepatogastroenterológie II. Interná klinika SZÚ, FNŠP FDR, B. Bystrica

Súhrn

Vzťah medzi črevným mikrobiómom a ľudským organizmom je predmetom intenzívneho výskumu, najmä v súvislosti s výskytom civilizačných ochorení vrátane obezity, inzulínovej rezistencie a stavov, ktoré sa označujú ako nealkoholová steatóza (NAFLD), či nealkoholová steatohepatitída (NASH). Bola preukázaná schopnosť mikróbov zasahovať do genetických a metabolických dejov, pričom zásadnú úlohu hrá ich kompozícia a diverzita. Podľa novej paradigmy chápeme človeka ako „superorganizmus“, zložený z ľudského a mikrobiálneho metabolómu. Koncepcia troch ľudských enterotypov vysvetľuje odlišnosti v digescii potravy u rôznych ľudí a poukazuje na súvislosti s niektorými metabolickými stavmi. Črevný mikrobióm sa interaktívne zúčastňuje na metabolických, signálnych a neuro-imuno-hormonálnych procesoch, ktoré zasahujú do fyziológie orgánov, ako je pečeň, srdce, mozog. Takáto komunikácia je označovaná ako „os“ (axis) a mikrobióm tu dostáva status „integrálneho orgánu“. Boli popísané mikroorganizmy s konkrétnym modulačným vplyvom na metabolické deje. Metódou mikrobiálnej transplantácie bolo možné preniesť medzi jedincami fenotyp obezity. Narastá evidencia, že činnosť črevných mikroorganizmov má podiel aj na vývoji steatózy pečene a jej progresie do NASH. Hlbšie spoznanie funkcie „osí“ a ich miesta v komplexite metabolických dejov umožní v budúcnosti optimalizovať stratégie prevencie a liečby metabolických ochorení aj cestou modulácie črevného mikrobiómu.

Kľúčové slová: črevný mikrobióm, enterotyp, superorganizmus, metabolizmus, črevná dysbióza, diverzita, NASH, gut-liver axis, personalizovaná medicína

GUT-LIVER AXIS**Eliška Lovrantová, Ľubomír Skladaný**

Dept. Infectology, F.D. Roosevelt Univ. Hospital, Banská Bystrica

Dept. Internal Medicine II Slovak Medical University, F.D. Roosevelt Univ. Hospital, Banská Bystrica

Abstract

Relationship between the intestinal flora and human organism is the subject of intense research, especially in relation to the occurrence of non-transmissible diseases, including obesity, insulin resistance and NAFLD/ NASH. Capacity of microbes has been proven to interfere with the genetic and metabolic processes, where crucial role was played by their composition and diversity. According to the new paradigm, a human being is seen as a „superorganism“, composed of human and microbial metabolome. The concept of the three human enterotypes explains differences in digestion of food among patients and their relationship to some of the metabolic states. Intestinal microflora interactively participates in metabolic, signaling, and neuro- immuno- hormonal processes, which affect the physiology of organs such as liver, heart, or brain. Such communication is referred to as „os“ (axis), while a microbiome received the status of a virtual „integral body organ“. Some microorganisms have been described with a specific modulation effects on metabolic pathways, and microbial transplantation has been showed to carry forward a phenotype of obesity. There is increasing evidence that intestinal microbiota do participate in the development of hepatic steatosis and its progression to NASH. Deeper knowledge of the function of „axes“ and their place in the complexity of metabolic processes could lead to optimize prevention and treatment strategies through modulation of the intestinal microbiome in the future.

Key words: gut microbiome, enterotype, superorganism, metabolism, gut dysbiosis, diversity, NASH, gut-liver axis, personalized medicine

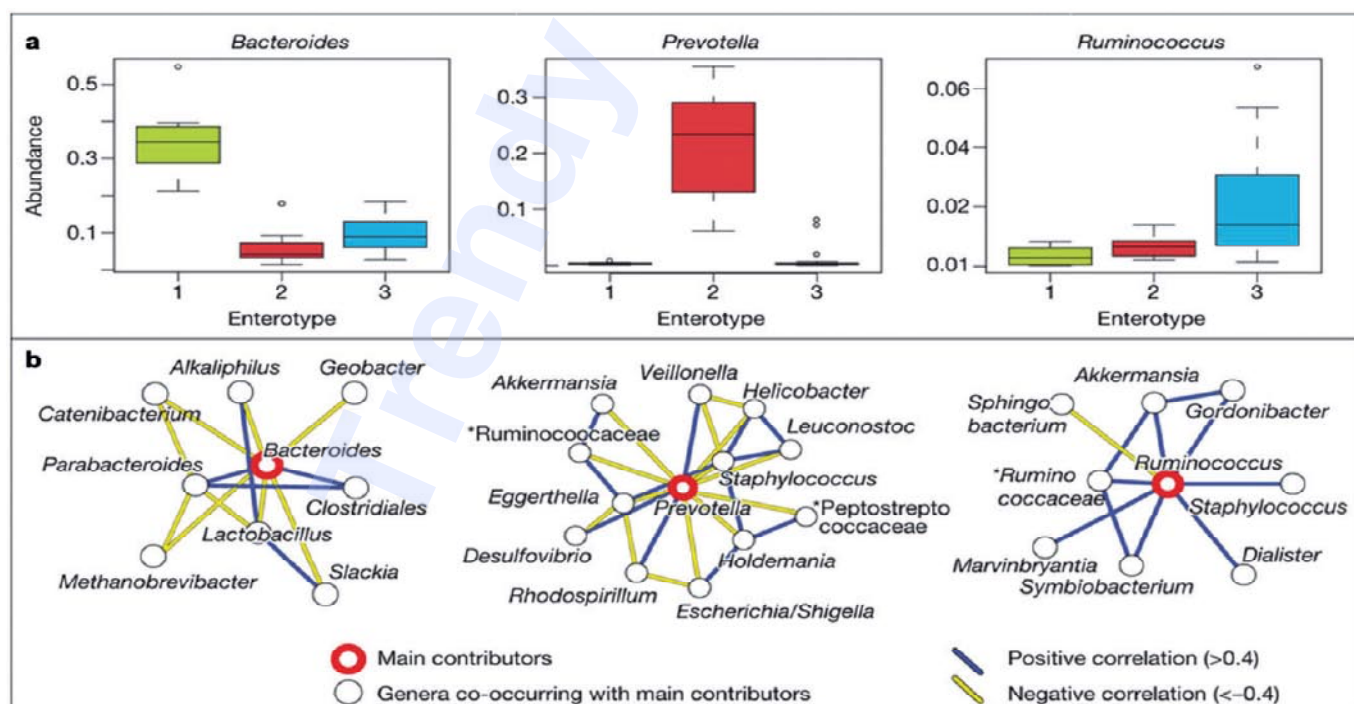
Úvod

Termín gut-liver axis bol použitý po prvý raz v roku 1978 vo vzťahu k intestinálnej produkcii imunoglobulínu A u pacientov s cirhózou pečene. Názov popisuje interaktívnu komunikáciu medzi črevom (gut) a pečeňou (liver) na metabolickej úrovni. Odvtedy pribudlo v odbornej literatúre mnoho dôkazov o funkčnom prepojení týchto dvoch orgánov v zdraví i chorobe (15). Súčasne narastá evidencia o úlohe črevných mikroorganizmov v patogenéze steatózy pečene a jej progresii do steatohepatitídy a cirhózy. Boli popísané špecifické druhy mikróbov a ich aktivity, uľahčujúce extrakciu a utilizáciu energie z potravín v asociácii s rozvojom obezity. V tejto súvislosti už možno obezitu zaradiť medzi prenosné fenotypy (napríklad cestou fekálnej mikrobiálnej transplantácie), a tu sa používa výraz „infectobesity“ (27). V zahraničnej odbornej literatúre sa stretne s výrazmi „gut microbiota“, „gut microbiome“, „gut flora“, ktoré sa často používajú promiscue. Niektorí autori odporúčajú chápať microbiota ako súhrn mikróbov ako jedincov (donedávna v slovenskej a českej odbornej literatúre črevná mikroflóra), a microbiome ako súhrn ich génov (odvodené od genome) (Turnbaugh P. J. et al. „The Human Microbiome Project“ 2007). Iní autori definujú microbiome ako dynamickú komunitu jedincov, ich genómov a mikrobiálnych aktivít v danom mikroprostredí (odvodené od -biome) (30). Pre potreby tejto publikácie bude použitý výraz črevný mikrobióm, odvodený od -biome.

Črevný mikrobióm v patogenéze ochorení pečene

Je tu nová paradigma nazerania na človeka ako na „superorganizmus“, zložený z ľudského a mikrobiálneho metabolómu, pričom mikrobiálny násobne prevyšuje ten ľudský tak v počte buniek (asi 10x), ako aj v rozsahu genofondu (100 - 150x) (37). Moderná imunológia prináša pohľad na črevný mikrobióm ako na integrálny orgán, schopný filtrovať prichádzajúce udalosti a priamo zasahovať do epigenetických dejov (10). Epigenetický potenciál ovplyvniť fenotyp jedinca v zmysle budúcej obezity či diabetu 2. typu má napríklad mikrobiálne osídlenie GIT a zloženie potravy už v útlom detskom veku. Závažnou otázkou je vytváranie tzv. rezistómov, v ktorých prežívajú organizmy kódujúce rezistenciu na antibiotiká (11). Od stravovacích návykov a niekoľkých ďalších faktorov závisí aj rôznorodosť (diverzita) črevného mikrobiómu, ako aj diferenciácia do jedného z troch ľudských enterotypov, ako boli popísané v r. 2011 v časopise Nature (1).

Enterotypy sú relatívne voľné mikrobiálne spoločenstvá, čiastočne sa prekrývajúce, pričom v každom z nich dominuje iný bakteriálny druh: *Bacteroides*, *Prevotella* alebo *Ruminococcus* (Obr. 1). Enterotypy nemajú súvislosť s vekom, rasou, rodom alebo BMI, ale s dlhodobým diétnym stereotypom. Každý enterotyp v úlohe svojho prebiotika preferuje iné nutrienty a inklinuje k odlišným metabolickým súvislostiam



Obr. 1: Ľudské enterotypy

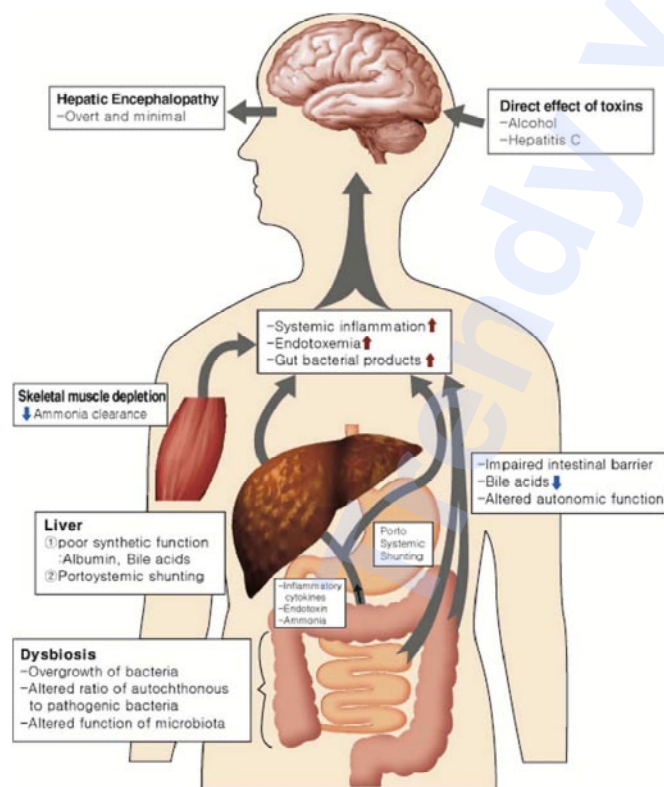
Podľa Macmillan Publishers: Nature (Arumugam et al., 2011).

(1). Napríklad u obéznych a tzv. „metabolicky chorých“ ľudí sa vyskytoval enterotyp 1 (O. Pedersen 2010, Steno Diabetes Center, Dánsko). Tento enterotyp podmieňuje potrava zložená prevažne z živočíšnych bielkovín a nasýtených tukov (Wu GD et al., Science 2011). Boli popísaní aj jednotliví členovia týchto mikrobiálnych komunít, ktorí prispievajú k eskalácii zápalu, k obezite či k metabolickému syndrómu s jeho modalitami a následkami, napríklad *Methanobrevibacter smithii*, *Enterobacter* a *Bilophila wadsworthia* (9). Viacerí autori poukazujú na existenciu odlišných mikrobiómov u štíhlych a u obéznych ľudí, pričom obezita bola v asociácii s redukovanou diverzitou črevnej mikróflóry. Tzv. „obézny mikrobióm“ má zvýšenú kapacitu pre utilizáciu energie z prijatej potravy a táto vlastnosť je prenosná. V pokuse kolonizácia myši tzv. „obéznou mikróflórou“ vedie u recipienta k signifikantne vyššej mase tuku, než kolonizácia tzv. „štíhlou mikróflórou“ (26).

Ochorenia pečene sú asociované aj so špecifickými nepriaznivými zmenami v zložení črevného ekosystému, tzv. dysbiózou (Obr. 2). Otázka, či dysbióza pomôže vysvetliť vývoj od steatózy k NASH a či bude manipulácia črevným mikrobiómom použiteľná v armamentáriu liečby obezity, metabolického syndrómu, NAFLD/NASH,

je v centre odborného záujmu a nebola zatiaľ definitívne zodpovedaná. Na druhej strane už existujú dôkazy o kandidátoch na „metabolicky protektívne baktérie“, ako sú *Akkermansia muciniphila* a *Saccharomyces boulardii* (Cani 2014, Everard et al 2014). Štúdia z r. 2014 uvádza baktérie *Lactobacillus*, *Alobaculum*, *Rikenellaceae*, *Candidatus arthromitus* ako vhodné na reštauráciu mikrobiómu po antibiotickej liečbe v detstvom veku v prevencii neskorších metabolických problémov (7). *Akkermansia muciniphila* tu zaujala popredné miesto a od r. 2015 prebieha klinické skúšanie jej uvedenia na trh ako probiotika. Príklady potravín odporúčaných v úlohe prebiotika pre *A. muciniphila* sú psyllium, kukuričná múka, surové zemiaky, múka zo zelených banánov, čakankový koreň, listy púpavy, cesnak, pór, cibuľa, špargľa, pšeničné otruby, brusnice (12). Konzumácia probiotík a prebiotík znižuje v pokuse veľkosť adipocytov v tukových zásobách a mechanizmom je zrejme zlepšené vylučovanie sterolov a žľových kyselín stolicou v kombinácii s redukovanou absorpciou tukov (Hamad et al. 2009). Príjem probiotickej baktérie *Lactobacillus gasseri* SBT2055 viedol k redukcii viscerálneho a podkožného tuku (Kadooka et al. 2010). Avšak pre dosiahnutie pozitívnych účinkov je potrebná každodenná konzumácia výrobkov s obsahom živých mikroorganizmov v množstve najmenej 10⁶ – 10⁹ KTJ (kolónie tvoriacich jednotiek) (Koreňová 2011). Vhodným riešením sú enterosolventné kapsule, ktoré sú odolné voči nízkemu pH a prejdú tak do čreva bez poškodenia a zmeny vlastností (Jarčuška et al., 2016). V súvislosti s prospešnosťou probiotík je nutné uvážiť, že konkrétny probiotický kmeň bol skúmaný v súvislosti s konkrétnym ochorením, a preto nemožno vyvodzovať závery, že každé probiotikum je vhodné na liečbu každého ochorenia (19). V odbornej literatúre narastá aj evidencia o možnom zásadnom vplyve diéty na črevný mikrobióm v súvislosti s hepatocelulárnym karcinómom (HCC) u rizikových populácií (20). Hľadajú sa látky so špecifickým prebiotickým efektom na vybrané populácie črevných mikroorganizmov, ktoré je žiaduce podporiť. Takže na ľudskú stravu sa treba pozerať aj ako na zdroj „potravy“ pre črevné mikroorganizmy, a od tejto myšlienky sa odvíja filozofia nutričnej prevencie a rehabilitácie či preventívnej gastronómie.

NM504 je nový preparát v klinickom skúšaní od r. 2015 a má byť schopný zlepšiť toleranciu glukózy, redukovať lipidémiu a zápalové procesy v pečeni, pričom zlepšenie metabolického



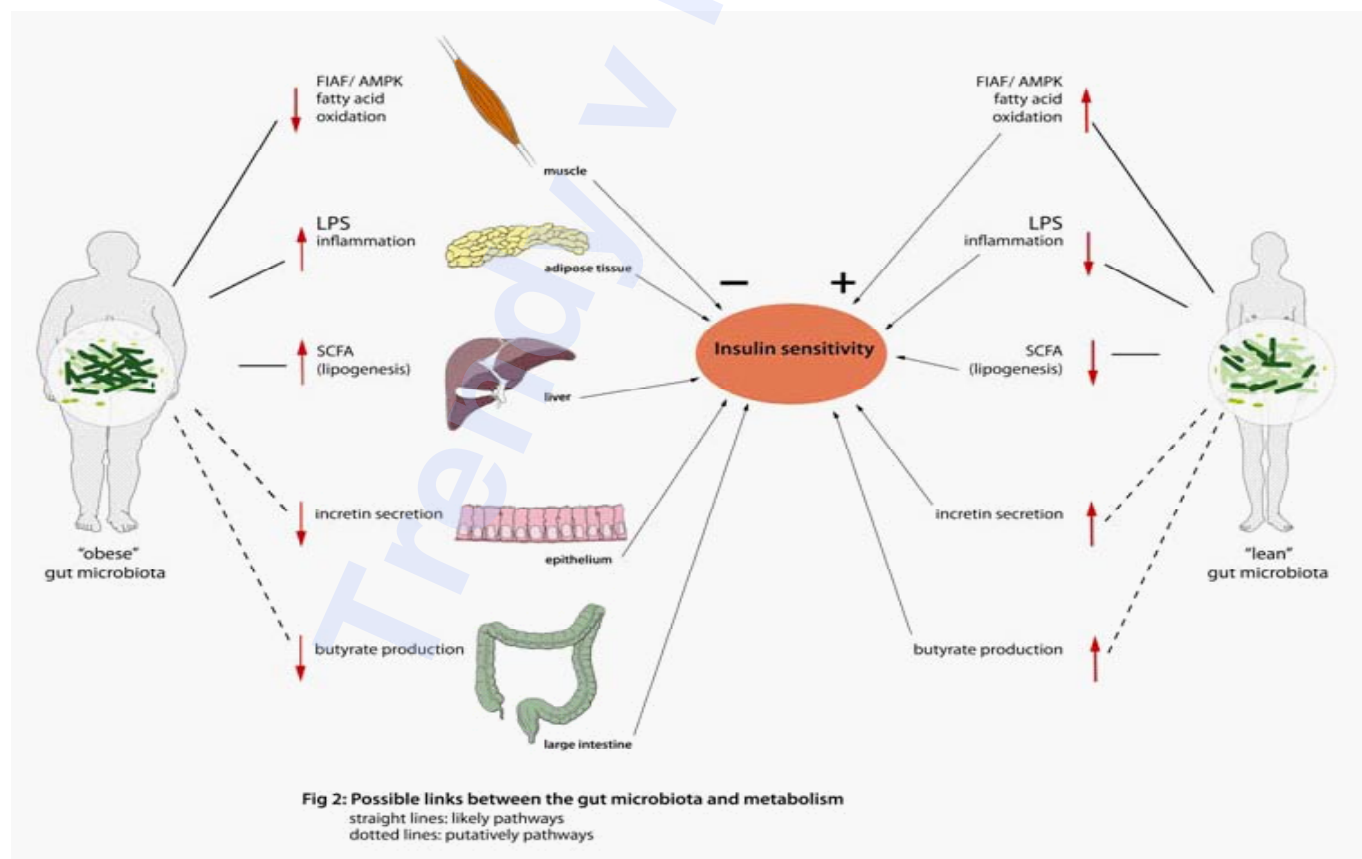
Obr. 2: Schéma rozvoja dysbiózy a hepatálnej encefalopatie. Podľa Gut Microbes.32 Copyright 2014, Landes Bioscience.

stavu je deklarované aj bez zmeny diéty. Formula obsahuje inulín, betaglukán a polyfenoly bohaté na antokyány (23). Inulín a beta-glukán pomáha s produkciou SCFAs, betaglukán navyše chráni hlienovú vrstvu čreva a aktivuje imunitný systém GIT. Uvedieme pre zaujímavosť, že jednotlivé zložky tohto budúceho potentného prebiotika sú pre čitateľa dostupné už dnes vo forme čakanky, topinamburu, hlavy ustricovitej a tmavého ovocia, bohatého na antokyány.

V etiopatogenéze metabolických ochorení sa pravdepodobne uplatňujú aj iné ako len bakteriálne mikroorganizmy. Príkladom sú adenovírusy Ad-36 (28), Ad-37, Ad-5 s priamym efektom na adipocyty, akumuláciu triglyceridov a diferenciáciu preadipocytov na zrelé bunky (2). V metaanalýze 10 štúdií o 2870 subjektoch bol BMI infikovaných vírusom Ad-36 signifikantne vyšší oproti neinfikovaným. Infekcia Ad-36 bola nájdená u 30 % obéznych verzus 11 % neobéznych ľudí. V tejto súvislosti je v štádiu klinického skúšania špecifická vakcína. Úloha črevného mykobiómu (kvasiniek a vláknitých húb) nebola predbežne upresnená, je však známa spoluúčasť niektorých parazitárnych druhov na rozšírení diverzity a na dozrievaní časti imunitného systému, asociovej s GIT (GALT).

Plne vyvinutý, zdravý a funkčný mikrobióm s primeranou diverzitou je zásadnou okolnosťou v udržaní integrity črevnej steny. Konkrétne ochrannú úlohu hrá aj baktéria *Akkermansia muciniphila*, ktorej životným prostredím je hlien (mucín) a ktorá sa vyskytuje ako súčasť ľudského enterotypu 2 a 3. Deficit tejto baktérie je asociovaný s obezitou a inzulínovou rezistenciou, kým jej produkty majú regeneračný efekt na črevný epitel, pomáhajú redukovať endotoxémiu a zápal. Niektoré látky v priemyselne vyrábanej (procesovanej) strave pôsobia ako detergenty, menia vlastnosti mucínu, uľahčujú mikrobiálnu translokáciu a bránia regenerácii sliznice. Podľa literatúry môžu niektoré emulzifikačné zložky procesovanej stravy (tzv. westernizovaná diéta) prispievať k incidencii obezity, metabolického syndrómu a chronických zápalových procesov. V zložení a práci črevného mikrobiómu existujú isté diurnálne rytmy, navodené diétnymi návykmi. Vysokotuková diéta okrem iných nepriaznivých okolností narúša tento cirkadiárny systém, čím ďalej prispieva k rozvoju exogénnej obezity (18).

Medzi črevným mikrobiómom ako virtuálnym orgánom, inými orgánmi a systémami existuje obojsmerná komunikácia, nazývaná v odbornej literatúre ako „os“ (axis). Komunikačná „os“ me-



Obr. 3: Vzťahy medzi črevným mikrobiómom a metabolizmom
Podľa Vrieze et al, *Diabetologia* 2010, 53(4):606-13.

dzi črevom a pečeňou sa označuje ako gut - liver axis, ďalšie „osi“ spájajú mikrobióm so srdcom (gut – heart axis) a s mozgom (gut – brain axis). Existuje však aj gut-gut axis a táto „os“ sa uplatňuje v autoregulácii mikroprostredia čreva s jeho obyvateľmi pomocou kontroly enterálnej sekrécie serotonínu (14). Úzka komunikácia existuje aj s neuro-imuno-hormonálnym systémom a predmetom intenzívneho výskumu je napríklad úloha endokannabinoidového signálneho systému. Okrem produkcie látok charakteru neurotransmitterov, či látok s ACE- inhibičnou aktivitou produkujú, črevné mikroorganizmy aj organické kyseliny (butyrát, acetát, mastné kyseliny s krátkym reťazcom) a ďalšie molekuly s dôležitým trofickým efektom - ako dodatočný zdroj energie. Mnohé z nich majú súčasne charakter signálnych molekúl pre iné tkanivá a orgány, alebo zasahujú do celkového metabolizmu hostiteľa (27) (Obr. 3). Butyrát (kyselina maslová) produkovaný pri digestii vlákniny vykazuje protektívne vlastnosti pri kolorektálnom karcinóme a lymfómoch, a to v úlohe inhibítora HDAC (históndeacetyláza) (29).

Ludský mikrobióm môže byť tým dlho hľadaným ohnivkom, ktoré spája genetickú predispozíciu a manifestáciu choroby (22). Zvýšená intestinálna permeabilita, mikrobiálna translokácia a endotoxémia patria k favoritom v chápaní patogenézy chronického zápalu v procese vývoja NAFLD/ NASH/ cirhóza pečene. Translokácia je definovaná ako prítomnosť životaschopných baktérií v inak sterilnom prostredí mezenterálnych lymfatických uzlín, pričom predpokladanou cestou translokácie je lymfatická drenáž a/ alebo portálny venózný systém. Kultivačný záchyt v uzlinách koreluje so závažnosťou cirhózy (6). Zaujímavým faktom zostáva, že väčšina kultivačne potvrdených baktérií patrí k rodu *Enterobacteriaceae*, kým črevná mikroflóra pozostáva predovšetkým z rodov *Bacteroides* a *Firmicutes* (3). Hladina lipopolysacharidov (LPS) bakteriálnej etiológie v krvi bežne kolíše podľa príjmu stravy. V pokuse na myšiach 4-týždňová vysokotuková diéta viedla k trojnásobnej elevácii LPS, t.j. až na hranicu metabolickej endotoxémie. Pokusne vyvolaná metabolická endotoxémia u myši po 4 týždňoch trvania viedla ďalej k poruche glukózovej tolerancie, hyperinzulinémii, nadváhe a steatóze pečene (5). Črevná mikroflóra môže prispievať k rozvoju NAFLD cez komplexné aktivity dvoch proteínových rodín NLRs a TLRs, ako aj cez inflammasómy. Nedostatok niektorých členov NLR skupiny bol

u myši asociovaný s intestinálnou dysbiózou, s akumuláciou LPS a bakteriálnej DNA v portálnom venóznom obeh. Bakteriálne produkty potom stimulovali TLRs v pečeni s následnou expresiou prozápalových cytokínov. Aktivitu génov kódujúcich TLRs bolo možné ovplyvniť diétnou intervenciou, čo svedčí pre dôležitú úlohu tripartitného vzťahu medzi hostiteľom, mikrobiómom a stravovacími návykmi (13).

Mikrobióm GIT je dynamické spoločenstvo, ktoré kontinuálne mapuje prostredie a promptne reaguje na okolnosti (tzv. „mikrobiálne zrkadlo“). Nová generácia mikróbov nastupuje každých 20 minút, pričom práve rýchlosť evolúcie pomáha udržať adaptabilitu systému a dynamickú rovnováhu celého „superorganizmu“. Pri ochoreniach pečene a najmä v súvislosti s ich progresiou boli pozorované zmeny v zložení a činnosti mikroorganizmov, od intímnych posunov po závažnú dysbiózu (Tab.1). Vývoj týchto zmien bol doteraz preštudovaný len čiastočne, preto stav mikrobiómu napríklad u cirhózy pečene, jeho stabilita v čase a špecifická v období dekompenzácie či encefalopatie sú predmetom intenzívneho záujmu (16). Nemej dôležité budú dáta z peritransplantačného obdobia, kedy o pooperačnom priebehu a výskyte infekčných komplikácií po transplantácii pečene rozhoduje okrem iných faktorov aj stupeň regeneračnej kapacity (super)organizmu.

Tab. 1: Mikrobióm a ochorenia pečene

NAFLD	<i>Bacteroidetes</i> ↓ <i>Prevotella</i> ↑ <i>Porphyromonas</i> ↑
Cirhóza	<i>Enterobacteriaceae</i> ↑ <i>Streptococcaceae</i> ↑ <i>Bifidobacteria</i> ↓ <i>Lvachnospiraceae</i> ↓ <i>Bacteroidetes</i> ↓ <i>Firmicutes</i> ↓ <i>Streptococcus</i> spp. ↑ <i>Veillonella</i> spp. ↑
Alkoholizmus	<i>Bacteroidaceae</i> ↓ <i>Prevotellaceae</i> ↑
ALD cirhóza	<i>Enterobacteriaceae</i> ↑ <i>Porphyromonadaceae</i> ↑
Cirhóza s encefalopatiou	<i>Alcaligenaceae</i> ↑

Podľa: Masami Minemura, Yukihiko Shimizu *Gut microbiota and liver diseases*
World J Gastroenterol. 2015 Feb 14; 21(6): 1691–1702.

V r. 2015 bola publikovaná rozsiahla metaanalýza, ktorá potvrdila očakávaný efekt preventívnej starostlivosti o črevný mikrobióm formou podávania probiotík u pacientov v príprave na transplantáciu pečene (25). V štúdií Bajaja a kol. z roku 2013 bola u 244 pacientov s cirhózou pečene vyšetrovaná črevná mikrofóra metódou pyrosekvenčnej analýzy bakteriálneho génu 16S rRNA. Pomer medzi autochtónnym a neautochtónnym osídlením bol označený ako cirrhosis dysbiosis ratio (CDR). Hodnota CDR bola najvyššia u zdravých kontrol (2.05), nasledovaná kompenzovanou (0.89), dekompenzovanou (0.66) cirhózou a osobami s nutnosťou hospitalizácie (0.32, $p < 0.0001$). Hodnota CDR bola v nepriamej korelácii s hladinou endotoxínu. Mikrobióm a CDR boli stabilizované u ambulantných pacientov (0.91 až 0.86, $p = 0.45$). V súvislosti s rozvojom hepatálnej encefalopatie bola nájdená progresia dysbiózy (1.2 až 0.42, $p = 0.03$). Pri dlhodobom sledovaní boli zaznamenané signifikantné rozdiely v hodnotách CDR v súvislosti s infekciami, a nízka hodnota CDR bola asociovaná aj s orgánovými zlyhaniami a mortalitou do 30 dní. CDR tak môže byť užitočným kvantitatívnym parametrom mapujúcim progresiu cirhózy pečene.

Dysbióza a endotoxémia sú považované za kritické komponenty aj pri alkoholovej chorobe pečene (ALD) (8). Konzumácia alkoholu vedie k uvoľňovaniu tesných junkčných spojení me-

dzi intestinálnym epitelom, k zvýšeniu črevnej permeability a influxu LPS a toxínov bakteriálneho pôvodu do portálneho a periférneho obehu, pričom tento jav je v pokuse ovplyvniteľný probiotikami a antibiotikami (17). Mikrobióm pri NASH obsahuje zvýšenú hladinu endogénneho alkoholu produkovaného mikroorganizmami s následným prestupom alkoholu do krvného obehu. Tento fakt podporuje stanovisko o úlohe črevného mikrobiómu v patogenéze ALD aj NAFLD. Okrem poškodenia alkoholom možno označiť ako alarmujúcu aj hepatotoxicitu xenobiotík (Tab. 2). Črevný mikrobióm má schopnosť biotransformácie xenobiotík vrátane liekov, diétnych komponentov a environmentálnych toxínov, a to ešte pred ich absorpciou, čím zabezpečuje tzv. prvolíniový metabolizmus. Tento efekt môže viesť buď k poklesu koncentrácie týchto látok v cirkulácii a cieľovom tkanive, alebo k ich aktivácii (sulfasalazin), inaktivácii (metotrexat), či ku vzniku metabolitov s novými vlastnosťami (A. Prados, 2016). Výsledky výskumu spoluúčasti mikrobiómu na metabolizme hepatotoxických xenobiotík by mohli viesť k ich využitiu v diagnostike a podpornej liečbe na úrovni črevného mikrobiómu ako súčasti budúcej personalizovanej medicíny.

Personalizovaná liečba

Všeobecné diétne odporúčania neprinášajú očakávaný výsledok. Existencia interindividuálnej variability v postprandiálnej glykemic-

Tab. 2: Histologické prejavy poškodenia pečene

Patologický nález	Mechanizmus poškodenia	Xenobiotikum
Zonálna nekróza	Voľné radikály, neoantigény	Acetaminofen, halotan
Toxická hepatitída	Formovanie hapténov	Isoniazid, fenytoin, sulfonamidy
Mikrovezikulárna steatóza	Chybná β -oxidácia mastných kyselín	Tetracyklín, valproát, tamoxifen
Makrovezikulárna steatóza	Zvýšená syntéza triglyceridov	Etylizmus
Fosfolipidóza	Formovanie lyzozomálnych inklúzií	Perhexilin maleát, amiodaron
Hepatokanalikulárna cholestáza	Zápal a deštrukcia biliárnych kanálikov	Chlorpromazin
Kanalikulárna cholestáza	Pokles membránovej fluidity	Steroidy
Venookluzívna choroba	Trombóza terminálnych venul	Radiácia, azatioprin, 6-thioguanin
Pelióza pečene	Poškodenie membrán sinusoidov	Steroidy, tamoxifen
Nádory	Neznámy	Steroidy

kej odpovedi po identických potravinách môže súvisieť aj s kompozíciou črevného ekosystému (Zeevi D, 2015). Riešením by bola implementácia personalizovanej diéty, založenej na konkrétnom metabolickom stave pacienta. Modulácia mikrobiómu diétnou intervenciou v liečbe komponentov a komplikácií metabolického syndrómu je dnes považovaná za perspektívne použiteľnú. Intenzívny výskum prebieha tak in vivo a in vitro v oblasti biómu črevných mikroorganizmov, ako aj na úrovni informačných technológií a matematického modelovania ľudského mikrobiómu. V systéme CASINO (Community And Systems-level Interactive Optimization) ide o snahu vytvoriť nástroj pre individualizovanú diétnu intervenciu pre osoby s metabolickým ochorením na základe výšetrenia ich stolice (enterotypu) a sérového metabolómu (24). Personalizované diéty budú obsahovať špecifické typy probiotík, ich prebiotík, ako aj aplikáciu mikrobiálnych produktov – bakteriocínov (MAMPs, microbial-associated molecular patterns) s imunomodulačným efektom (21). Veľmi dôležitou súčasťou rozhodovania sa zrejme stane voľba diétnych komponentov v duchu nálezov, že niektoré mono-, di-, oligosacharidy a polyoly (FODMAPs) nepriaznivo menia taxonomické zloženie a metabolické aktivity črevných mikróbov s viacerými rizikami pre eskaláciu zápalu či výskyt kolorektálnych neoplázií (4). V čase, keď budú spracované výsledky vyšetrení mikrobiómov u dostatočne veľkej kohorty pacientov s ochoreniami pečene a výstupy budú priradené ku konkrétnym klinickým stavom, budeme schopní uchopiť otázku personalizácie liečby tak, aby jednotlivý pacient s odlišným mikrobiómom mohol dostať čo najprecíznejšiu liečbu. Tento cieľ však vyžaduje nielen určenie kompozície mikrobiómu, ale aj dostatok informácií o podstate samotnej pečenej choroby,

systémového zápalu a ďalších faktorov. Získaný komplexnejší pohľad nám v budúcnosti umožní stratifikáciu pacientov za účelom poskytovania optimálnej liečby na individuálnej báze. Niektorí pacienti tak budú profitovať z manipulácie črevným mikrobiómom, iní budú vyžadovať odlišný terapeutický prístup.

Záver

Rozsah spoluúčasti črevného mikrobiómu na etiopatogenéze metabolických a pečenej ochorení ešte zďaleka nie je definitívne stanovený. Interakcie medzi mikroorganizmami a hepatocytmi, adipocytmi, imunokompetentnými a inými bunkami, ako aj s orgánmi a orgánovými systémami vyžadujú ďalšie upresnenia. V súčasnosti však existuje mnoho indícií, že pohľad a výskum týmto smerom má zmysel a nové vedomosti budú v krátkom čase súčasťou armamentária individualizovanej farmakologickej, ale aj nefarmakologickej (diétnej) liečby pacientov s rôznymi typmi a štádiami pečenej ochorení v praxi. Očakávame príchod novej generácie funkčných potravín pre ľudí, ale aj pre zvieratá, ktorých produkty sú súčasťou ľudskej stravy. Očakávame nové definované probiotiká a s nimi asociované prebiotiká pre špecifické situácie v preventívnej a liečebnej stratégii, a v neposlednom rade aj pre oblasť regenerácie a anti-aging procesov orgánov a tkanív. Integrálnou súčasťou filozofie a praxe, zameranej na nastolenie a udržanie dobrej kondície a diverzity črevného mikrobiómu, a s ním aj na zdravie ľudskej časti „superorganizmu“, by sa mal stať racionálny životný štýl a v neposlednom rade problematika potravín a každá jej časť.

Aby sa uplatnila Hippokratova rada „NECH JE JEDLO LIEKOM TVOJIM“ (377 p. n. l.).

Literatúra

1. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473(7346):174–180.
2. Atkinson RL. Viruses as an etiology of obesity. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(10):1192–1198.
3. Bajaj JS. Microbiome and Complications of Liver Disease. *Clin Liver Dis*. 2015;5(4):96–99.
4. Bureš J.: Střevní mikrobiom: zapomenutý orgán. 33. Český a slovenský gastroenterologický kongres Praha, 12.-14. listopadu 2015.
5. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M et al. Metabolic Endotoxemia Initiates Obesity and Insulin Resistance. *Diabetes*. 2007;56(7):1161–1172.
6. Cirera I, Bauer TM, Navasa M, et al. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2001;34:32–37.
7. Cox LM, Shingo Y, Jiho S, et al: Altering the Intestinal Microbiota during a Critical Developmental Window Has Lasting Metabolic Consequences. *Cell*. 2014;158:705–21.
8. Compare D, Coccoli P, Rocco A, et al: Gut–liver axis: The impact of gut microbiota on non alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012;22(6):471–476.
9. David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014;505(7484):559–63.
10. Dietert R, Dietert J. The Completed Self: An Immunological View of the Human-Microbiome Superorganism and Risk of Chronic Diseases. *Entropy*. 2012;14 (11):2036–2065.
11. Dietert RR, Dietert JM. The Microbiome and Sustainable Healthcare, *Healthcare*. 2015; 3(1):100–129.
12. Everard A, Belzer C, Geurts L, et al.: Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(22):9066–9071.
13. Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, et al. Host-Gut Microbiota Metabolic Interactions. *Science*. 2012;336(6086):1262–1267..
14. Yano JM, Yu K, Donaldson GP, et al. Indigenous Bacteria from the Gut Microbiota Regulate Host Serotonin Biosynthesis. *Cell*. 2015;161(2):264–276.
15. Ilan Y. Leaky gut and the liver: A role for bacterial translocation in nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol*. 2012;18:2609–2618.
16. Jarčuška P: Črevný mikrobióm, infekcia a fibrogenéza pri chorobách pečene. 44. MHD Hepatológia 2016: výzvy a perspektívy. 19.-21.máj 2016.
17. Kirpich IA, Solovieva NV, Leikhter SN, et al. Probiotics restore bowel flora and improve liver enzymes in human alcohol-induced liver injury: a pilot study. *Alcohol*. 2008;42:675–682.
18. Leone V, Gibbons SM, Martinez K, et al. Effects of Diurnal Variation of Gut Microbes and High-Fat Feeding on Host Circadian Clock Function and Metabolism, *Cell Host Microbe*. 2015; 17(5):681–689.
19. Lörincziová P. Ľudský mikrobióm z pohľadu nutričného terapeuta. *Bakalárska práca*. Brno: Lekárska fakulta, Masarykova univerzita 2016:1–105.
20. Mandair DS, Rossi RE, Pericleous M et al. The impact of diet and nutrition in the prevention and progression of hepatocellular carcinoma. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;8(4):369–382.
21. Noecker C, Borenstein E. Getting personal about nutrition *Trends Mol Med*. 2016;22(2):83–85.
22. Oltman M, Skladaný L, Jarčuška P: Pečeň a mikrobiota. *Gastroenterol prax*. 2015;14(1): 23–30.
23. Rebello CJ, Burton J, Heiman M, Greenway FL. Gastrointestinal microbiome modulator improves glucose tolerance in overweight and obese subjects: A randomized controlled pilot trial. *J Diabetes Complications*. 2015;29(8):1272–1276.
24. Shoaie S, Ghaffari P, Kovatcheva-Datchary P, et al. Quantifying Diet-Induced Metabolic Changes of the Human Gut Microbiome, *Cell Metabolism*. 2015;22(2):320–331.
25. Sawas T, Al Halabi S, Hernaez R, et al. Patients Receiving Prebiotics and Probiotics Before Liver Transplantation Develop Fewer Infections Than Controls: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Gastroenterol and Hepatol*. 2015;13(9):1567–1574.
26. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest *Nature* .2006;444:1027–1031.
27. Vajro P, Paolella G, Fasano A. Microbiota and gut-liver axis: a mini-review on their influences on obesity and obesity related liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013; 56(5):461–468.
28. Vítek L.: Jak ovlivnit nadváhu a obezitu. Praha: Grada Publishing a.s. 2008:1–160.
29. Wei W, Sun W, Yu S, et al. Butyrate production from high-fiber diet protects against lymphoma tumor, *Leuk Lymphoma*. 2016;doi:10.3109/10428194.2016.1144879.
30. Whipps JM, Lewis K, Cook RC. Mycoparasitism and plant disease control. *Fungi in Biological Control Systems*. Manchester: Manchester University Press 1988:1–176.

MUDr. Eliška Lovrantová, PhD.

Oddelenie infektológie, FN sP FDR, B. Bystrica
Infekčná ambulancia - Cesta k nemocnici 197401 Banská Bystrica
elovrantova@nspbb.sk

44. MÁJOVÉ HEPATOLOGICKÉ DNI, 2016

Miesto konania: Donovaly

VÝSLEDKY LIEČBY CHRONICKEJ HEPATITÍDY C (CHC) 3-KOMBINAČNOU LIEČBOU S PROTEÁZOVÝMI INHIBÍTORMI 1. GENERÁCIE

Adamcová-Selčanová S., Kristian P., Schréter I., Virág L., Skladaný L.

Úvod: S objavením vírusu HCV (Hepatitis C Virus, HCV) sa postupne vyvíjala aj jeho liečba. Prieľomom v liečbe CHC po 10 rokoch bolo pridanie tretieho lieku k 2K (pegylovaný interferón a ribavirín) z kategórie inhibítorov proteázy NS3-4A, vznikla tzv. trojkombinácia (3K). Medzi prvé z nich patrili telaprevir a boceprevir.

Cieľ: Vyhodnotiť efekt liečby 3K a jej nežiadúce účinky u pacientov liečených v hepatologickej ambulancii FNŠP FDR BB a infektologickej ambulancii UN LP KE.

Metodika: Analýza retrospektívne zhromažďovaných údajov z databázy hepatologickej ambulancie FNŠP FDR BB a infektologickej ambulancie UN LP KE medzi rokmi 2011 a 2015. **Vstupné kritériá:** liečba 3K s telaprevirom alebo boceprevirom. Sledované premenné: rod; vek; stupeň fibrózy; vstupná virémia (HCV RNA PCR); typ odpovede na predošlú liečbu 2K; druh použitého proteázového inhibítora; odpoveď na liečbu v 12 týždni (T); odpoveď na konci liečby (EVR); prerušenie liečby; trvalá virologická odpoveď (SVR); SVR v súvislosti so stupňom fibrózy; SVR v súvislosti s odpoveďou na predošlú liečbu 2K; nežiadúce účinky.

Výsledky: V sledovanom intervale bolo v oboch centrách liečených 118 pacientov, z toho 59 mužov (50%). Priemerný vek v kohorte bol 55,2 rokov (27-79). Pred zahájením liečby 3K malo 63% pac. fibrózu v pásme F3-4 podľa METAVIR, 37% pac. v pásme F0-2. Priemerná vstupná hodnota HCV RNA PCR bola 5055057,5 IU/ml (4330- 40700000). Podľa predošlej odpovede na liečbu 2K – 28% pac. bolo relapsérov, 25% non – respondérov, 30% parciálnych respondérov, 7% pac. patrilo do skupiny breakthrough a 10% pac. zatiaľ nepodstúpilo žiadnu liečbu HCV infekcie, tzv. naivní pacienti. Na liečbu s proteázovými inhibítormi prvej generácie s telaprevirom bolo indikovaných 38% pac., 62% podstúpilo liečbu s boceprevirom. V 12 T v kohorte na liečbu 3K odpovedalo 69% pac., odpoveď na konci liečby (EVR) dosiahlo 62% pac., liečba bola prerušená u 36% pac. Trvalú virologickú odpoveď (SVR) dosiahlo 51% pac., u 3% ešte neuplynul potrebný čas na vyhodnotenie. V súvislosti so stupňom fibrózy v skupine pac. s F0-2 bola dosiahnutá SVR v 71%, pri F3-4 bola SVR 39%. Podľa typu odpovede na predošlú liečbu bola u relapsérov SVR 73%, u parciálnych respondérov SVR 51%, u non-respondérov 33%, pri breakthrough rovnako 33% a u naivných pac. 42%, pričom u 8% naivných pac. a 11% s odpoveďou breakthrough SVR ešte nevieme hodnotiť. V skupine 3K s boceprevirom bola SVR 47%, pri 3K s telaprevirom bola SVR 58%. Dominujúcim nežiadúcim účinkom bola anémia 80%, potom Ne-pénia 69%, Tr-pénia 64%, únava a slabosť 58%, váhový úbytok bol zaznamenaný u 40%, dyspetické ťažkosti 31%, kožné prejavy (pruritus a dermatitída) 19%, nespavosť 16%, infekcie 11%, nervozita 9%, alopecia 8%, análny pruritus 3%, u 2% došlo k dekompenzácií cirhózy pečene a 1 pacient (1%) exitoval.

Záver:

1. Vzhľadom na nepriaznivú vstupnú charakteristiku pacientov v súbore (veľký podiel F3-4, väčšina non – respondérov a parciálnych respondérov na 2K) sú celkové výsledky SVR porovnateľné so štúdiami.
2. SVR v sledovanej kohorte bola závislá od štádia fibrózy a odpovede na predchádzajúcu liečbu.
3. V sledovanej kohorte dominovali predovšetkým hematologické nežiadúce účinky (NÚ). Dominovala anémia, v menšej miere neutropénia a trombocytopénia. V porovnaní so štúdiami (RESPOND a REALIZE) bol podiel anémie vyšší v priemere o 40%. Z ostatných NÚ bol vo vyššej miere zaznamenaný váhový úbytok/anorexia. Ostatné NÚ boli porovnateľné so štúdiami.
4. Zavedenie 3K s BOC a TPV v danom čase do praxe prinieslo po dlhšej dobe (10 rokov) významné zlepšenie efektivity liečby a nádej pre pacientov, ktorí zlyhali na 2K.

LIEČBA CHRONICKEJ HEPATITÍDY C U PACIENTOV S OCHORENÍM OBLIČIEK

Dražilová S.

Napriek tomu, že liečba chronickej hepatitídy C prešla v poslednom období revolučnou zmenou, pacienti s chronickým obličkovým ochorením ostávajú stále ťažko liečiteľnou skupinou pacientov. Prítom chronická hepatitída C zvyšuje mortalitu pacientov s chronickým obličkovým ochorením v 4. a 5. štádiu a zvyšuje pravdepodobnosť zlyhania obličkového štetu. Vzhľadom na renálnu elimináciu sofosbuviru liečebný režim sofosbuvir/ ledipasvir môže byť použitý len u pacientov s glomerulárnou filtráciou do 30ml/min/1,73m². Pacienti s ťažkým obličkovým ochorením (GF < 30ml/min/1,73m²) a dialyzovaní pacienti vyžadujú iné protivírusové režimy. Farmakokinetické údaje ukázali možnosť využitia kombinácie ombitasvir, paritaprevir potencovaný ritonavírom, dasabuvir ± ribavirin u tejto skupiny pacientov. Sérové hladiny liečiv boli porovnateľné s hladinami u pacientov bez ochorenia obličiek s vynikajúcou pravdepodobnosťou dosiahnutia SVR. Blízkou budúcnosťou liečby chronickej hepatitídy C u tejto ťažko liečiteľnej skupiny pacientov je kombinácia grazoprevir + elbasvir. Nasvedčujú tom výsledky štúdie C-SURFER, kde 12 – týždňová liečba kombináciou grazoprevir + elbasvir mala nízku mieru nežiaducich účinkov a bola účinná u pacientov s chronickým ochorením obličiek v 4. a 5. štádiu.

VÝSKYT REZISTENTNÝCH VARIÁNT VÍRUSU HEPATITÍDY C (HCV) (TZV RAS) A ICH VÝZNAM

Kristian P.

U značnej časti pacientov, ktorí nedosiahli SVR pri liečbe niektorým z nových priamo účinkujúcich antivirov (DAAs), je možné dokázať prítomnosť rezistentných variánt vírusu HCV (RAVs = resistance associated variants), čo je spôsobené selekčným tlakom antivirov a prerastaním zmutovaných variánt vírusu. Jednotlivé RAVs môžu byť prítomné u pacientov už aj pred liečbou, pričom ich prevalencia sa líši od konkrétnej mutácie, genotypu a subtypu vírusu ako aj detekčného limitu vyšetrovacej metódy. Väčšina skupín nových DAAs, zahŕňajúca NS3/4 proteázové inhibítory, inhibítory NS5A a nenukleozidové polymerázové NS5B inhibítory, má tzv. nízku bariéru rezistencie. Výskyt RAVs pri použití týchto liekov je častý a in vitro účinnosť daného lieku mnohonásobne klesá. Výnimku tvorí zatiaľ len skupina nukleozidových polymerázových NS5B inhibítorov.

Zaujímavým zistením bol signifikantne vyšší výskyt jednej z najvýznamnejších mutácií Y93H u pacientov s prognosticky priaznivým polymorfizmom CC génu IL28B. Tento môže byť jedným z dôvodov, prečo sa pri liečbe kombináciou antivirov obsahujúcich aj inhibítor NS5A nepotvrdila súvislosť medzi priaznivým genetickým profilom pacienta a dosiahnutím SVR, dokonca bola pozorovaná až obrátená korelácia.

Pretrvávajúce RAVs v tele pacienta po ukončení liečby závisí od skupiny antivirov. Pri použití NS3/4 proteázových inhibítorov dochádza k spätnej náhrade divokým typom vírusu v priemere za 10 mesiacov pri genotype 1a vírusu HCV a dokonca už za niekoľko týždňov v prípade genotypu 1b. Naopak, pri použití NS5A inhibítorov pretrvávajú prítomnosť príslušných RAVs dlhodobo až trvale.

Riešením, ako prekonať problém rezistencie, je používanie kombinovaných bezinterferónových režimov s použitím liekov z rôznych skupín, ktoré preukázalo výborné klinické výsledky a vysoké SVR. Napriek tomu môže byť prínosné v určitých skupinách pacientov (cirhotici, pacienti po zlyhaní predchádzajúcej liečby) poznať rezistenčný profil vírusu HCV, nakoľko môže ovplyvniť správnu voľbu liečebného režimu. Problémom v budúcnosti môže byť aj prítomnosť kombinácie dvoch alebo viacerých RAVs u jedného pacienta.

EXTRACELULÁRNA DNA A TOXICKÉ POŠKODENIE PEČENE V ANIMÁLNOH EXPERIMENTE

Celec P., Bábičková J., Borbélyová V., Čonka J., Hodosy J., Melišková V., Lauková L., Tóthová L., Vokálová L., Vlková B.

Extracelulárna DNA pochádzajúca z nekrózy, apoptózy alebo netózy buniek je dôležitá pri patogenéze preeklampsie, sepsy, ale aj mikrozápalu pri obezite. Metabolizmus extracelulárnej DNA, najmä odstraňovanie z plazmy, ale ani jej úloha pri akútnom zlyhaní pečene však nie sú známe. Cieľom nášho experimentu bolo analyzovať vplyv poškodenia pečene na extracelulárnu plazmatickú DNA a vice versa.

Dospelým potkanom bolo indukované akútne zlyhanie pečene pomocou tioacetamidu. V porovnaní s kontrolnými zvieratami to viedlo po 24 hodinách k zvýšeniu plazmatickej aktivity pečenej enzýmov, koncentrácie konjugovaného bilirubínu, ale aj kreatinínu a močoviny. Poškodenie pečene viedlo k zvýšeniu celkovej extracelulárnej DNA. Pomocou kvantitatívnej PCR sme zistili vyššie koncentrácie nukleárnej, ale aj mitochondriálnej DNA. Intravenózna aplikácia deoxyribonukleázy viedla k zníženiu mitochondriálnej DNA v plazme, ale aj k zníženiu biochemických parametrov hepatorenálneho zlyhávania.

Naše výsledky ukázali, že akútne poškodenie pečene vedie k zvýšeniu extracelulárnej DNA, čo môže byť spôsobené poškodením hepatocytov, ale aj zníženou schopnosťou odstraňovať extracelulárnu DNA z plazmy. Aplikácia deoxyribonukleázy viedla najmä k zníženiu mitochondriálnej DNA, ktorá nie je chránená histónmi. Táto intervencia zlepšila funkčné parametre pečene i obličiek a teda predstavuje možný terapeutický prístup. Ďalšie štúdie by mali byť zamerané na pôvod extracelulárnej DNA a potvrdiť predpokladaný mechanizmus cez toll-like receptor 9 stimuláciou vrodenej imunitnej reakcie.

EXPERIMENTÁLNE POŠKODENIE PEČENE Z POHLADU HISTOPATOLÓGA

Janega P.

Introduction: Natural supplements containing wide range of polyphenolic compounds are widely used by the population due to the belief in beneficial a health effect. Their potent antioxidant activity was described in many studies. The toxicity of free radical species was described as a mechanism of various diseases in humans, liver injury included. Presented study evaluated the effect of rooibos tea on experimental liver damage induced by chronic carbon tetrachloride (CCl₄) intoxication that is accompanied by massive production of free radicals.

Methods: Wistar rats were divided into 3 groups: a group receiving 10 weeks - twice a week - CCl₄ intraperitoneally, a group that had free access to rooibos tea instead of water supply in the recovery period after 6 weeks of toxicity induction (recovery group) and a group that received rooibos tea also during the toxicity induction (preventive group). The animals were sacrificed after 0, 21 and 42 days followed the toxicity induction period.

Results: CCl₄ administration increased laboratory parameters accompanying the liver damage and led to an increase of liver fibrosis and steatosis level in the affected animals. Parallel rooibos tea administration significantly reduced liver fibrosis with complementary steatosis increase. The decrease of free radicals formation was documented by the decrease of liver malondialdehyde concentration. Rooibos treatment decreased expression of proapoptotic protein Apaf, and key molecules involved of regulation of inflammation and regeneration NFκB a iNOS. It induced expression on caspase independent proapoptotic protein AIF. After 21 days of recovery the fibrosis level was decreased also in the group without rooibos tea application. The increased steatosis level remained also after 21 days of recovery and was significantly higher when rooibos tea was administered.

Discussion: It is likely that rooibos tea compounds can participate on reduction of liver damage when administered during the intoxication period. The strong antioxidative activity can explain this effect. On the other hand the free radicals may play a not negligible role in the tissues as an important factor participating in the processes of tissue recovery after toxic injury. This could explain the extended healing period, demonstrated as the increased steatosis of liver, when rooibos tea was administered during the recovery period.

MÁ N-ACETYLCYSTEÍN SCHOPNOSŤ OVPLYVNÍŤ POŠKODENIE PEČENE PRI DLHODOBOM PODÁVANÍ CCL₄?

Otrubová O., Turecký L., Uličná O., Janega P., Deáková Z., Muchová J.

Úvod: Prvú zmienku o prospešnom účinku N-acetylcysteínu (NAC) v klinickej praxi nájdeme začiatkom 60-tych rokov, kedy bol pozorovaný jeho mukolytický účinok u pacientov s cystickou fibrózou [1]. Odvtedy sa jeho používanie rozšírilo a zdokumentovali sa mnohé ďalšie pozitívne účinky NAC [2]. Jeho príspevok k liečbe bol popísaný u patologických stavov ako chronická obštrukčná choroba pľúc, bronchitída, HIV, ischemicko-reperfúzne poškodenie srdca [1] a akútne zlyhanie pečene [3]. Svoje uplatnenie našiel aj pri liečbe intoxikácií [1]. V klinických štúdiách po intoxikácii

acetaminofénom, bolo skoré podávanie NAC vysoko efektívne v prevencii hepatocelulárnej nekrózy a potvrdila sa jeho funkcia antidota cez indukciu tvorby glutatiónu [3]. Pozitívny vplyv NAC vyplýva z jeho antioxidačných schopností, zo schopnosti priamo vychytávať reaktívne metabolity kyslíka i dusíka [3], zo skutočnosti, že ako exogénny zdroj cysteínu je prekursorom syntézy glutatiónu, ale aj z iných, doposiaľ neznámych, mechanizmov [2]. Kompletná a detailná znalosť mechanizmu jeho účinku nie je doposiaľ dostatočne objasnená [1].

Cieľom práce bolo zistiť vplyv podávania NAC na: a) morfológický obraz pečene; b) biochemické parametre (TAG, cholesterol, ALT, AST, celkový bilirubín, celkové bielkoviny, albumín), c) aktivitu pečenných antioxidačných enzýmov (superoxiddismutáza (SOD), glutatiónperoxidáza (GPx), kataláza (KAT)) a d) koncentráciu nízkomolekulových antioxidantov (glutatión (GSH), koenzým Q9 (CoQ9)), ako aj celkovú antioxidačnú kapacitu plazmy (TEAC), pri dlhodobej intoxikácii s CCl₄.

Materiál a metódy: Potkany kmeňa Wistar (samce; 330-380 g) boli randomizovane rozdelené do štyroch skupín: skupina K (kontrolná skupina, bez intervencie), skupina KN (kontrolná skupina, ktorej bol denne podávaný sondou do žalúdka NAC v dávke 150 mg/kg hmotnosti), skupina C (poškodenie pečene indukované po dobu 10 týždňov intraperitoneálnym (i.p.) podávaním roztoku CCl₄ (1 ml/kg hmotnosti; 50% roztok CCl₄ v olivovom oleji, dvakrát týždenne)) a skupina CN (súčasne s podávaním CCl₄ bol podávaný aj NAC v rovnakom množstve a rovnakým spôsobom ako u kontroly). Na záver experimentu boli zvieratá v celkovej anestéze i. p. aplikáciou pentobarbitalu (60 mg/kg, 2,5% roztok) usmrtené. Následne sa odobrala krv a pečeň. V plazme boli stanovené základné biochemické parametre, TEAC a CoQ9 a v 10 % homogenátoch pečene boli zistené aktivity SOD, GPx, KAT, koncentrácia TAG, cholesterolu, GSH a celkového CoQ9. V rezoch pečene bola stanovená miera steatózy a fibrózy.

Výsledky: Histopatologické merania v rezoch pečene potvrdili vývoj steatózy a fibrózy u zvierat po 10 týždňovom podávaní CCl₄ (skupina C). Taktiež základné biochemické parametre ako ALT, AST, albumín, celkový bilirubín v plazme a cholesterol a TAG v pečeni, ako aj nárast hepatosomatického indexu, potvrdili vznik závažného poškodenia. Aktivity antioxidačných enzýmov KAT a GPx v pečeni významne klesli. Podobne významne klesla aj hladina celkového CoQ9 v homogenáte pečene a aj v plazme skupiny C, avšak hladina ďalšieho nízkomolekulového antioxidantu, GSH, bola v pečeni znížená len štatisticky nevýznamne. U skupiny C sme nepozorovali zmenu celkovej antioxidačnej schopnosti plazmy v porovnaní so skupinou K. Podávanie NAC malo významný vplyv len na pokles zvýšeného bilirubínu v plazme a na nárast zníženého GSH a celkového CoQ9 v pečeni.

Diskusia: NAC, podávaný potkanom pri dlhodobej intoxikácii s CCl₄, významne zvýšil koncentráciu GSH a CoQ9 a znížil hladinu bilirubínu. Ostatné parametre neboli významne ovplyvnené. Zvýšenie koncentrácie celkového CoQ9 po podaní NAC je v zhode s výsledkami Kuchárskej a kol. [4], avšak oni pozorovali pozitívny vplyv NAC aj na cholesterol a TAG v pečeni. Rozdiel oproti našim výsledkom je pravdepodobne spôsobený podávaním NAC 7 dní pred podávaním CCl₄, čo viedlo k väčšej odolnosti tkaniva voči záťaži. Rozdielne výsledky účinku v závislosti od času začatia podávania NAC (pred resp. po/pri indukcii poškodenia) zaznamenali aj Wang a kol. [5] a Xu a kol. [6]. Významné zvýšenie koncentrácie GSH po podaní NAC tak ako u nás, pozorovali aj Cai a kol. [7] v pokuse, kde CCl₄ podávali potkanom 4 týždne. V súlade s našimi výsledkami významný pokles bilirubínu účinkom NAC zaznamenali aj Nissar a kol. [8], aj keď usporiadanie pokusu bolo mierne odlišné: CCl₄ podávali potkanom 8 týždňov spolu s NAC (25,50 mg/kg) a ďalšie 4 týždne podávali už len NAC.

Záver: Schopnosť NAC pozitívne ovplyvniť poškodenie pečene závisí jednak od faktora, ktorý poškodenie vyvolal, závažnosti samotného poškodenia, ako aj od času, kedy sa NAC podával (pred resp. po/pri indukcii poškodenia). Rôzna kombinácia týchto faktorov vedie k rôznym terapeutickým výsledkom. Potvrďuje to skutočnosť, že komplexné začlenenie NAC do zložitého systému odpovede organizmu na poškodenie pečene ešte nie je dostatočne objasnené. Naše pozorovania potvrdzujú nutnosť ďalšieho, detailného preskúmania mechanizmov jeho účinku.

- [1] Queiroz de Andrade et al., *Int. J. Mol. Sci.* 2015, 16, 30269-30308;doi: 10.3390/ijms161226225
Oxidative Stress and Inflammation in Hepatic Diseases: Therapeutic Possibilities of N-Acetylcysteine
- [2] K. Lai et al., *Toxicology* 302 (2012) 25–33 *N-acetylcysteine (NAC) diminishes the severity of PCB 126-induced fatty liver in male rodents*
- [3] Kortsalioudaki et al., *LIVER TRANSPLANTATION* 14:25-30, 2008 *Safety and Efficacy of N-Acetylcysteine in Children With Non-Acetaminophen-Induced Acute Liver Failure*

- [4] Kuchárská a kol., *Physiol. Res.* 53: 515-521, 2004 *Regeneration of CoQ9 Redox Status in Liver by Rooibos Tea*
- [5] Wang et al., *Hepatology Research* 34 (2006) 199-206 *A dual effect of N-acetylcysteine on acute ethanol-induced liver damage in mice*
- [6] Xu DX, Chen YH, Wang H, et al., *Toxicol Sci* 2005; 88:525-33 *Effect of N-acetylcysteine on lipopolysaccharide-induced intra-uterine fetal death and intra-uterine growth retardation in mice*
- [7] Cai et al., *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8 (7):8655-8662 *N-acetylcysteine protects against liver injury induced by carbon tetrachloride via activation of the Nrf2/HO-1 pathway*
- [8] A.U. Nissar et al., *Phytomedicine* 20 (2013) 828–833 *Effect of N-acetyl cysteine (NAC), an organosulfur compound from Allium plants, on experimentally induced hepatic prefibrogenic events in wistar rat*

EXPERIMENTÁLNE POŠKODENIE PEČENE SPOJENÉ SO STEATÓZOU A AKTIVITA CHOLÍN- NESTERÁZY V SÉRE

Ščigulinský P., Kupčová V., Fedelešová M., Muchová J., Uhlíková E., Turecký L.

Úvod: Sérová cholinesteráza (EC 3.1.1.8, pseudocholinesteráza, BChE) je sekrečný enzým syntetizovaný v pečeni a vylučovaný do krvi. BChE kóduje gén na chromozóme č.3 v polohe 3q26.1-26.2, ktorý má 4 exóny. Fyziologická funkcia sérovej cholinesterázy nie je dosiaľ známa. BChE je schopná hydrolyticky štiepiť rôzne hydrofilné aj hydrofóbne estery cholínu a je dobre známe, že sa podieľa aj na hydrolýze viacerých xenobiótík. Vyšetrenie aktivity sérovej cholinesterázy sa v klinickej praxi využíva ako parameter na posúdenie proteosyntetickej funkcie pečene. Pokles sérovej aktivity cholinesterázy bol pozorovaný pri ochoreniach pečene ako sú hepatitída, cirhóza alebo nádorové postihnutie pečene. Pokles v rozsahu 30-50% bol pozorovaný u pacientov s akútnou a chronickou hepatitídou, 50-70% pokles aktivity býva u pacientov s pokročilou cirhózou pečene. Zvýšené aktivity BChE boli popísané u pacientov s hyperlipoproteinémiou alebo s obezitou.

Cieľ práce: V našej práci nás zaujímali zmeny aktivity BChE pri modelovom poškodení pečene spojenom so steatózou ako aj porovnanie obsahu triacylglycerolov v tkanive pečene a aktivity BChE v sére. Použili sme model CCl₄ poškodenia pečene a experimentálny diabetes II. typu.

Materiál a metódy: Ako model pre steatotické poškodenie pečene sme zvolili poškodenie pečene tetrachlormetánom (CCl₄) a experimentálny diabetes mellitus typu 2. CCl₄ poškodenie pečene sme vyvolali i.p. podaním 50% roztok CCl₄ v olivovom oleji v dávke 1 ml/kg telesnej hmotnosti dvakrát týždenne v priebehu 10 týždňov. Ako model diabetes mellitus typu 2 sme použili model STZ diabetu indukovaného u novorodených potkanov. Aktivitu cholinesterázy v sére sme vyšetrili spektrofotometricky s použitím butyryltiocholínjodidu ako substrátu. Obsah triacylglycerolov v pečeni experimentálnych zvierat sme stanovili chemicky ako aj histomorfometricky.

Výsledky: Vyšetrenie zvierat so STZ-diabetom ukázalo štatisticky významný vzostup BChE v sére (o 210%, P´0,001). Množstvo triacylglycerolov v pečeni diabetických zvierat bolo tiež signifikantne zvýšené. V sére zvierat s tetrachlórmetánovým poškodením pečene sa aktivita BChE taktiež významne zvyšovala. Histologické vyšetrenie pečene i chemické stanovenie triacylglycerolov ukázalo ich signifikantné zvýšenie (P´0,001). Regresná analýza ukázala významnú pozitívnu koreláciu medzi sérovou aktivitou BChE a obsahom triacylglycerolov v pečeni (P´0,001).

Záver: Výsledky vyšetrenia sérovej aktivity BChE a triacylglycerolov v pečeni pri oboch experimentálnych modeloch spojených so steatózou pečene potvrdzujú, že steatóza pečene je spojená so zvýšením sérových aktivít BChE.

PHYSICAL ACTIVITY – A DOCTOR OF CHRONIC DISEASES

Szulc A., Busko K., Pilecki O.

Institute of Physical Education making scientific research in three areas:

- 1) comparison athletes and non-activity male and female;
- 2) measurements male and female with chronic diseases;
- 3) comparison deaf and hearing football players.

This is realize in two scientific projects:

First: "Evaluation of temperament, symptoms of depression and anxiety, physical and biochemi-

cal parameters in patients with type 1 diabetes treated using a personal insulin pump underwent a scheduled twelve weekly schedule of physical training“.

In project for the patients with type diabetes 1, the subjects completed the following questionnaires: Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS, Temperament Evaluation of the Memphis, Pisa and San Diego Autoquestionnaire - TEMPSA, Sport Motivation Scale, personal insulin pump, monitoring changes in blood glucose. The subjects perform 12 week aerobic training (30 minutes, 60-70% VO₂max and 60-80% HRmax) with the use treadmill, bicycle ergometer, rowing ergometer. Receive results in biochemical and physical assessment and social and psychological parameters i. e. comparison of metabolic control (HbA1c), lipid and hormonal (lipids, TSH), morphology parameters and physical parameters and concentration of lactate before during and after physical activity and 12 weekly aerobic training.

The title of the second project: “Jumping abilities, power, speed in soccer players: comparative analysis among deaf and hearing athletes”.

Twenty deaf female Polish Football National Team and 25 elite hearing female athletes took part in the study. In both projects, the following devices were used: Biodex, force plate, Tanita BC 418MA, InBody 770 and Quark Cpet. Biodex device is use for determine characteristic of muscle strength i. e. peak torque, the relative torque (peak torque/body weight), time to peak torque, maximal work, fatigue index and agonist/antagonist ratio. Study can be performed in isokinetic or isometric mode.

Information about strength and power of lower limbs completes jumps tests on dynamometric plate.

Body building and morphological characteristic athletes and patients is determine by means of anthropometric measurement (i. e. circumferences, length, skinfolds thickness) and bioelectrical impedance analysis (Tanita BC 418MA and InBody 770). Use of Quark Cpet device gives possibility estimate of cardio-respiratory in real breath-by-breath analysis of pulmonary gas exchange, even at high intensity exercises i.e. VO₂max, RQ, VE, VT. Did not found statistically significant differences between deaf and hearing soccer players.

NUTRIČNÝ SOFTVÉR PLANEAT V DIETETICKEJ LIEČBE OBEZITY A NAFLD

Penesová A.

Jedným z najvýznamnejších celosvetových zdravotníckych problémov nielen v dospelosti, ale aj v detskej a adolescentnej populácii je pandémia obezity. Príčiny rozvoja obezity sú komplexné a multifaktoriálne, no vzniká predovšetkým ako dôsledok chronickej pozitívnej energetickej bilancie. Obezita najmä abdominálna je významným rizikovým faktorom rozvoja diabetu, aterogénnej dyslipidémie, nealkoholovej steatózy či steatohepatitídy pečene (NAFLD), artériovej hypertenzie, kardiovaskulárnych ochorení, syndrómu spánkového apnoe, niektorých nádorových ochorení, psychosociálnych porúch, a pod. Preto neoddeliteľnou súčasťou manažmentu pacienta s obezitou je edukácia o úprave stravovacích návykov a pohybovej aktivity. V spolupráci s mnohými odborníkmi sme vyvinuli softvér Planeat (www.planeat.sk), ktorý napomáha lekárom a asistentom výživy čo najefektívnejšie v generovať individualizované stravovacie režimy zohľadňujúc komorbidity a pacientove potreby, alergie, intolerancie a pod. Softvér vytvára aj edukačné grafy rozloženia energie, vypočítava sacharidové jednotky, glykemickú nálož, glykemický index aj množstvo cholesterolu v jednotlivých jedlách. Taktiež je možné využiť softvér na tzv. „diagnostiku stravovania“, čiže vyhodnotenie doterajších stravovacích návykov pacienta. Softvér je využívaný aj v rámci klinických štúdií zameraných na redukciiu telesnej hmotnosti a zlepšenie kardiometabolických parametrov a naše doterajšie skúsenosti poukazujú na to, že jeho využívanie zlepšuje compliance pacienta a adhérenciu k režimovým opatreniam.

KÁVA A OCHORENIA PEČENE

Szántová M.

Posledné roky priniesli množstvo veľkých populačných štúdií a metaanalýz o vzťahu konzumácie kávy k manifestácii ochorení pečene. Niekoľko desiatok prác, štúdií a metaanalýz zistil konsenzuálne hepatoprotektívny účinok kávy v experimentálnych, klinických i obrovských populačných štúdiách. Káva vykázala hepatoprotektívny účinok pri nealkoholovej steatóze pečene (NAFLD), al-

koholovej chorobe pečene (ALD) i hepatitíde C v prevencii vývoja zápalu a fibrózy a jednoznačnej redukcii vzniku cirhózy aj hepatocelulárneho karcinómu (HCC) aj mortality na tieto ochorenia. Intenzita redukcie bola nepriamo úmerná dávke konzumovanej kávy a dosahovala až 50%. Miera redukcie sa ukázala vyššia u Európskeho etnika v porovnaní s Ázijskou populáciou.

Mechanizmy hepatoprotektivity kávy nie sú celkom objasnené. Doposiaľ poznané mechanizmy zahŕňajú antioxidačné, antifibrotické, antikancerogénne i inzulínsenzitizujúce účinky. Väčšina mechanizmov je sprostredkovaná cez moduláciu génovej expresie kľúčových enzýmov syntézy mastných kyselín, moduláciu mRNA, zahrnuje v procese autofágie, redukcii stresu endoplazmatického retikula a následných prozápalových cytokínov a fibrogenézy. Za protektívne účinky kávy sú zodpovedné kofeín, diterpény (kafestol a kahweol), chlorogénové kyseliny, polyfenoly a melanoidiny.

Konzumácia kávy môže poskytnúť účinný nefarmakologický nástroj prevencie u pacientov s NAFLD, ALD, vírusovou hepatitídou C, i u nosičov vírusu hepatitídy B. Je dokumentovaným nástrojom prevencie cirhózy aj HCC s vysokou mierou sily dôkazov.

PILOTNÝ SKRÍNING NAFLD U PACIENTOV S NADVÁHOU/OBEZITOU A DIABETOM MELLITOM

Belovičová M., Fedorková I., Philippiová A., Avdičová M., Graňo F.

Úvod: Obezita spoločne s nealkoholovou tukovou chorobou pečene (NAFLD) a diabetom mellitom majú celosvetovo narastajúcu prevalenciu. Nealkoholová tuková choroba pečene (NAFLD) predstavuje široké spektrum klinicko-patologických stavov. Rizikovými faktormi pre rozvoj NAFLD sú: obezita, diabetes mellitus (DM) 2. typu, hypertriglyceridémia. NAFLD spojená predovšetkým s DM 2. typu a metabolickým syndrómom je celosvetovo najčastejšie chronické ochorenie, ktoré postihuje 15-40% svetovej populácie. Viac ako 70% pacientov s diabetom mellitom 2. typu (DM) má súčasne NAFLD.

Metodika: Tranzientná elastografia (TE) je neinvazívna nebolestivá metóda, ktorá meria tuhosť tkaniva pečene (liver stiffness). Hodnotí rýchlosť šírenia nárazovej vlny v pečeni. S vysokou presnosťou potvrdí, resp. vylúči cirhózu pečene. Vyšetrenia vykonávame na prístroji FibroScan 502 touch, u obéznych pacientov používame XL sondu. Ako skrínigovú metodiku pre vyhľadávanie steatózy pečene používame zároveň ultrasonografiu pečene vrátane dopplerovského vyšetrenia.

Cieľ práce: zistiť prítomnosť fibrózy pečene prostredníctvom TE u pacientov s nadváhou/obezitou, ktorí prichádzajú do internej ambulancie za účelom diferenciálnej diagnostiky chorôb pečene.

Výsledky: Od 12/2015 do konca 1/2016 sme vyšetřili celkovo 150 pacientov (75 mužov/75 žien) s nadváhou/obezitou, ktorí sa dostavili do našej ambulancie pre zvýšenie hodnôt aminotransferáz alebo nález steatózy pečene pri USG vyšetrení. U všetkých pacientov sme realizovali vyšetrenie tranzientnou elastografiou. U 8 pacientov (5M/3Ž) sme diagnostikovali poruchu glukózovej tolerancie, diabetes mellitus 2. typu malo celkovo 46 pacientov (20M/26Ž). Pacienti s PGT a DM2T tvorili 36% súboru (54/150). Prítomnosť fibrózy pečene (F1 a vyššia) sme zistili u 50/54 pacientov (92.6% súboru), nález závažnej fibrózy pečene (F2 a vyšší) sme zistili u 37/54 pacientov (20M/17Ž) s DM 2. typu, čo predstavuje 68.5% súboru. Fibrózu pečene sme diagnostikovali aj u pacientov bez DM 2. typu (50/96 - 52.1%), závažná fibróza tvorila však len 25% súboru (24/96). U všetkých pacientov s nálezom fibrózy pečene sme vykonali celú diferenciálnu diagnostiku chorôb pečene a začali komplexnú liečbu.

Záver: NAFLD je celosvetovo najrozšírenejšia forma poškodenia pečene u dospelých aj detí. TE dosahuje vysoký stupeň presnosti pri detekcii fibrózy pečene u pacientov s chronickými chorobami pečene, dá sa použiť v rámci monitorovania stavu pacienta ako aj na skrínig chronických chorôb pečene. Vzhľadom na vysokú prevalenciu NAFLD u pacientov s diabetom mellitom 2. typu by títo pacienti mohli profitovať zo skrínigu prostredníctvom tranzientnej elastografie. Zistenie pokročilej fibrózy alebo cirhózy má totiž pre osud pacienta s DM 2. typu podstatný význam, keďže choroby pečene sú 4. najčastejšou príčinou mortality u pacientov s diabetom. Je potrebná interdisciplinárna spolupráca viacerých odborníkov za účelom včasnej diagnostiky NAFLD a zabránenia jej neskorých komplikácií.

NÍZKOSACHARIDOVÉ DIÉTY A NAFLD

Piják M. R.

Nealkoholová tuková choroba pečene (NAFLD) je spojená s inzulínovou rezistenciou, obezitou a inými znakmi metabolického syndrómu a predstavuje najčastejšiu príčinu abnormálnych pečeno-vých testov. Prudký nárast pacientov s NAFLD v ostatných rokoch stimuloval výskum zameraný na potenciálne terapeutické možnosti, hlavne na redukciu hmotnosti a dietetické intervencie. Vzhľadom na zvýšený záujem o význam sacharidov v prevencii a liečbe NAFLD, v prednáške sa venuje hlavná pozornosť vzťahu medzi množstvom sacharidov v diéte a ich účinkom na NAFLD, s osobitným dôrazom na nízko-sacharidové diéty. Rozoberá sa význam inzulínovej rezistencie v patofyziológii NAFLD a podáva sa prehľad rôznych populárnych diét a ich význam z hľadiska terapeutickej voľby pri NAFLD. V závere sa poukazuje na naliehavú potrebu ďalších dlhotrvajúcich klinických štúdií zameraných na efektívnosť nízko-sacharidových diét v prevencii a liečbe NAFLD.

EPIDEMIOLOGIA HEPATOCELULÁRNEHO KARCINÓMU, JEHO PROPORCIA BEZ PRÍTOMNOSTI CIRHÓZY A ASOCIÁCIA S NEALKOHOLOVOU TUKOVOU CHOROBOU PEČENE. ANALÝZA NITRIANSKEJ KOHORTY

Rác M., Koller T., Janíčko M., Klepanec A.

Tuková choroba pečene (NAFLD) je najčastejšou chorobou pečene. Predstavuje hepatálnu manifestáciu metabolického syndrómu. V bežnej populácii postihuje NAFLD viac ako tretinu dospelých populácie.

Hepatocelulárny karcinóm (HCC) môže vzniknúť aj bez preexistujúcej cirhózy práve v teréne NAFLD. Obezita, diabetes mellitus, metabolický syndróm sú potentným bona fide promotérom hepatokarcinogénzy.

Podrobili sme analýze Nitriansku skupinu pacientov s diagnózou HCC, zisťovali sme rizikové faktory, analyzovali sme prežívanie podľa štádia ochorenia a podľa alokovanej liečby. Pacientov sme na podklade histologických nálezov, výsledkov laboratórnych testov, zobrazovacích metodík, neinvazívnych testov a klinického obrazu rozdelili na pacientov s HCC v teréne cirhózy a bez nej. Zvláštnemu záujmu sme podrobili skupinu pacientov s HCC bez cirhózy.

Takmer tretina pacientov v našom súbore HCC na podklade tukovej choroby pečene nemala cirhózu. Táto skupina pacientov (NAFLD_HCC) mala cca. 3 násobne vyšší výskyt HCC bez cirhózy v porovnaní s inou etiológiou HCC (nonNAFLD_HCC). V teréne s nonNAFLD etiológiou bol zistený HCC v teréne cirhózy prakticky pravidlom (v 89% prípadov).

NAFLD ako komponent metabolického syndrómu predstavuje významný rizikový faktor vzniku HCC a to aj bez prítomnosti cirhózy.

Zistené dáta z NR centra demonštrujú, že NAFLD tvorí významnú etiologickú skupinu HCC, že máme NAFLD_HCC aj bez cirhózy a že komplexná liečba HCC funguje aj u nás v SR.

SKÚSENOSTI S LIEČBOU HEPATITÍDY C POMOCOU PRIAMO PÔSOBIACICH ANTIVIROTÍK (DAA) 1. A 2. GENERÁCIE

Kupčová V.

Chronická hepatitída C je celosvetovo rozšírené infekčné ochorenie, ktoré predstavuje závažný medicínsky, spoločenský a ekonomický problém.

Cieľ: Práca je zameraná na vyhodnotenie odpovede na kombinovanú antivírusovú liečbu pri použití priamo účinkujúcich antivirových (DAA) I. a II. generácie.

Materiál a metódy: U pacientov liečených DAA I. generácie v trojkombinácii s interferónom a ribavirínom sme sledovali priebeh liečby, vyhodnotili sme odpoveď na liečbu na konci liečby aj 6 mesiacov od ukončenia liečby, výskyt nežiadúcich účinkov liečby, jednotlivé závažné nežiadúce účinky v individuálnych prípadoch, ako aj príčiny prerušenia liečby. U pacientov liečených DAA II. generácie sme v priebehu liečby sledovali zmeny subjektívneho stavu a objektívnych nálezov a vyhodnotili sme virologickú odpoveď na konci liečby.

Výsledky: Pri liečbe DAA I. generácie v trojkombinácii s interferónom a ribavirínom sa u väčšiny pacientov dosiahla trvalá virologickú odpoveď. U časti pacientov bola liečba prerušená pre nežiaduce účinky, alebo pre nepreukázateľný efekt liečby - pri kontrole virémie v jednotlivých intervaloch v priebehu liečby. Pri liečbe DAA II. generácie bola liečba dobre tolerovaná, ojedinele boli prítomné zmeny subjektívneho stavu a v objektívnom náleze. Pacienti vykazovali rýchly pokles HCV RNA a dosiahli negativitu HCV RNA po ukončení liečby.

Záver: Nežiaduce účinky v priebehu liečby DAA I. generácie si vyžadovali častejšie kontroly laboratórnych parametrov, ako aj klinického nálezu, s následnou úpravou terapie. Pacienti liečení DAA II. generácie liečbu prevažne veľmi dobre tolerovali, nežiaduce účinky sa vyskytli ojedinele.

DEFICIT KYSELÉ LIPÁZY

Malinová V.

Deficit kyselých lipáz (LALD) je dedične podmienená metabolická porucha spôsobená mutáciou v LIPA genu. V dôsledku zníženej aktivity enzýmu kyselých lipáz dochádza k akumulácii esteru cholesterolu a triglyceridov v lysosomoch makrofágov a hepatocytov. Historicky rozlišujeme dva fenotypy –

1. Wolmanovu nemoc s prvými príznakmi časně po narodení a rýchly progres, hepatosplenomegaliu, malabsorpciu, neprospevaním a jaterným selháním s úmrtím väčšinou do 6 mesiacov veku.
2. Nemoc zo strádania esteru cholesterolu (CESD - Cholesterol Ester Storage Disease) s prvými príznakmi v detstve či dospelosti, prejavujúci sa hepatomegaliou, hepatopatiou a dyslipidemiou. Postiženie jater spôsobuje fibrotické až cirhotické zmeny v jatrech s následným selháním jater. Ďalšími komplikáciami sú predčasné aterosklerotické zmeny, postihnutie myokardu a CNS vedúce k predčasnému úmrtiu.

Léčba bola dlhodobě pouze symptomatická – diéta so zníženým obsahom tukov, hypolipidémika. Táto terapia však nezabránila progresívnej akumulácii lipidov v jatrech, niektorí pacienti preto podstúpili transplantáciu jater. V súčasnej dobe je k dispozícii enzymatická substitučná terapia preparátom Kanuma (sebelipase alfa – rekombinantná ľudská LAL). Jej účinnosť a bezpečnosť bola preukázaná v rade klinických štúdií.

VPLYV KARVEDILOLU NA OBEHOVÉ ČASY PEČENE U PACIENTOV S KLINICKY KOMPENZOVANOU CIRHÓZOU

Koller T., Piešťanská Z., Hlavatý T., Payer J.

Úvod: Je známe, že obehové časy pečene sú skrátené u pacientov s cirhózou v porovnaní so zdravými jedincami. Skracovanie obehu pečene by mohlo byť jedným z mechanizmov zlyhávania pečene. Podávanie betablokátoru vedie ku zlepšeniu prežívania pacientov s cirhózou, ale presný mechanizmus nebol zatiaľ objasnený.

Ciele: 1. U pacientov s klinicky kompenzovanou cirhózou bez predchádzajúcej liečby betablokátorom zmerať efekt carvedilolu na obehové časy pečene. 2. Zistiť, ktoré faktory ovplyvňujú efekt carvedilolu na obehové časy.

Metódy: Zaradili sme pacientov so známou diagnózou cirhózy alebo pokročilej fibrózy pomocou klinických, zobrazovacích, alebo elastografických, alebo endoskopických vyšetrení. Pacienti nemohli mať klinicky významný ascites ani nemohli užívať betablokátor. Štádium cirhózy podľa D'Amica bolo u 10 pacientov 1 (bez varixov), u 6 pacientov 2 (varixy) a u 7 pacientov 4 (ascites v minulosti). Obehové časy pečene sme merali pomocou intravenózne podanej kontrastnej látky od momentu podania až po objavenie sa kontrastu vo vetve arteria hepatica a vo vetve hepatálnej žily. Merania boli vykonané pred a 60 minút po per-os podaní 12,5 mg carvedilolu. Vyhodnocovali sme pulz, arteriálny čas, venózný čas a obeh pečene.

Výsledky: Zaradili sme 23 pacientov, ktorí spĺňali vstupné kritériá s priemerným vekom 55,6 roka, pomer ženy/muži 10/13, priemerné MELD bolo 9,5, Child-Pugh 5,5. Pred a po podaní carvedilolu bola pulzová frekvencia, arteriálny čas, venózný čas a obeh pečene 75,9/min, 15,34 s, 21,8 s, a 6,5 s versus 68,4/min ($p < 0.001$), 16,5 s ($p = 0.14$), 23,6 s ($p = 0.059$) a 7,08 s ($p = 0.21$). U 12 pacientov došlo ku signifikantnému predĺženiu a u 6 pacientov ku signifikantnému skráteniu obehových časov,

u 5 pacientov sa obehové časy nezmenili o viac ako 1 sekundu. Skupina pacientov s predĺžením obehového času mala priemerne vyšší vek (57 vs. 54 rokov), vyššie BMI (26,9 vs. 23,8 kg/m²) a nižšie MELD (8,8 vs. 10,26). Rozdiely však neboli štatisticky významné.

Záver: U pacientov s kompenzovanou cirhózou došlo po podaní carvedilolu ku priaznivému predĺženiu obehových časov pečene u približne polovice pacientov. U týchto pacientov sme pozorovali tendenciu k nižšiemu stupňu poškodenia pečene podľa MELD. Naopak, u jednej štvrtiny pacientov došlo ku skráteniu obehových časov. Hemodynamický efekt ako aj prognostický význam týchto zmien však ukážu až ďalšie štúdie.

ATYPICKÁ FULMINANTNE PREBIEHAJÚCA HEPATITÍDA

Horniczka K., Krnáčová J.

Fulminantné zlyhanie pečene predstavuje hyperakútny stav, ktorý je sprevádzaný hepatálnou encefalopatiou a poklesom koagulačných parametrov. Prvými príznakmi sú často únava, celková slabosť, nauzea, s následným rozvojom ikteru, psychických zmien na podklade hepatálnej encefalopatie.

Autori touto kazuistikou chcú prezentovať prípad 23-ročnej pacientky s fulminantným priebehom hepatitídy na podklade možnej EBV infekcie. Pacientka bola v úvode prijatá na KIGM s febrilitami ako suspektná infekčná mononukleóza s rozvinutým ikterom. Pri prijatí subfebrilná, ikterická, prítomné deglutinačné ťažkosti, kardiopulmonálne kompenzovaná, s hyperbilirubinémiou a zvýšenými aktivitami hepatálnych transamináz, zvýšenou hodnotou kreatinínu, v krvnom obraze bicytopenia, koagulačné parametre pri prijatí boli v medziach normy. V priebehu hospitalizácie na KIGM dochádza k rozvoju MODS s rozvojom DIC, v popredí akútny hepatorenálny syndróm, preto pacientka preložená na KAIM. Okrem komplexnej liečby pacientka prechodne napojená na UPV s nutnosťou vazopresorickej podpory cirkulácie, koagulačné parametre na spodnej hranici normy, dochádza k pomalej úprave trombocytov, ale prehĺbuje sa hepatálne zlyhávajúce. Vzhľadom k dominujúcemu hepatálnemu zlyhávaniu pacientka následne preložená na M-JIS I. internej kliniky. Tu postupne dochádza k miernemu poklesu hyperbilirubinémie a naopak k miernemu vzostupu aktivít exkrečných hepatálnych enzýmov. Počas hospitalizácie sa znova objavili febrility bez korelácie so zápalovými parametrami, preto stav hodnotený ako možný rozvoj systémového ochorenia. Ďalší priebeh komplikovaný rozvojom pravostrannej bronchopneumónie, preto opätovne bola nutná antibiotická liečba. Pri komplexnej liečbe sa stav stabilizoval, došlo k poklesu aktivít transamináz, upravili sa koagulačné parametre a pretrvávala anémia stredne ťažkého stupňa, ktorá bola hodnotená v rámci hypersplenizmu.

Dňa 16.4.2007 náhle došlo k poruche vedomia s poklesom TK, pri KPCR v spolupráci s KAIM prechodne obnovený rytmus srdca, avšak nedošlo k obnove efektívnej cirkulácie.

AKÚTNA ALKOHOLOVÁ HEPATITÍDA - DOKÁŽE PREKVAPIŤ? KAZUISTIKA

Bališová Z.

Z historického hľadiska sa „Akútnou alkoholovou hepatitídou (AAH) označovali klinické syndrómy žltacky a pečňových abnormalít u jedincov prijímajúcich zvýšené množstvo alkoholu. Dnes je termín AAH spájaný predovšetkým s rôznymi stupňami fibrózy až cirhózou pečene s komplikáciami zhoršujúcimi kvalitu života a zvyšujúcimi náklady na liečbu.

AAH môže mať ľahký priebeh, kedy sa ochorenie prejavuje dyspeptickými ťažkosťami, chudnutím, únavou, zvýšenou teplotou, slabosťou, nechutenstvom, nevoľnosťou, bolesťou brucha, alebo môže prebiehať aj pod obrazom ťažkého hepatálneho zlyhania.

V našej práci predstavujeme pacientku, ktorá bola hospitalizovaná na Oddelení vnútorného lekárstva, Nemocnica Poprad, a.s. od 30.9.-17.10.2014 ako novozistená cirhóza pečene exogénnej etiológie s nasadajúcou akútnou alkoholovou hepatitídou ťažkého stupňa. Laboratórne prekvapujúco nebola dominantná typická elevácia transamináz, ale zmeny v krvnom obraze v zmysle leukoidnej reakcie s vakuolizáciou neutrofilov a s prítomnosťou toxických granulácií. Touto prácou chceme poukázať na to, že akútna alkoholová hepatitída, ktorá u drvivej väčšiny pacientov prebieha pod

typickým klinickým aj laboratórnym obrazom, môže u malého percenta pacientov prebiehať aj pod obrazom reaktívnych zmien v krvnom obraze, ktoré môžu diferenciálne-diagnostickú úvahu uberať iným smerom.

CERULOPLAZMÍN A UKAZOVATELE OXIDAČNÉHO STRESU U PACIENTOV S WILSONOVOU CHOROBOU

Ščigulinský P.

Úvod: Wilsonova choroba je autozómovo-recesívna dedičná porucha metabolizmu medi s klinickými prejavmi postihnutia pečene a CNS. Podstatou tejto poruchy je mutácia génu kódujúceho špecifický transportný systém pre meď – ATP7B. Hromadenie medi v organizme zvyšuje na jednej strane tvorbu voľných radikálov kyslíka, na druhej strane zníženie tvorby funkčného ceruloplazmínu zvyšuje toxicitu železa, čím sa oxidačný stres ešte potencuje. Bolo zistené, že viac ako 60% pacientov s Wilsonovou chorobou má výrazne zvýšenú induktibilnú formu NO-syntázy v pečeni, čo môže byť významným faktorom podieľajúcim sa na zvýšení oxidačného stresu u týchto pacientov. NO môže reagovať so superoxidovým aniónom za vzniku peroxynitritu, ktorý je zodpovedný za nitráciu tyrozínových zvyškov v molekulách bielkovín. Prítomnosť nitrotyrozínu v sére tak môže byť nepriamym dôkazom zvýšenej produkcie peroxynitritu. Pokles ferroxidázovej aktivity ceruloplazmínu môže taktiež významne prispievať ku zvýšeniu oxidačného stresu u týchto pacientov.

Cieľ práce: V našej práci sme chceli zistiť, do akej miery sa mení pri poklese ferroxidázovej aktivity ceruloplazmínu antioxidačná kapacita krvi pacientov s Wilsonovou chorobou (vyšetrenie celkovej antioxidačnej kapacity plazmy, vyšetrenie aktivity SOD v erytrocytoch). Okrem toho sme vyšetrovali aj hladiny nitrotyrozínu, ktorý je markerom poškodenia bielkovín reaktívnymi radikálmi dusíka.

Pacienti a metódy: Vyšetrovaný súbor tvorilo 17 pacientov s diagnostikovanou Wilsonovou chorobou (9 žien a 8 mužov). Ferroxidázovú aktivitu sme vyšetrovali fotometricky. Celkovú antioxidačnú kapacitu séra sme vyšetrovali pomocou ABTS a vyjadrujeme ju v ekvivalentoch troloxu. Aktivitu SOD sme vyšetrovali v erytrocytoch súpravou fy. Fluka. Hladinu nitrotyrozínu sme vyšetrovali ELISA metódou.

Výsledky a závery: Ferroxidázová aktivita ceruloplazmínu v sére pacientov s Wilsonovou chorobou bola štatisticky významne znížená v porovnaní s kontrolami ($1,12 \mu\text{kat/l}$ vs $3,22 \mu\text{kat/l}$). Celková antioxidačná kapacita plazmy pacientov s Wilsonovou chorobou bola v porovnaní s kontrolami vyššia ($2,51 \text{ mmol/l}$ vs $1,22 \text{ mmol/l}$), rovnako aj aktivita SOD v erytrocytoch pacientov s Wilsonovou chorobou bola vyššia ako v kontrolnom súbore ($11,7 \text{ U/g Hb}$ vs $9,2 \text{ U/g Hb}$). V hladinách nitrotyrozínu sme nezistili podstatnejší rozdiel ($54,7 \text{ nmol/l}$ vs $53,2 \text{ nmol/l}$). Zvýšenie antioxidačnej kapacity krvi pacientov s Wilsonovou chorobou môže byť kompenzačnou reakciou na pokles ferroxidázovej aktivity ceruloplazmínu v sére ako aj na zvýšenie oxidačného stresu v tkanive pečene.

ENZÝMOVÁ AKTIVITA CERULOPLAZMÍNU V SÉRE U PACIENTOV S WILSONOVOU CHOROBOU

Ščigulinský P.

Úvod: Wilsonova choroba je autozómovo-recesívna dedičná porucha metabolizmu medi s klinickými prejavmi postihnutia pečene a CNS. Podstatou tejto poruchy je mutácia génu kódujúceho špecifický transportný systém pre meď – ATP7B. Ceruloplazmín je multifunkčný proteín, ktorý má v organizme katalytickú, antioxidačnú a transportnú funkciu. Ceruloplazmín je glykoproteín syntetizovaný v hepatocytoch, keď sú atómy medi inkorporované do holoproteínu, a takto sa secernuje do cirkulácie. Ceruloplazmín je efektívny antioxidant pretože má schopnosť oxidovať vysokotoxické Fe^{2+} ióny na relatívne netoxické Fe^{3+} ióny a takto pomáha zabrániť oxidačnému poškodeniu bielkovín, lipidov a DNA.

Cieľ práce: Úlohou našej práce bolo vyšetriť prípadné zmeny vlastností ceruloplazmínu a jeho syntézy u pacientov s Wilsonovou chorobou a posúdiť enzýmové aktivity a tvorbu apoceruloplazmínu u pacientov s touto metabolickou poruchou.

Materiál a metódy: Vyšetrovaný súbor tvorilo 24 pacientov s Wilsonovou chorobou (12 mužov a 12 žien, priemerný vek 35,1 rokov). Ochorenie bolo diagnostikované na základe klinického a

biochemického nálezu ako aj na základe genetického vyšetrenia (bol analyzovaný typ mutácie). Kontrolný súbor tvorilo 20 zdravých darcov krvi (12 mužov a 8 žien, priemerný vek 31,3 rokov). Enzymovú aktivitu ceruloplazmínu sme vyšetrovali ako polyfenoloxidázu pri teplote 37°C, s použitím p-fenyléndiamín hydrochloridu ako substrátu a ako ferroxidázovú aktivitu. Množstvo apoceruloplazmínu sme vyšetrovali imunochemicky s použitím monošpecifického antiséra Q-SwAHu/Cpl (Sevac, Praha, ČR) pomocou Laurelovej raketovej imunoelektroforézy, na agarózových platniach s 1% agarózou. Na farbenie elektroforeogramov sme používali Coomassie ServaBlue R-250 (SERVA). Ako štandardu sme použili ľudské referenčné sérum SLR A1AT,Cpl (Sevapharma a.s., Praha, ČR). Výsledky boli štatisticky spracované pomocou programu Statgraphics.

Výsledky: Ferroxidázová a polyfenoloxidázová aktivita ceruloplazmínu bola v sére pacientov s Wilsonovou chorobou signifikantne znížená v porovnaní s kontrolami. Taktiež bola znížená aj hladina apoceruloplazmínu. Špecifická aktivita polyfenoloxidázy a ferroxidázy sa u pacientov s Wilsonovou chorobou prakticky neodlišovala od zdravých kontrol.

Porovnanie vzťahu enzymových aktivít ceruloplazmínu s hladinou apoceruloplazmínu ukázalo vysokosignifikantnú koreláciu (korelačný koeficient 0,96, resp. 0,94) ako v prípade polyfenoloxidázy tak aj v prípade ferroxidázy.

Záver: Rovnaká špecifická aktivita polyfenoloxidázy ako aj ferroxidázy v skupine pacientov s Wilsonovou chorobou a kontrolnom súbore ako aj korelácia medzi hladinou apoceruloplazmínu a enzymovou aktivitou ceruloplazmínu poukazujú na skutočnosť, že syntéza ceruloplazmínu je u pacientov s Wilsonovou chorobou výrazne znížená, ale že syntetizovaný ceruloplazmín je funkčne plnohodnotná bielkovina s vlastnosťami nezmenenými v porovnaní so zdravými ľuďmi.

KOMPLIKOVANÝ PRIEBEH CHRONICKEJ HEPATITÍDY C PRI HEREDITÁRNEJ HEMOCHROMATÓZE

Kupčová V.

V posledných desaťročiach stúpa v rozvinutých krajinách incidencia hepatocelulárneho karcinómu (HCC) predovšetkým u osôb infikovaných vírusom hepatitídy C. Vo väčšine prípadov tu HCC vzniká v teréne cirhózy po mnohých rokoch chronickej vírusovej hepatitídy C (CHC). Napriek tomu môže táto malignita vzniknúť aj u pacientov bez cirhózy. Ide o heterogénnu skupinu tumorov, čo odráža rozmanitosť etiologických faktorov, ktoré sa podieľajú na jeho vzniku. Pri hereditárnej hemochromatóze (HH) dochádza k ukladaniu nadbytočného železa v orgánoch a tkanivách, s ich následným poškodením. U pacientov s hereditárnou hemochromatózou (HH) je riziko vzniku HCC až 200 násobne vyššie a najčastejšie tu vzniká v cirhoticky zmenenej pečeni.

Cieľ: Prezentácia priebehu ochorenia u pacienta s chronickou hepatitídou C, hereditárnou hemochromatózou a hepatocelulárnym karcinómom.

Výsledky: Pacient s viacerými komorbiditami je príkladom komplikovaného klinického priebehu s kombináciou viacerých rizikových faktorov, s potrebou multidisciplinárneho sledovania. Chronická hepatitída C od r. 1971 si vyžiadala opakovanú liečbu spočiatku klasickým interferónom a ribavirínom, následne pegylovaným interferónom s ribavirínom a nakoniec kombinovanou liečbou s priamo účinkujúcim antivirotikom. Pacient je v súčasnosti 10 rokov po odstránení hepatocelulárneho karcinómu.

Záver: Uvedená kazuistika poukazuje na možnosť spoluúčasti etiologických faktorov na vzniku HCC, a to CHC a HH. V prevencii vzniku HCC na podklade vírusovej infekcie hepatitídou C má veľký význam hlavne včasná diagnostika ochorenia a antivírusová liečba. Pri obidvoch ochoreniach - CHC aj HH, pre vysoké riziko vzniku HCC je nutný pravidelný skrining u týchto pacientov.

KVALITA ŽIVOTA PACIENTOV S DEKOMPENZOVANOU CIRHÓZOU A PRI LIEČBE MALNUTRÍCIE

Vnenčáková J.

Úvod: Kvalita života (QOL) podľa Svetovej organizácie zdravia (WHOQOL 1996) vyjadruje „ako ľudia vnímajú svoje miesto v živote, v kontexte kultúry a hodnotových systémov, v ktorých žijú a vo vzťahoch k svojim cieľom, očakávaniam, štandardom a záujmom“. V súčasnosti sa sledovanie QOL dostáva do popredia záujmu aj pri vyhodnocovaní liečebných režimoch - aby sa neliečila diagnóza,

ale pacient (tzv. na pacienta - zameraný prístup, patient - centered approach). Malnutrícia (M) pri dekompenzovanej cirhóze (DC) pečene pravdepodobne znižuje QOL nad rámec vplyvu samotnej DC, miera a štruktúra zníženia však vyžadujú hlbšie štúdium. V randomizovanej kontrolovanej štúdii o liečbe M pri DC (HEGITO 7) (www.nspbb.sk/kliniky/) sa u pacientov vyšetrovala aj QOL pri vstupe do štúdie a v 3. mesiaci.

Metodika: Pacienti zaradení do štúdie HEGITO 7 obdržali dotazník kvality života SF-36 pri začatí liečby nutričným prípravkom a po troch mesiacoch jeho užívania. Hodnotené boli psychické (bolesť, nepohoda, úzkosť, depresia), fyzické (pohyblivosť, starostlivosť o seba, práca) a sociálne oblasti (kontakt s okolím, aktivity vo voľnom čase). Na číselnej osi bol hodnotený aktuálny pocit zdravia v rozmedzí od 0 (najhorší) až po 100 (najlepší). Hodnotené bolo skóre vo všetkých doménach pri vstupe do štúdie (redukcia v porovnaní s referenčnými hodnotami) a po troch mesiacoch liečby (dynamika QOL počas liečby).

Výsledky: V období 10/2015 – 04/2016 bol distribuovaný dotazník 160 pacientom, 120 pacientom pri zaradení do štúdie, 40 pacientov po troch mesiacoch liečby. Súbor tvorili v 55 % muži, priemerný vek bol 54 (25 – 71) rokov, MELD 17 (6 – 36). Etiológia cirhózy: alkoholová 70 %, vírusová 5 % a iná 25 %.

Záver: Získané výsledky budú zhodnotené v posterovej sekcii na MHD.

VÝZNAM UTRASONOGRAFICKÉHO VYŠETRENIA PEČENE U PACIENTOV S METABOLICKÝM SYNDRÓMOM

Fedelešová M.

Pečeňovou manifestáciou metabolického syndrómu je nealkoholová tuková choroba pečene (NATChP), ktorá je najčastejším hepatálnym ochorením dospelých populácie vo vyspelých krajinách. Vzhľadom na jej zvyšujúcu sa incidenciu a závažnosť jej pokročilých štádií je nutné jej vyhľadávanie u rizikových pacientov. Ultrasonografia pečene predstavuje vysoko senzitívnu a špecifickú metódu. Význam ultrazvuku nespočíva len vo vysokom záchyte NATChP, ale dominantnými výhodami sú aj ľahká dostupnosť, neinvazívnosť, nízke finančné zaťaženie a možnosť rýchlej diagnostiky. Štandardizáciou sonografických kritérií NATChP patrí ultrazvuk pečene medzi základné diagnostické modality u pacientov s klinickými prejavmi metabolického syndrómu.

OCHORENIA PEČENE SPÔSOBENÉ PARAZITMI

Paraličová Z., Schréter I.

Viacere parazitárne infekcie môžu spôsobiť poškodenie pečene, ktoré môže prebiehať akútne, ale častejšie chronicky, pričom sa klinicky manifestujú až pokročilé štádiá infekcie. Vzhľadom k veľkej rôznorodosti jednotlivých parazitov, aj poškodenie pečene spôsobené parazitmi môže mať veľmi rozmanitý obraz. Mnohé parazity, ktoré spôsobujú poškodenie pečene, sa na Slovensku nevyskytujú. Je potrebné však na ne myslieť u cestovateľov do tropických krajín, či imigrantov. Ide napríklad o *Schistosoma mansoni* a *japonicum*, *Leishmania* sp. či *Clonorchis sinensis*. V našich slovenských podmienkach sa spomedzi parazitárnych ochorení postihujúcich pečeň najčastejšie stretávame s pečeňovými cystami spôsobenými *Echinococcus granulosus* alebo *multilocularis*. Ďalej môžeme zistiť poškodenie pečene spôsobené migrujúcimi viscerálnymi larvami pri askaridóze alebo toxokaróze. Zriedkavo sa môže vyskytnúť poškodenie pečene spôsobené motolicou *Fasciola hepatica*. Z protozoárných nákaz sa môže objaviť poškodenie pečene napríklad pri giardióze a toxoplazmóze. Práca prináša prehľad jednotlivých ochorení pečene, ktoré sú spôsobené parazitmi, ako aj zaujímavé kazuistiky z vlastného pracoviska.

PROBLEMATIKA HEPATITÍDY C V ÚSTAVOCH NA VÝKON TRESTU ODŇATIA SLOBODY

Virág L., Gábor A., Vaitovičová M.

Cieľom prezentácie je analyzovať výskyt a manažment hepatitídy C v ústavoch na výkon trestu odňatia slobody v Košiciach a Košiciach-Šaci počas roka 2015. V sledovanom období v súbore 1194 odsúdených bola diagnostikovaná hepatitída C v 3,1% (37 pacientov). 24% diagnostikovaných prí-

padov je v príprave na návrh liečby, 11% pacientov na ďalšie kontroly nechodí, 46% pacientov začalo liečbu, 19% pacientov nebolo liečených pre neschválenie liečby poisťovňou (neplatiči). Genotyp 3/3a bol zastúpený v 30%, 1b v 51 %, 1a v 8% a v 11% genotyp 1. Až 95% pacientov malo tetovanie, 35% pacientov malo anamnézu i.v. narkómie (všetci boli zároveň tetovaní), len 5% pacientov malo negatívnu epidemiologickú anamnézu. 33% pacientov, ktorí liečbu začalo v nej riadne pokračuje. Bez ohľadu na genotyp 44 % pacientov po liečbe dosiahlo SVR.

Náročnosť manažmentu hepatitídy C u tejto skupiny chorých dokumentuje skutočnosť, že napriek nášmu úsiliu až 30% podchytených pacientov ostáva bez liečby (neplatiči, nespolupracujúci).

BAKTÉRIOVÉ INFEKČIE U PACIENTOV S CIRHÓZOU PEČENE – NAŠE SKÚSENOSTI

Mihaličová L., Bališová Z., Janíčko M., Dražilová S.

Infekcia je častou komplikáciou pacientov s cirhózou pečene s vplyvom na klinický priebeh a prognózu.

V našej retrospektívnej analýze sme hodnotili 72 pacientov s cirhózou pečene hospitalizovaných na Oddelení vnútorného lekárstva Nemocnice Poprad a.s. Počas hospitalizácie sme aktívne pátrali po infekčných komplikáciách.

Infekčné komplikácie sme našli u 37 pacientov (51,38%). Pacienti s alkoholovou chorobou pečene mali štatisticky signifikantne vyššiu incidenciu infekcií ako pacienti s inou príčinou cirhózy pečene ($p=0,031$). 14 pacientov malo infekciu močových ciest, 11 infekciu dýchacích ciest, 8 spontánnu baktériovú peritonitídu, 1 infekciu mäkkých tkanív, 1 infekciu *Clostridium difficile*. Dvaja pacienti mali súčasne bronchopneumoniou a infekciu močových ciest. Medzi pacientami s infekciou a bez infekcie neboli štatisticky signifikantné rozdiely vo veku, pohlaví, trvaní hospitalizácie a mortalite.

Infekčné komplikácie sú časté u pacientov s cirhózou pečene, hlavne vtedy, ak cirhóza je spôsobená alkoholovou chorobou pečene

Kľúčové slová: Cirhóza pečene, alkoholová choroba pečene, infekcie, infekcia močového traktu, bronchopneumonia, spontánnu baktériovú peritonitída.

PYOGÉNNE ABSCESSY PEČENE – MULTIDISCIPLINÁRNA VÝZVA

Greguš L., Vojtech I.

Na dvoch kazuistikách pacientov s pyogénnymi abscesmi pečene poukazujeme na nutnosť multidisciplinárneho prístupu k tomuto závažnému ochoreniu. Invazívna intervencia spolu s adekvátnou antibiotickou liečbou a jej dĺžkou predstavujú v manažmente štandardný terapeutický postup. Načrtávame problematiku rozhodovania o konkrétnom postupe pri zohľadnení aktuálneho stavu pacienta, rozsahu ochorenia s prihliadnutím na zistenú alebo neobjasnenú etiológiu abscesu pečene.

MAGNETICKÁ REZONANCIA (MR) A _NAFLD

Rác M., Juskanič D.

Tuková nealkoholová choroba pečene (NAFLD) je najčastejšou chorobou pečene. Predstavuje hepatálnu manifestáciu metabolického syndrómu. V bežnej populácii postihuje NAFLD viac ako tretinu dospeléj populácie. Histologizácia pečeňovej steatózy a určenia štádia fibrózy môže predstavovať potenciálne problémovú a rizikovú diagnostickú modalitu, ktorú použiť v takomto rozsahu nie je prakticky možné.

Neinvazívna diagnostika pečeňovej steatózy a fibrózy nadobúda v súčasnej dobe na relevancii pri dostupnosti MR diagnostických modalít. MR spektroskopické zobrazenie výborne koreluje s histologickým obrazom steatózy a dostatočne presne kvantifikuje steatózu-obsah tuku v pečeňovom parenchýme pri NAFLD.

Magneticko rezonančná elastografia (MRE) je dobrou metódou na určenie štádia pokročilosti choroby pečene. Výhodou je kombinácia stanovenia tuhosti parenchýmu pečene v kontexte NAFLD s kvantifikáciou tuku v pečeni. Početné klinické štúdie a dostatok klinických skúseností demonštrujú silnú koreláciu medzi MRE nameranou tuhosťou parenchýmu pečene a štádiom fibrózy zistenej

histologicky. Možno tvrdiť, že MRE (elastografia) a MRS (spektroskopia) práve pri NAFLD vedia poskytnúť relevantné, plnohodnotné a neinvazívne získané údaje o štádiu choroby v porovnaní s invazívnou biopsiou pečene a ponúknuť kvantifikáciu obsahu tuku v pečenej parenchýme. V prezentácii poskytujeme pohľad na základné princípy uvedených metodík a zdieľame praktické skúsenosti s oboma metodikami.

PRIMÁRNA BILIÁRNA CIRHÓZA (PBC) V NAŠEJ AMBULANCI

Bodorovská B.

PBC - primárna biliárna cholangitída - primár.biliár. cirhóza je chronické zápalové autoimunitné ochorenie pečene nejasnej etiológie charakterizované cholestázou postihujúce prevažne ženy v strednom veku. Prezentujeme súbor pacientov diagnostikovaných a dispenzarizovaných v našej ambulancii od roku 1998.

HEPATOTOXICITA LIEKOV POUŽÍVANÝCH V LIEČBE CHRONICKÝCH ZÁPALOVÝCH CHORÔB ČREVA

Koller T., Galambošová M., Filakovská S., Kubincová M., Hlavatý T., Tóth J., Payer J.

Úvod: Chronické zápalové choroby čreva (IBD) trvajú celoživotne a vyžadujú dlhodobú imuno-modulačnú liečbu. Pacienti užívajú často kombináciu liekov, majú poruchu imunity a často aj poruchy výživy, čo sú rizikové faktory hepatotoxicity.

Ciele: 1. Retrospektívne zaznamenať prevalenciu hepatotoxicity u IBD pacientov počas jedného roka liečby 2. vyhodnotiť rizikové faktory hepatotoxicity v univariantnej a multivariantnej analýze 3. zhodnotiť riziko hepatotoxicity pre každý podávaný liek

Metódy: Analyzovali sme po sebe nasledujúcich pacientov vyšetrených v našom centre počas 9 mesiacov roka 2014. Zaznamenali sme základné demografické a antropometrické parametre, typ, lokalizáciu, aktivitu a liečbu IBD, ako aj hodnoty hepatálnych testov ALT, ALP, GMT a bilirubínu v 0,3,6,9 a 12 mesiaci. Hepatotoxicita bola definovaná podľa konsenzu CTCAEv.4.03 pre ALT: 1. stupeň (0-3x norma), 2. Stupeň (3-5xnorma), 3. Stupeň (5-20xnorma) a 4 stupeň (>20xnorma), pri ALP a GMT: 1. Stupeň (0-2,5xnorma), 2. Stupeň 2,5-5xnorma).

Výsledky: Súbor tvorilo 251 IBD pacientov s priemerným vekom 41 rokov, s 51,4% žien. Crohnovu chorobu a ulceróznou kolitídu malo 61,4% a 38,6% pacientov, PSC mal jeden pacient. Mesalazínom bolo liečených 173 pacientov, bez imunomodulancií bolo 66 pacientov, sólo azatioprín malo 47 pacientov, sólo anti-TNF malo 74 pacientov a kombinovanú liečbu (azatioprín+anti-TNF) malo 64 pacientov. Počas sledovaného obdobia malo aspoň raz 1. stupeň elevácie ALT 26,3%, ALP 7,57%, GMT 15,9% pacientov. Elevácia ALT a GMT bola u 21,5% a 10,8% dočasná (1-2x) a v 4,78% a 5,18% perzistujúca (3 a viac meraní). Druhý stupeň elevácie ALT malo 1,99%, ALP 0%, GMT 3,98% pacientov. Eleváciu bilirubínu nad 2x normu mal 1 pacient (0,4%). Rizikovými faktormi elevácie ALT 1. stupňa boli mužské pohlavie, BMI, sólo anti-TNF liečba a liečba adalimumabom. V multivariantnej analýze boli BMI a sólo anti-TNF liečba nezávislými prediktormi elevácie ALT do 3 násobku normy. Liečba sólo infliximabom viedla ku 2. stupňu elevácie ALT u 7,3% pacientov v porovnaní s 0,95% ($p < 0,01$) u ostatných pacientov. Medzi ostatnými liekmi sme významné rozdiely v hepatotoxicite nezistili.

Záver: IBD liečba často vedie ku abnormalitám hepatálnych testov, ktoré sú najčastejšie dočasné a perzistujú len u 5% pacientov. BMI a liečba sólo anti-TNF inhibítormi sú rizikovými faktormi ľahkej elevácie ALT. Sólo adalimumab zvyšuje riziko miernej elevácie ALT (1.st.) a sólo infliximab je rizikovým faktorom výraznejšej elevácie ALT (2.st.).

POHYBOVÁ AKTIVITA U ZDRAVOTNÍCKYCH PRACOVNÍKOV NA DETSKOM ODDELENÍ

Valentín B., Valentínová L., Kovács L.

Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) odporúča prejsť denne 10 000 krokov na to, aby sa človek udržal v kondícii a bol vitálny. Chôdza posilňuje kardiovaskulárny systém a znižuje riziko vzniku

civilizačných ochorení. Vydať sa na prechádzku nevyžaduje žiadne špeciálne športové oblečenie ani vybavenie. Chôdza je najprirodzenejší a najdostupnejší pohyb človeka. Je hranica 10 000 krokov ľahko dosiahnuteľná v bežný deň? V našej práci sme sa zamerali na monitorovanie počtu krokov u zdravotníckych pracovníkov na 2. detskej klinike LF UK a DFNsP v Bratislave počas 8-hodinového pracovného času a mimo pracoviska. Z výsledkov vyplýva, že hranicu 10 000 krokov za 8-hodinový pracovný čas nie je jednoduché dosiahnuť. Pohybovú aktivitu je preto potrebné vykonávať aj po pracovnom čase. Meranie krokov je jednoduchý a efektívny spôsob na monitorovanie vlastnej pohybovej aktivity.

SESTERSKÁ SEKCIA

TROJKOMBINAČNÁ LIEČBA (3K LIEČBA) CHC S KOINFEKCIOU HIV: KAZUISTIKA **Szakácsová M.**

Priemerne 25-30% HIV infikovaných v Európe a USA je súčasne infikovaných HCV. Aktuálny počet koinfikovaných osôb na Slovensku je 15, t.j. iba 1,9% HIV pozitívnych pacientov, čo je výrazne nižší podiel v porovnaní s európskymi údajmi. Doteraz absolvovalo antivírusovú liečbu hepatitídy C 13 z nich.

V tejto kazuistike je opísaný priebeh 3K liečby s boceprevirom u pacienta s CHC a koinfekciou HIV. Išlo o prvú skúsenosť v našom centre.

51 ročný muž na KICM dispenzarizovaný od r. 2013 pre HIV infekciu v štádiu B3 a s tým spojenú antiretrovírusovou liečbou. Následne zaevidovaný v našom centre pre liečbu chronických hepatitíd a započatý scrínning vyšetrení na zistenie stavu pokročilosti poškodenia pečene v dôsledku infekcie HCV, ktorá bola u neho zachytená už r.2012. Vyšetrenia pred 3k th. poukázali na CHC genotyp 1b v štádiu cirhózy (F4 - podľa METAVIRU). Do 20 týždňa liečby pacient samotnú liečbu pomerne dobre toleroval. Na základe laboratórnych výsledkov bolo potrebné pre anémiu znížovať dávku ribavirínu a to v 12. a 24. týždni. Počas liečby sme museli pacienta 2 x hospitalizovať. Prvá hospitalizácia bola na 32. týždeň pre výrazné zhoršenie klinického stavu, anémiu ťažkého stupňa, úbytok na hmotnosti 13 kg. Počas hospitalizácie ribavirín iniciálne z liečby vysadený, pri prepustení ponechaný v zníženej dávke, aplikovaná mu bola 3 x ERY masa. Pacient následne sledovaný hematológom – aplikovaný Binocrit 40 000I.U. s.c. 1 x týždenne. Druhá hospitalizácia bola na 37.týždeň liečby. Pacient bol privezený RZP pre bolesti brucha, hypotenziu, nechutenstvo, celkovú slabosť, zvracanie, neschopnosť perorálnej rehydratácie. Počas hospitalizácie v laboratórnom obraze vysoké hodnoty zápalových a renálnych parametrov. Nasadená ATB liečba cefatoxinom, s dobrou citlivosťou na vykultivované E.coli v HK. Stav hodnotený ako ťažká sepsa na podklade spontánnej bakteriálnej peritonitídy. Pacient bol anurický, odmietal zavedenie PK na meranie diurézy. Došlo k rozvoju hepatorenálneho syndrómu. Nefrológom odporúčaná dialýza nebola relizovaná nakoľko pacientovi, nebolo možné zaviesť CVK, pre výrazné koagulačné abnormality, krváčivosť a závažnú trombocytopéniu. Napriek intenzívnej liečbe dochádza k rozvratu vnútorného prostredia. Na 13 deň hospitalizácie dochádza k zlyhaniu srdcovej činnosti a obehu - pacient exitoval.

Koinfekcia vírusom ľudskej imunodeficiencie urýchľuje progresiu HCV infekcie, ktorá je momentálne najčastejšou príčinou morbiditu a mortality u chorých s HIV. Vyliečenie HCV infekcie u HIV pozitívnej osoby je preto výhodné a žiadúce. U pacientov s HIV koinfekciou by mala byť táto liečba prioritná bez ohľadu na štádium fibrózy.

POSTAVENIE DANIŠOVHO STENTU V LIEČBE VARIKÓZNEHO KRVÁCANIA **Slavkovská R., Mlynárová G.**

Krvácanie z pažerákových varixov je život ohrozujúcou komplikáciou portálnej hypertenzie. V liečbe varikózneho krvácania sa uplatňuje kombinácia efektívnych farmakologických a nefarmakologických postupov, ktoré vedú k zastaveniu krvácania, avšak u časti pacientov dochádza k zlyhaniu kontroly nad krvácaním s potrebou zavedenia Sangstakenovej- Blakemorovej sondy alebo TIPsu.

Danišov stent predstavuje novú metódu mechanickej kompresie krvácajúcich pažerákových varixov. Ide o samoexpandibilný nikel titánový stent. V práci rozvádzame techniku zavádzania stentu

pod RTG kontrolou, endoskopickej kontroly polohy stentu a extrakcie stentu. Uvádzame hlavné výhody použitia Danišovho stentu v porovnaní so Sangstakenovou sondou, poukazujeme aj na možné nevýhody a riziká komplikácií. Dokumentujeme naše vlastné skúsenosti s použitím Danišovho stentu v liečbe varikózneho krvácania.

ANTIVÍRUSOVÁ LIEČBA U PACIENTKY S CIRHÓZOU PEČENE A KONTRAINDIKÁCIOU LIEČBY INTERFERONOM

Jahodníková H., Kupčová V.

Cieľ: Kazuistika poukazuje na dôležitosť interferon-free režimu najmä pre pacientov s kontraindikovanou terapiou interferónom.

Pozitivita HCV RNA sa u pacientky náhodne zistila v roku 2003. Biopsia pečene vtedy potvrdila Chronickú C hepatitídu s fibrózou v ťažkom štádiu. Pacientka na infektologickej ambulancii v roku 2004 absolvovala 6 mesačnú antivírusovú terapiu interferónom v kombinácii s ribavirinom. Po jej ukončení pretrvávala pozitivita HCV RNA, preto bola v r. 2005 zahájená liečba pegylovaným IFN a ribavirínom, ktorá však pre depresie a suicidiálny pokus pacientky musela byť prerušená a predčasne ukončená. Ďalšia interferónová terapia bola psychiatrom kontraindikovaná. Jediným spôsobom liečby bol pre ňu interferon - free režim. Pacientka bola sledovaná na infektologickej ambulancii do roku 2014, kedy bola pre progredujúcu cirhózu pečene odoslaná do dispenzárnej starostlivosti hepatológa. Základnou diagnózou bola Cirhóza pečene na podklade metabolicky aktívnej Chronickej C hepatitídy, s pretrvávajúcou pozitivitou HCV RNA po predchádzajúcej terapii. V júli 2015 po schválení výnimky poisťovňou, bola zahájená bezinterferónová antivírusová terapia 3D Combo. Pacientka bola počas liečby pravidelne sledovaná na našej ambulancii, liečba bola kontinuálna, prebehla bez výraznejších nežiaducich účinkov. Po jej ukončení bola pacientka HCV RNA negatívna, taktiež 3 mesiace od ukončenia pretrváva negatívita HCV RNA.

Záver: Pacientka zostáva naďalej v dispenzárnej starostlivosti našej ambulancie, avšak s Dg. Cirhóza pečene na podklade Chronickej C hepatitídy, s negativitou HCV RNA, st. po liečbe 3D Combo.

FMODA Z POHLADU SESTRY

Veselská M., Adamcová-Selčanová S., Vnenčáková J., Sikulová V.

Úvod: Nízka frekvencia komplikácií a relatívne vysoká miera prežívania pacientov radia metodiku FMODA – frekventná maloobjemová drenáž ascitu vysoko na zoznam liečebných modalít rezistentného ascitu. Metódu FMODA používame na našom pracovisku od roku 1998 a javí sa ako užitočná a aktuálna pacientmi subjektívne dobre tolerovaná.

Cieľ: Oboznámenie sestier s metódou FMODA pomocou krátkeho inštruktážneho videá.

Výsledky: Od roku 1998 sme metódu FMODA použili u 204 pacientov, 75 % mužov, 25 % žien s priemerným vekom 57,2 roka (28 – 84). V čase začatia liečbou FMODA bolo 61,5 % pacientov v štádiu CHP C, 38,5 % CHP B. Etiológia cirhózy bola v 81 % ALD. Spôsoby ukončenia FMODA: 54 % exitus, 10 % malfunkcia, 13 % peritonitída, 2 % TX heparu, 18 % dobrý stav, 3 % non compliance. Prežívanie pacientov: 25,9 mesiacov (0,25 – 162).

Záver: FMODA spĺňa požiadavky paliatívnej liečby pre zvýšenie kvality života: úľava od abdominálnej distenzie, opakované pichanie do brucha, možnosť liečiť doma. Najväčším úskalím sa zdajú byť infekčné komplikácie, ktorým by sme mohli predísť ešte dôkladnejšou edukáciou pacientov a ich rodinných príslušníkov. V prednáške chceme priniesť ucelený pohľad na metodiku FMODA.

AKÚTNE KARDIÁLNE A RENÁLNE ZLYHANIE U PACIENTA LIEČENÉHO LEDIPASVIR/SOFOSBUVIROM A RIBAVIRINOM

Putyerová R., Ďurkovičová Z., Juríček R., Gatiarová M., Žigrai M., Hrušovský Š., Szántová M.

Predkladáme kazuistiku pacienta s chronickou hepatitídou C v štádiu cirhózy pečene liečeného ledipasvir-sofosbuvírom a ribavirinom, komplikovanú akútnou kardioresálnou insuficienciou.

66-ročný pacient s chronickou hepatitídou C v štádiu cirhózy po 4 neúspešných liečbach in-

terferonom a ribavirinom (1995-2005), nonresponder podstúpil liečbu novou kombináciou DAA –ledipasvir/sofosbuvir v kombinácii s ribavirinom. V predchorobí prítomná 13-ročná anamnéza DM na intenzifikovanom inzulínovom režime s komplikáciami, po amputácii prstov ľavej nohy a pravého priehlavku pre gangrénu, po amócií sietnice pravého oka a rádioterapii, s polyneuropatiou DK, diabetickou nefropatiou v štádiu 3 KDOQI, po tbc pľúc pred 7 rokmi, po bilaterálnej kardiálnej dekompenzácií pred 4 rokmi a po opakovanej vaskulárnej dekompenzácií cirhózy (2012-2015), po epizóde spontánnej bakteriálnej peritonitídy, s intermitentne ľahko zvýšenými hodnotami kreatinínu. Pri započatí liečby ledipasvir/sofosbuvir v kombinácii s ribavirinom pacient v štádiu cirhózy, Child-Pugh B (8 bodov), MELD 18, anikterický, s ascitom, hypoalbuminémiou a normálnymi hodnotami urey, kreatinínu, afebrilný, kardiopulmonálne kompenzovaný. V predchorobí diferenciálna diagnostika pľúcneho nálezu bez potvrdenia tbc na pneumologickej klinike. Po 3 týždňoch od zahájenia liečby prechodná detrakcia ribavirínu pre anémiu ťažkého stupňa. V 12-tom týždni liečby pacient prijatý na JIS pre akútne pľúcne edém s hypoxémiou, zhoršením renálnych funkcií a vzostupom proBNP na 34700 ug/l. Po úvodnej liečbe akútnej kardiálnej insuficiencie zistená bronchopneumónia, do liečby pridaná kombinácia antibiotík s bronchodilatanciami a kortikoidmi parenterálnou formou v kombinácii s oxygenoterapiou. Počas hospitalizácie došlo ku progresívnemu zhoršovaniu renálnych funkcií s oligoanúriou, rozvojom anasarky a nutnosťou započatia hemodialyzačnej liečby po príprave pacienta z hematologického hľadiska. Pri započatí hemodialýzy zastavená liečba ledipasvir/sofosbuvir pre nedostatok klinických údajov o jeho použití v terminálnej fáze renálnej insuficiencie. V priebehu 8 dní realizovaná hemodialýza v celkovom počte 6-krát. Po vysadení antivirov a zahájení hemodialýzy dochádza postupne k ústupu anasarky a respiračnej insuficiencie. Po 28 dňoch antibiotickej a antimykotickej liečby dochádza k ústupu klinických i rtg prejavov bronchopneumónie. Po 28 dňoch hospitalizácie pacienta prepúšťame domov s úpravou renálnych funkcií, obnovením diurézy, kardiopulmonálne kompenzovaného s dosiahnutím negatívneho HCVRNA napriek skráteniu liečby o týždeň.

Kazuistika je zamyslením nad rozšírením vstupných vyšetrení pred podaním nových vysoko účinných antivirov (DAA) vrátane ledipasvir/sofosbuviru. Pred započatím liečby navrhujeme vykonať echokardiografické vyšetrenie, stanovenie pro-BNP a funkčné vyšetrenie renálnych funkcií vrátane klírensu kreatinínu a ultrasonografie obličiek. Pri zistení poruchy renálnych a kardiálnych funkcií odporúčame intenzívnejší monitoring pacienta minimálne v 2-týždňových intervaloch vrátane self-monitorovania bilancie tekutín.

8. SYMPÓZIUM O PORTÁLNEJ HYPERTENZII, 2016

Miesto konania: Banská Štiavnica, Hlavná téma: Pečeň a obličky

ŠPECIFIKÁ DIALYZAČNEJ LIEČBY U PACIENTOV S CIRHÓZOU PEČENE A ASCITOM

Zuzana Straussová

Dialyzačná liečba u pacienta s ascitickou cirrhózou má svoje špecifiká. Formácia opuchov s kompartmentáciou tekutiny býva spojená s poklesom cirkulujúceho volumu, s hypoperfúziou orgánov a s problematickým plnením mimotelového obehu. Často prítomná dilučná hyponátriémia, hypokáliémia a ďalšie vodno-solné poruchy bývajú príčinou srdcových dysrytmií, nevoľnosti, krčových stavov. Chronická renálna anémia býva doprevádzaná epizódami akútneho krvácania z oesophageálnych varixov aj z iných častí GITu, častá býva epistaxa, prolongované krvácanie z cievnych vpichov. Pre poruchu hemokoagulácie býva problematická ordinácia antikoagulancií počas dialýzy. Pre osud pacienta je dôležitý správny výber dialyzačnej modality. Uprednostňujú sa konvektívne eliminačné techniky, často sa volí nižší krvný prietok pri dlhšom trvaní liečebnej procedúry, veľmi problematická býva ultrafiltrácia nadbytočnej tekutiny. U vybraných pacientov je metódou voľby peritoneálna dialýza. Zaradovanie pacientov do chronického dialyzačného programu (zvlášť u pacientov s etanoltoxickou cirhózou a u pacientov s opakujúcimi sa komatóznymi stavmi) je spojené s riešením viacerých etických problémov a compliance zo strany pacienta.

VITAMÍN D A CHRONICKÉ OCHORENIA PEČENE

Viera Spustová

Veľké epidemiologické štúdie dokladajú, že nedostatok vitamínu D sa podieľa na rozvoji mnohých chronických ochorení. Ostatné roky priniesli tiež nové poznatky vo fyziológii a patofyziológii vitamín D endokrinného systému, ktoré viedli k značnej revízii nášho chápania ako spôsobu účinku vitamínu D tak aj jeho významu v rôznych tkanivách, systémoch a orgánoch. Vitamín D sa syntetizuje v koži vplyvom slnečného UV žiarenia. V pečeni sa hydroxyluje na 25(OH) vitamín D3, ktorý sa považuje za ukazovateľ zásob vitamínu D v organizme. 25(OH) vitamín D3 sa druhý raz hydroxyluje v obličkách na 1,25(OH)₂ vitamín D3, ktorý reguluje metabolizmus minerálov, čo predstavuje „klasický“ endokrinný účinok vitamínu D. Okrem obličiek prebieha syntéza 1,25(OH)₂ vitamínu D3 aj v mnohých iných tkanivách a orgánoch, kde pôsobí autokrinne/ parakrinne a zabezpečuje „neklasické“ účinky vitamínu D ako sú vplyv na proliferáciu a diferenciáciu buniek, imunitné funkcie, atď. Hypovitaminóza D sa diagnostikuje na základe stanovenia 25(OH) vitamínu D3 v sére. Odporúčaná koncentrácia 25(OH) vitamínu D3 má byť > 30 ng/ml (> 75 nmol/l).

Nedostatok/deficit vitamínu D je jedným z najčastejšie sa vyskytujúcich deficitov celosvetovo. Nedostatok až deficit vitamínu D je častý aj pri rôznych chorobách pečene ako napr. hepatitídy, chronická nealkoholová tuková choroba pečene, fibróza a cirhóza pečene, hepatocelulárny karcinóm, autoimúnne choroby pečene, atď. Vitamín D spoločne s VDR pravdepodobne ovplyvňuje incidencia, liečbu a prognózu týchto chronických chorôb pečene. Hoci sú dôkazy o benefite suplementácie vitamínu D stále limitované, ukazuje sa, že využitie suplementácie má veľký potenciál ako adjuvantná liečba k štandardne používanej liečbe.

POŠKODENIE OBLIČIEK U PACIENTOV S ACLD

Juraj Švác, Ľubomír Skladaný, Lukáš Lipták

Úvod: Diagnostika, prevencia a správny manažment akútneho poškodenia obličiek (AKI) predstavuje neoddeliteľnú súčasť starostlivosti o pacienta s akútne zhoršeným chronickým ochorením pečene (ACLD). V prezentovanej práci autori predkladajú retrospektívny pohľad na výskyt AKI, analyzujú faktory ovplyvňujúce jej výskyt a vplyv AKI na výskyt morbiditu a mortality. Súbor: do súboru bolo zaradených 326 pacientov (pt.) (♀123, ♂ 203) hospitalizovaných na HEGITO v roku

2015. Priemerný vek bol 54 rokov (20r – 86r). V príčinách ACLD prevažoval ALD 176pt., NASH 66pt., HCV+HBV 24pt., AIH+PSCH+PBC 20pt., iné 27pt.

Výsledky: AKI sme zaznamenali u 86pt. 26% (1.st. 45pt., 2.st. 19pt., 3st. 20pt.). Pt. mali priemerné MELD 20 s AKI vs. 14 bez AKI ($p \leq 0,01$) a priemerné CHTP 10 s AKI vs. 8 bez AKI ($p \leq 0,01$). Výskyt AKI u pt. s Furosemidom 0,27 vs. 0,24 bez (NS), s Spironolactonom 0,23 vs. 0,29 bez (NS), s ARB 0,5 vs. 0,25 bez (NS), s ACEI 0,22 vs. 0,26 bez (NS). Podiel AKI u pt. s CKD $G < 3$ bol 0,24 vs. 0,46 s CKD $G \geq 3$ ($p \leq 0,01$). Výskyt komplikácií (krvácavých a infekčných) bol u pacientov s AKI 1.st 0,31, 2.st 0,63, 3.st 0,6 vs. 0,09 bez AKI ($p \leq 0,01$). Hospitalizačná mortalita bola u pacientov s AKI 1.st 0,11, 2.st 0,21, 3.st 0,55 vs. 0,02 bez AKI ($p \leq 0,01$). Priemerná doba hospitalizácie bola u pt. s AKI 16,3dní vs. 7,2dní bez AKI ($p \leq 0,05$).

Záver: -MELD a CHTP je vyššie u pacientov s AKI-CKD zvyšuje riziko AKI-RAAS blokáda a Furosemid nezvyšuje riziko AKI- AKI u pacientov s ACLD predlžuje hospitalizáciu, zvyšuje riziko komplikácií, zvyšuje mortalitu

REZISTENTNÝ ASCITES, REFRAKTÉRNÝ ASCITES, PROBLÉMOVÝ ASCITES A HEPATORENÁLNY SYNDRÓM 2.TYPU.

Sylvia Dražilová

Podľa kritérií Medzinárodného klubu ascitu je refraktérny ascites definovaný ako ascites, ktorý nie je možné mobilizovať, alebo ktorého včasnej rekurencii nie je možné úspešne zabrániť medikamentóznou liečbou. Zahŕňa dva subtypy: ascites rezistentný na diuretiká a ascites, ktorý nie je možné mobilizovať pre nežiadúce účinky diuretík. Kľúčovým patofyziologickým mechanizmom je splachnická vazodilatácia, ktorá je induktorom abnormalít ako v splachnickej, tak systémovej hemodynamike. Je sprostredkovaná hlavne oxidom dusnatým a v menšej miere inými vazodilatačnými látkami ako glukagón, oxid uhoľnatý a vazodilatačné peptidy. Výsledkom je hypovolémia v systémovej riečisku. Kompenzačná aktivácia renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAS), sympatického nervového systému a vazopresínu vedie k vzniku ascitu a vazokonstrikcii v obličkách s vývojom hepatorenálneho syndrómu (HRS). HRS 2.typu je charakterizovaný miernym stupňom renálnej insuficiencie s konštantným progresívnym priebehom, ktorý sa vyvíja v priebehu niekoľkých týždňov až mesiacov. Kým HRS typ 1. je spojený s precipitačnými faktormi, typ 2. vzniká spontánne a typicky sa vyvíja u pacientov s refraktérnym ascitom. Cirkulačná dysfunkcia sa rapídne zvyrazňuje od včasného ascitu, reagujúceho na diuretiká, k refraktérnemu ascitu, avšak vývoj HRS 2.typu nie je spojený s ďalším zhoršením cirkulačných funkcií. Preto môžeme predpokladať, že na vývoji HRS 2.typu u pacienta s pokročilým chronickým ochorením pečene (ACLD) sa uplatňujú aj ďalšie faktory, napr. cirkotická kardiomyopatia. Poznanie mechanizmov regulácie cievneho tonusu, úlohy črevného mikrobiómu, bakteriovej translokácie, systémovej zápalovej odpovede vyžaduje širší prístup k jednotlivým manifestáciám ACLD, vrátane HRS 2.typu. Liečba refraktérneho ascitu a HRS 2.typu je totožná. Zahŕňa veľkoobjemovú paracentézu s podaním plazmaexpanderov, inštaláciu TIPS a transplantáciu. Zatiaľ limitové dáta sú pre inštaláciu púmp na automatické odstránenie tekutiny z peritoneálnej dutiny do močového mechúra a frekventnú maloobjemovú drenáž ascitu. Z podania splachnických vazokonstriktorov a albumínu profitujú hlavne pacienti s HRS typ 1. U pacientov s HRS typ 2. po podaní splachnických vazokonstriktorov a albumínu dochádza k zlepšeniu obličkových funkcií, avšak s 50% recidívou po ukončení liečby. Nové poznatky v patogenéze refraktérneho ascitu a HRS 2.stupňa a pohľad na ACLD ako na výsledok zápalového syndrómu a nie jednoduchej hemodynamickej nestability umožnia hľadať ďalšie efektívne terapeutické možnosti týchto mortalitu zásadne ovplyvňujúcich komplikácií ACLD.

POŠKODENIE OBLIČIEK PO TRANSPLANTÁCII PEČENE.

Martina Konkolová, Eva Lacková, Ľubomír Skladaný, Juraj Šváč

ÚVOD: Transplantácia pečene (LTx) je štandardnou liečbou terminálneho zlyhania pečene. Vďaka pokroku v imunosupresívnej liečbe a zdokonaleniu chirurgických techník došlo k zlepšeniu prežívania pacientov po LTx. Súčasne sa zvyšuje výskyt neskorých komplikácií. Medzi najčastejšie

patrí chronické ochorenie obličiek (CKD), ktoré je asociované s nárastom morbidity a mortality recipientov. Prevalencia sa pohybuje v rozmedzí 30-80% v závislosti od použitej definície a metodiky merania funkcie obličiek.

METODIKA: Do retrospektívnej štúdie boli zaradení pacienti, ktorí podstúpili transplantáciu pečene v transplantáčnom centre Banská Bystrica v období od 1.1.2009 do 31.12.2014. Vylučovacím kritériom bolo úmrtie do 3 mesiacov po transplantácii a sledovanie v inom centre. CKD sme definovali podľa KDIGO odporúčaní z roku 2012 a odhad glomerulárnej filtrácie bol vypočítaný pomocou vzorca MDRD4.

CIEL: Cieľom štúdie bolo zistiť výskyt CKD po LTx a identifikovať rizikové faktory CKD. **VÝSLEDKY:** Analyzovaných bolo 91 recipientov (53 mužov a 38 žien) s priemerným vekom 50 rokov (22-66). Takrolimom bolo liečených 98% (n=89), cyklosporínom 2% (n=2) chorých. Priemerný čas sledovania bol 54 mesiacov (7-95). Arteriálna hypertenzia pred LTx bola diagnostikovaná u 23% (n=21) pacientov, diabetes mellitus u 24% (n=20). Pozitívnu nefrologickú anamnézu malo 11% (n=10) pacientov. Najčastejšou indikáciou na transplantáciu pečene bola alkoholová choroba pečene v 47% (n=46), vírusové hepatitídy v 13% (n=13) a primárna biliárna cirhóza v 11% (n=10). Výskyt AKI v 1.mesiaci po LTx bol 30% (n=27). V 6.mesiaci, v 1. a 3. roku po transplantácii sme diagnostikovali CKD u 33% (n=30), 30% (n=27) a 22,9% (n=14) pacientov. **ZÁVER:** Výskyt CKD sa v 6. mesiaci po transplantácii pečene zvýšil dvojnásobne. Identifikovali sme AKI, mužské pohlavie, vyšší vek, arteriálnu hypertenziu pred LTx, hypertenziu de novo, diabetes mellitus, NODAT a akútnu rejekciu ako rizikové faktory CKD. The prevalence of CKD at 6 month after liver transplantation has increased twofold. We identified AKI, male gender, older age, hypertension before LTx, de novo hypertension, diabetes, NODAT and acute rejection as risk factors for CKD.

LÉČBA HBV INFEKCE U PACIENTŮ S ONEMOCNĚNÍM LEDVIN

Soňa Fraňková

Infekce virem hepatitidy B je častější u pacientů s onemocněním ledvin, hemodialyzovaných pacientů i u nemocných po transplantaci ledviny ve srovnání s běžnou populací. Prevalence HBsAg positivity zůstává vysoká, od 0,5 do 5 % v Západní Evropě, USA a Japonsku a činí až 15 % v endemických oblastech. Incidence HBV infekce u hemodialyzovaných nemocných klesla významně v posledních letech díky systematickému testování krevních derivátů, poklesu nutnosti podání krevních transfuzí při používání erythropoetinu, přísným hygienickým pravidlům a vakcinaci osob vstupujících do program náhrady funkce ledvin. Bez protivirové léčby je průběh HBV infekce u nemocných po transplantaci ledviny zhoršen podáváním imunosuprese s vysokým rizikem rozvoje cirhózy, jaterního selhání a hepatocelulárního karcinomu. Na velké skupině pacientů po transplantaci ledviny prokázal Mathurin negativní vliv HBV infekce na dlouhodobé přežití. Desetileté přežití pacientů po transplantaci ledviny s HBV infekcí bylo významně horší (58 %) proti pacientům bez HBV infekce (82 %), nárůst mortality ve skupině s HBV infekcí byl způsoben nárůstem mortality na jaterní choroby. Jedná se o historická data, neboť studie se uskutečnila v době, kdy ještě v klinické praxi nebyl ani lamivudin a nikdo z pacientů nebyl protivirově léčen. Protivirová léčba, zahrnující pegylovaný interferon, nukleotidová a nukleosidová analoga, významně změnila prognózu těchto nemocných. Interferon u pacientů po transplantaci ledviny nemůže být použit z důvodu nízké účinnosti a rizika vyvolání akutní rejeckce ledvinného štěpu. Lamivudin a adefovir byly účinné z hlediska suprese virové replikace, ale bylo u nich vysoké riziko vzniku rezistence (20 % po roce podávání u lamivudinu a 11 % po 3 letech u adefoviru), proto jsou tyto léky nevhodné k dlouhodobé léčbě. Entecavir a tenofovir mají nejen vyšší protivirovou účinnost, ale zejména vyšší rezistenční genetickou bariéru vedoucí k lepšímu rezistenčnímu profilu, proto jsou dnes doporučovány jako léky volby. V souborech, kde pacienti po transplantaci ledviny byli léčeni entecavirem nebo tenofovirem, se přežití pacientů s HBV infekcí a bez infekce významně nelišilo. Protivirová léčba má být zahajována již u hemodialyzovaných pacientů. U pacientů s chronickou hepatitidou B s vysokou virémií ihned při stanovení diagnózy, u pacientů s nízkou virémií a pacientů HBsAg pozitivních v době zařazení do čekací listiny k transplantaci. Léčba se má zahajovat entekavirem u pacientů dosud neléčených nebo tenofovirem u pacientů, kteří již mají prokázanou rezistenci na lamivudin. Virémie musí být kontrolována ve 3-6 měsíčních intervalech do transplantace i po transplantaci.

CHIRURGICKÉ VÝKONY PRI ACLD A AKI. OLIVERIUS Martin

Jakákoli náročná, prípadne komplikovaná chirurgická intervencia je spojená s potenciálnym poškodením ledvín- AKI (acute kidney injury). Najčastejši k nemu dochádza po kardiopulmonálnych a veľkých intraperitoneálnych operáciach. Abdominálne výkony sú spojené s 10-30% incidenciou AKI, ktorá následne významne ovplyvňuje morbiditu a mortalitu nemocných [1]. Kvalita života tých, ktorí prežijú je pak významne ovplyvnená ďalších 6 mesiacov po inzultu [2]. Nejsložitější situácia nastáva v prípade nutnosti chirurgickej intervencie u nemocných s ACLD (advanced chronic liver disease). Patofyziologické mechanizmy prítomné pri ACLD často vedú k rozvoju AKI, ktoré môžu vyústiť až v hepatorenálny syndróm (HRS). Navyše liečebné intervencie, ktoré ovplyvňujú ACLD môžu mať negatívny vplyv na priebeh AKI a naopak [3, 4]. Obecným doporučením je chirurgickú intervenciu sa maximálne vyhnúť do transplantácie jater (TxJ), ale to nie je vždy možné. Pre chirurga je dôležitá znalosť všetkých patofyziologických súvislostí a možnosť včasnej diagnostiky poškodenia ledvín s možnosťou tak preventívnych tak urgentných terapeutických intervencií, ktoré môžu predísť nevratnému poškodeniu a selhaniu. V praxi riešime tri situácie: 1) akútne, život zachraňujúce výkony u nemocných s ACLD a AKI 2) urgentné výkony, ktoré ale umožňujú adekvátnu prípravu a 3) výkony elektívne. Ve všetkých troch situáciách platí potreba šetrnej operačnej techniky zamerané na minimalizáciu krvných ztrát a omešenie času súvisiaceho s naložením svorek a turniketov, ktoré omešujú prútok renálnych arterií. Obecným pravidlom je peroperačná restrikcia tekutín, najmä krystaloidov [5]. V prípade akútnej intervencie sú minimálne možnosti predoperačnej prípravy. Úzka spolupráca medzi chirurgom a anesteziológom je nevyhnutným predpokladom úspechu. Elektívnym výkonom je najlepšie sa vyhnúť. Tam kde to stav vyžaduje je nevyhnutná pečlivá príprava nemocného s cieľom maximálnej stabilizácie renálnych funkcií. Ovlivnenie prípadného ascitu ako medikamentózne event. v kombinácii s intervenčnými zásahy. Za indikáciu zodpovedá chirurg, ale pre rozhodujúci výsledok je kľúčová dohoda s ostatnými špecializáciami s maximálnym využitím krátkodobé prípravy. K posúdeniu vlastného rizika a prognózy lze využiť MELD-Na skóre, ktoré sa ukázalo ako nezávislý prognostický faktor rizika vzniku AKI po výkone [6]. Ďalšie faktory, ktoré je nevyhnutné brať v úvahu pri indikácii sú vek nemocného ≥ 56 rokov, mužské pohlavie, urgenciu operácie, diabetes mellitus, srdcové ochorenie, ascites, hypertenziu a už prítomné poškodenie ledvín [7]. Prognózu nemocného ovplyvňuje včasná diagnóza a liečba. Diagnostika AKI použitím klasických parametrov k posúdeniu renálnych funkcií (kreatinín, diuréza, glomerulárna filtrácia atď.) je u týchto nemocných limitovaná prítomnosťou ACLD. Ako sľubné sa javí využitie niektorých biomarkerov napr. cystatin- C, N-GAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) alebo interleukínu-18 [6, 8]. V prípade N-GAL cut-off hladina okolo 90 ng/ml už za 12 hodín po operácii sa ukázala ako najcitlivejší prediktívny faktor vzniku AKI. Záverom lze říci, že k zlepšeniu prognózy nemocných s ACLD z hľadiska vzniku AKI, ktorí vyžadujú chirurgickú intervenciu, je nevyhnutná znalosť všetkých patofyziologických mechanizmov, včasná diagnóza a liečba. Nadále platí, že jedinou kauzálnou liečbou pre nemocných s ACLD je transplantácia jater.

TIPS V LIEČBE HRS Marek Rác

TIPS bol pôvodne predstavený v roku 1988 ako dekompresívna intervencia pri portálnej hypertenzii s primárnym cieľom liečiť varikózne krvácania. Ďalším logickým využitím bola liečba pacientov, ktorí nemohli byť z rôznych hemodynamických či renálnych dôvodov liečení veľkoobjemovou paracentézou. TIPS ponúkol vhodným kandidátom efektívnu a dlhodobú liečbu problémového ascitu, bez negatívneho efektu na systémovú hemodynamiku a renálne funkcie. V patogenéze komplikácií portálnej hypertenzie vrátane HRS je kľúčová splachnická vazodilácia a nedostatočná náplň centrálného artériového riečiska. Po inzercii TIPS-u dochádza k zlepšeniu hemodynamiky. Prejaví sa zlepšením glomerulárnej filtrácie, úpravou plazmatickej renínovej aktivity, plazmatickej koncentrácie aldosterónu a katecholamínov. Dochádza k reštitúcii obličkových funkcií aj u pacientov s hepatorenálnym syndrómom. Zlepšenie sa rýchle prejaví

zvýšením exkrécie sodíka močom, nárastom objemu moču a redukciou plazmatickej koncentrácie kreatinínu. Avšak nie všetci pacienti s HRS profitujú z TIPS-u. Mnohí pacienti s HRS typu 1 trpiaci pokročilou hepatálnou insuficienciou majú a priori jasnú kontraindikáciu pre TIPS. U rizikových "príliš chorých" pacientov bolo práve zlyhanie pečene najčastejšou príčinou úmrtia po inzercii TIPSu. Pri správnej indikácii TIPS môže zlepšiť obličkové funkcie pri HRS 1 a 2 typu a eliminovať ascites. TIPS by mal byť indikovaný pri HRS vysoko selektívne a/alebo u pacienta, ktorý je potenciálnym kandidátom k transplantácii pečene.

NUTRIČNÍ LÉČBA PACIENTŮ S ACLD A AKI/CKD

Pavel Kohout

ACLF (acute on chronic liver failure) je definováno jako akutní jaterní selhání, které nasedá na chronické jaterní onemocnění s jaterní cirhózou různé etiologie. Toto akutní selhání je vyvoláno inzultem, který akutně zhorší jaterní funkce a výrazně zhorší prognózu pacienta do té doby stabilizovaného. Navzdory rozporům lze vybrat definici EASL jako akutní zhoršení chronického jaterního onemocnění zhoršující jeho prognózu na podkladě selhání jednoho či více dalších orgánů. ACLF 1.stupně se selháním ledvin nebo dalších orgánů, zvýší 3 měsíční mortalitu na 40 %, 2.stupeň značí selhání 2 dalších orgánových systémů se zvýšením mortality na 52 % a 3.stupně selhání 3 orgánů a mortalitu téměř 80 %. Nutriční péče o pacienty je velkou výzvou, na jedné straně se jedná o těžký katabolický stav s ohrožením života, na druhé straně je nutné pečlivě monitorovat příjem makronutrientů z důvodu selhávání jater, případně ledvin. Stav je definován výraznou inzulinorezistencí s hyperglykemií, ikterem, výrazným katabolismem s negativní energetickou i dusíkovou bilancí, dále minerálovou dysbalancí, především hypokalémií a hypomagnesémií, poruchou koagulace. Enterální výživa je metodou první volby, v tomto případě však většinou slouží jako modalita k udržení střevní bariéry a prevence bakteriální translokace, vyšší dávky enterální výživy však v prvních fázích ACLF nejsme schopni pro intoleranci aplikovat. Cesta aplikace je nejčastěji sipping nebo NJ sonda, která není kontraindikována ani v přítomnosti jícnových varixů, PEG je z důvodu portální hypertenze a kolaterál nevhodný, a to i v případě nepřítomnosti koagulopatie. Parenterální výživa je u pacientů s ACLF hlavní cestou aplikace nutričních substrátů. Energetická potřeba je zvýšená – na cca 35-40 kcal/kg a den, zpočátku však z důvodu inzulinorezistence nejsme schopni podat, pacienti tolerují kolem 50 % této dávky, celková dávka glukózy závisí na toleranci, snažíme se korigovat glykémii na hodnotách 6-8 mmol/l, dávka inzulinu by neměla převýšit 6-10 j/hodinu. V případě tukových emulzí preferujeme podání MCT a omega-3.mastných kyselin za kontroly hladiny TAGL v séru. Klíčové je podání aminokyselin, jejichž množství závisí na renálních funkcích. Zatímco při řádně fungujících ledvinách podáváme až 2 g/kg IBW, při zhoršení ledvinových funkcí při AKI snižujeme množství podaných aminokyselin na hodnoty k 1 g/kg a den. Preferujeme preparáty s BCAA, je nutné však aplikovat v rámci celkové dodávky aminokyselin ve vaku all in one, izolované podání roztoku BCAA nemá smysl. Klíčové je v průběhu ACLF udržení dostatečné perfuze ledvin, prevence vzniku hypoperfuze, minerálových dysbalancí, které zhoršují ledvinné funkce. Při selhání ledvin je nutná dialyzační léčba, při které je třeba dávku aminokyselin navýšit dvojnásobně. Důležitá je pečlivá monitorace jaterních a renálních funkcí, vyšetření dusíková bilance, monitorace minerálů v séru i moči, krmě vodní bilance i kumulativní energetická a dusíková bilance. V období rekonvalescence je nutné postupně navyšovat množství energie i aminokyselin, nezbytná je rehabilitace chůze a svalová cvičení.

ALKOHOL, PEČEŇ A OBLIČKA

Mária Szántová, Zuzana Ďurkovičová

Súčasný postihnutie obličiek pri chronickom hepatálnom ochorení s významným poškodením hepatálnych funkcií nie je zriedkavosťou. Akútna renálna dysfunkcia pri alkoholovej hepatitíde (AH) sa vyskytuje u 3-7% hospitalizovaných pacientov, u 25-30% pacientov na jednotkách intenzívnej starostlivosti, s prítomnou cirhózou pečene (v 70%) i bez cirhózy (v 30%). Mechaniz-

my akútneho poškodenia obličiek zahŕňajú nefrotoxickú medikáciu (diuretiká, aminoglykozidy, nesteroidné antiflogistiká), hypotenziu, sepsu, hypovolémiu a spontánnu bakteriálnu peritonitídu. Prognóza hepatorenálneho syndrómu (HRS) pri AH je lepšia v porovnaní s vírusovou etiológiou. Viacerí autori skúmali prediktory HRS pri alkoholovej cirhóze. Podľa Ginesa sú to: hyponatrémia, zvýšená plazmatická renínová aktivita a neprítomnosť hepatomegalie; podľa Janička v univariantnej analýze sú to: hepatálne funkcie, kreatinín, natrium v sére a moči a vek, v multivariantnej analýze natrium, kreatinín, bilirubín a vek, podľa Ahna MELD-skóre a cystatín C. Prediktormi prognózy HRS podľa Yanga sú: bilirubín, albumín, kreatinín a MELD-skóre. Údaje o vplyve alkoholu na obličku sú nekonzistentné. Viaceré staršie práce považujú alkohol za rizikový faktor albuminúrie a tým aj chronického ochorenia obličiek (ChOO). V poslednom období sa však objavila populačná Japonská štúdia s tvrdením, že konzumácia alkoholu v dávke pod 20 g/deň je rizikovým faktorom rozvoja ChOO na rozdiel od dávky nad 20 g A/deň. Zároveň považuje alkohol v dávke pod 20 g/deň za protektívny faktor rozvoja proteinúrie a tým aj obličkového ochorenia. Naproti tomu Austrálska populačná štúdia zistila, že príjem A. nad 30g/deň je priamoúmerný riziku vzniku albuminúrie po 5 rokoch. Alkohol má diuretický účinok a dôsledkami jeho pôsobenia na obličky je iónová dysbalancia, deficiencia mikronutrientov, vitamínov, poruchy acidobázickej rovnováhy a morfológické makroskopické i mikroskopické zmeny obličiek (zhrubnutie bazálnej membrány glomerulov, edém obličky, hypertrofia buniek s kumuláciou proteínov, tukov a vody) a s redukciou renálnych funkcií. Na zistenie prirodzeného priebehu alkoholom indukovaného poškodenia obličiek je potrebné realizovať ďalšie štúdie.

LÉČBA HEPATITIDY C U PACIENTŮ S CHRONICKÝM ONEMOCNĚNÍM LEDVIN, NA RRT A PO TRANSPLANTACI LEDVINY

Jan Šperl

Úvod: Prevalence HCV infekce mezi pacienty s chronickým onemocněním ledvin je mnohonásobně vyšší než prevalence HCV v běžné populaci. Pacienti s renální insuficiencí (CKD) a pacienti v programu náhrady funkce ledvin (RRT) představují velmi speciální skupinu nemocných s chronickou HCV infekcí. HCV infekce je u pacientů v RRT asociována s vyšší všeobecnou i jaterní mortalitou. Hlavním faktorem limitujícím přežití těchto nemocných však zůstává kardiovaskulární morbidita. Největším rizikem vyplývajícím z HCV infekce je reaktivace infekce po transplantaci ledviny při imunosupresivní léčbě. K protivirové léčbě by měli proto být přednostně indikováni pacienti, kteří jsou vhodnými kandidáty transplantace ledviny. V dalších případech je třeba individuální přístup spočívající v posouzení závažnosti jaterního postižení, celkové prognózy nemocného a rizik vyplývajících z podání protivirové léčby. Z těchto důvodů by tito pacienti měli být léčeni preferenčně režimy bez interferonu a ideálně i bez ribavirinu. Použití ribavirinu u této populace je limitováno, dávkování je třeba individualizovat. Zprávy jsou o podávání ribavirinu 200 mg denně, 200 mg ob den nebo 200 mg 3x týdně (vždy po hemodialýze). U pacientů bez jaterní cirhózy by měla protivirová léčba bezinterferonovým režimem trvat 12 týdnů, u pacientů s jaterní cirhózou pak 24 týdnů (5). Léčba RRT pacientů by měla být vedena na pracovišti majícím s touto skupinou nemocných zkušenosti. Jako optimální varianta léčby u pacientů s CKD se jeví simeprevir, daclatasvir a kombinace paritapreviru, ombitasviru a dasabuviru, protože tato léčiva jsou eliminována především játry. Sofosbuvir by neměl být užit u pacientů s $eGFR \leq 30$ ml/min/1.73m² (11-12). Důvodem tohoto doporučení je absence bezpečnostní dat u takto pokročilého CKD. U většiny dosud registrovaných přímo působících antivirotik jsou doposud k dispozici pouze omezená data neumožňující definovat potřebné redukce dávek u pacientů s CKD. Tyto léky by proto měly být užívány pouze s velkou opatrností a léčba by měla být vedena ve specializovaných centrech.

Metody: Zhodnotili jsme 17 pacientů, 15 pravidelně dialyzovaných, 2 s CKD 4, kteří zahájili léčbu HCV infekce bezinterferonovým režimem v letech 2014/15. Jednalo se o 10 mužů a 7 žen, průměrného věku 52 let. Čtrnáct pacientů mělo genotyp HCV 1 (12 pacientů 1b, 2 1a), tři pacienti byli infikováni genotypem 3a. Průměrná iniciální virémie byla $2,38 \times 10^6$ IU/ml (rozmezí $4,16 \times 10^4 - 1,39 \times 10^7$ IU/ml). Sedm pacientů již bylo v minulosti neúspěšně léčeno (2 relapséri a 5 nonrespondentů k peginterferonu a ribavirinu), 10 pacientů bylo naivních. Pokročilost fibró-

zy jater byla stanovena u 16 pacientů shear-wave elastografií nebo biopticky, 5 mělo fibrózu F1, 2 pacienti F2, 1 F3 a 8 pacientů mělo cirhózu (F4). Deset pacientů bylo léčeno režimem založeným na podávání redukované dávky sofosbuviru 200 mg denně v kombinaci se simeprevirem (150 mg/den, 4 pacienti) nebo daclatasvirem (60 mg/denně, 6 pacientů), 7 pacientů (včetně 2 s CKD 4) bylo indikováno k trojkombinační léčbě paritaprevir, ombitasvir a dasabuvir. Všechny kombinace byly podávány bez ribavirinu. Předpokládaná doba léčby byla u všech léčebných režimů 12 týdnů, setrvalá virologická odpověď (SVR12) byla hodnocena jako negativní HCV RNA 12 týdnů po ukončení léčby.

Výsledky: Plánovanou dvanáctitýdenní léčbu dokončilo všech 17 pacientů. 14/17 pacientů dosáhlo HCV RNA negativity v týdnu 4 léčby a všech 17 mělo negativní HCV RNA v týdnu 8 a 12 terapie. Všechny 17 pacientů dosáhlo SVR (100 %) nezávisle na stupni fibrózy a genotypu viru. Pouze 2 pacienti měli v průběhu léčby závažné nežádoucí účinky, které však nesouvisely s podávanou medikací (1 infekční endokarditida, 1 okluze AV shuntu).

Závěr: Naše data prokazují, že léčba redukovanou dávkou sofosbuviru v kombinaci se simeprevirem nebo daclatasvirem, i léčba trojkombinací paritaprevir, ombitasvir a dasabuvir představují vysoce účinnou a dobře tolerovanou léčebnou alternativu u kandidátů RTx. Díky absenci ribavirinu žádný z pacientů nerozvinul závažnou anémii.

BREMENO Z AKI A CKD PRI ACLD

Martin Janičko, Peter Jarčuška

Akútne poškodenie obličiek (AKI) sprevádza pokročilú cirhózu pečene pomerne často a významne zvyšuje morbiditu a mortalitu týchto pacientov. Zmena definície AKI pri cirhóze pečene, ktorú presadzuje od roku 2011 International Club of Ascites výrazne rozšírila diagnostické kritériá, čo viedlo k nárastu incidencie a prevalencie. Zároveň táto zmena diagnostických kritérií zľahuje hodnotenie epidemiologických údajov publikovaných pred ich zavedením. Prvé štúdie používajúce novú definíciu AKI pri cirhóze boli publikované v roku 2013 a preto je namieste porovnanie epidemiologických údajov v štúdiách porovnávajúcich výskyt AKI prostredníctvom pôvodných a nových kritérií AKI. Ročná incidencia AKI u pacientov s dekompenzovanou cirhózou podľa starých kritérií bola udávaná v rozsahu 15-25%, z čoho takmer polovica prípadov nastala v úvodnom mesiaci sledovania. Podľa ICA kritérií je však ročná incidencia AKI až 54% u pacientov s dekompenzovanou cirhózou bez infekcie. Tento veľmi výrazný nárast v incidencii AKI bol spojený aj s vyššou mortalitou. U pacientov s infekciou bola diagnóza AKI podľa ICA 2011 kritérií spojená s častejším príjmom na JIS, s častejším výskytom hypotenzívnych šokových epizód a s vyššou 30 dňovou mortalitou. Zmena diagnostických kritérií viedla k významnému nárastu výskytu AKI u cirhotických pacientov. Zmena klasifikácie pacientov je však odrazená aj vo vyššej mortalite týchto pacientov, preto má zrejme nová diagnostická klasifikácia klinický význam. Adaptovanie ICA 2011 kritérií do praxe však prináša problémy pri aplikovaní výsledkov terapeutických štúdií v rámci liečby AKI a najmä hepatorenálneho syndrómu, nakoľko neboli používané v týchto klinických štúdiách.

EXTRAKORPORÁLNE METODIKY „NA PODPORU PEČENE“ – PREHLAD

Ivo Topol'ský

Pečeň je komplexný multifunkčný orgán s viacerými dôležitými funkciami (detoxikácia, exkrécia, syntéza, regulácia zápalu). U zlyhania pečene, vedie poškodenie normálnej metabolickej, syntetickej a detoxikačnej funkcie k nahromadeniu rôznych toxínov. Toto sa považuje za hlavný príčinný faktor patofyziologického vývoja a sekundárneho poškodenia orgánov u pacientov so zlyhaním pečene (teória autointoxikácie). Časť toxínov je rozpustná vo vode (tzv. malé molekuly : amoniak, laktát, urea, stredné molekuly : aminokyseliny, peptidy, GABA, interleukíny) a dá sa odstrániť konvenčnou dialýzou alebo hemofiltráciou. Ďalšia podstatná časť toxínov je naviazaná na albumín (bilirubín, žľčové kyseliny, aromatické aminokyseliny, substancie podobné digoxínu, endogénne benzodiazepíny, indoly, mercaptany, NO, mastné kyseliny s krátkym a stredným reťazcom, fenoly, prostacyklíny, tryptofan, TNF-a) a konvenčnými metódami sa od-

strániť nedajú. Transplantácia pečene je doteraz jediným terapeutickým opatrením, pri ktorom je jasne preukázaný prínos pre prežitie u pacientov s ťažkým zlyhaním pečene, a preto súčasné terapeutické prístupy sú zamerané na stabilizáciu pacienta, kým nie je k dispozícii pečeňový štep alebo, zriedka, kým nedochádza k spontánnej obnove funkcie pečene.

Hromadenie toxických látok pri poškodení funkcie pečene dáva rozumný dôvod pre použitie eliminačných metód.

Rozdelenie systémov na podporu funkcie pečene :

1, Bioarteficiálne pečeňové podporné systémy (Bioartificial liver - BAL)

Základnou črtou je poskytnúť funkčnú extrakorporeálnu masu pečeňových buniek napojených na pacientovu cirkuláciu. **Princípy fungovania** : Základným princípom BAL je, že hepatocyty v bioreaktore prichádzajú do kontaktu s krvou, alebo plazmou pacienta cez membránu s vopred určenou veľkosťou pórov. Toto umožňuje metabolické interakcie a pasáž proteínových nosičov, ale zabraňuje translokácii vírusov, imunoglobulínov, komplementu a buniek. U BAL systému, krv pacienta prechádza cez kolóny dutých vlákien lemovaných hepatocytmi v extrakapilárnom priestore uloženými voľne alebo spojených s mikronosičmi.

Klinicky bolo dosiaľ skúmaných 5 BAL systémov, hlavne vo fáze I.

ELAD (extracorporeal liver assist device) system, **HepatAssist**, **MELLS** (Modular extracorporeal liver support, **BLSS** (Bioartificial liver support system) a **AMC – BAL** (Amsterdam medical center – bioartificial liver). Jeden z najviac skúmaných systémov (HepatAssist), ktorý využíva porcínne hepatocyty, bol vyhodnotený v malých sériách kazuistik a veľkej multicentrickej randomizovanej štúdií. Tieto práce ukázali čiastočné úspechy v zlepšení laboratórnych hodnôt a hepatálnej encefalopatie. Takisto sa ukázalo zlepšenie prežívania, ktoré ale nedosiahlo štatisticky významné hodnoty okrem podskupiny pacientov s intoxikáciou paracetamolom. Ostatné BAL systémy, vrátane ELAD založeného na línii hepatómových buniek, boli skúmané v štúdiách s podobnými výsledkami.

2, Arteficiálne – bezbunkové pečeňové podporné systémy (Artificial liver assist device - ALAD)

Hlavným cieľom extrakorporálnych pečeňových podporných systémov je odstránenie endo aj exogénnych toxínov s krví pacienta a kompenzácia straty detoxikačnej funkcie pečene pomocou extrakorporálneho modulu.

MARS Nová doba ALAD začala v skorých 90-tych rokoch zavedením MARS albumínovej dialýzy. Tento systém vyvinuli Stange a Mitzner z Univerzity v Rostocku (Nemecko). Prvá publikácia sa objavila v roku 1993. V klinickej praxi je MARS od roku 1998.

MARS (molecular adsorbent recirculating system) využíva princíp tzv. albumínovej dialýzy. V prvom kroku sa krv pacienta dialyzuje albumínom. Membrána impregnovaná albumínom slúži ako prvý sorbent a umožňuje prestup látok medzi albumínom v krvi a albumínom v dialyzačnom roztoku do veľkosti molekúl 50 kD ale zabraňuje premiestneniu molekúl s MH nad 50 kD (hormónov, faktorov zrážania, imunoglobulínov a buniek). Endo a exogénne toxíny sa oddeľujú z plazmatického albumínu a viažu sa s väčšou afinitou na albumín impregnujúci membránu MARSFLUX a následne cez ňu prechádzajú do albumínového roztoku po koncentračnom gradiente. Dialyzačný roztok tvorí 500 ml 20% albumínu, čo vytvára dostatočne veľký gradient (20 % v dialyzačnom roztoku oproti približne 3, 5 % a menej v obehu pacienta). V druhom kroku albumín s obsahom toxínov prechádza cez dialyzátor - low – flux membránu a dialyzuje sa klasickým dialyzačným roztokom, pričom sa odstraňujú toxíny rozpustné vo vode. Krv ani plazma pacienta neprichádzajú vôbec do priameho kontaktu s adsorbčnými kolónami, dokonca ani s dialyzačným roztokom, preto je pre pacienta šetrná a bezpečná. V ďalšom priebehu albumín očistený od dialyzovateľných toxínov preteká postupne cez dve adsorpčné kolóny. Jedna (dia MARS AC 250) obsahuje aktívne uhlie a slúži na odstránenie nepolarizovaných nízkomolekulových látok (mastných kyselín). Druhá kolóna (diaMARS IE 250) obsahuje iontomenič a slúži na odstránenie ionizovaných molekúl (napr. bilirubín).

Hlavné ciele liečby MARSom sú :

1. natívna regenerácia u akútneho zlyhania pečene
2. návrat späť do kompenzovaného stavu u pacientov s AoCLF
3. premostňujúca liečba k transplantácii pečene (získanie času pokiaľ nie je k dispozícii vhodný darcovský orgán)
4. stabilizácia pacientov pred OLTx

SPAD (single pass albumin dialysis), je systémem pri ktorom za použitia integrovaného prístroja slúžiaceho na kontinuálne eliminačné metódy jednoducho namiesto dialyzačného roztoku zaradíme albumín, ktorý po prejdení dialyzátorom odteká do odpadu. Systém nemá nejaké pevné pravidlá, koncentrácia albumínu a aj jeho prietok sú voliteľné veličiny, preto aj jeho účinnosť sa nedá dostatočne porovnať a vyhodnotiť. Vzhľadom k tomu, že albumín sa nerecirkuluje, používajú sa relatívne nízke prietoky dialyzačného roztoku, vyššie prietoky a koncentrácia albumínu neúmerne zvyšujú cenu výkonu.

Systém **Prometheus** vykonáva v prvom stupni de facto plazmaferézu, umožňuje priechod cez membránu látkam o veľkosti do 250 kD. Odňatá frakcia plazmy prechádza cez adsorbčné kolóny a vracia sa späť pacientovi. V ďalšom kroku sa krv pacienta dialyzuje cez high – flux membránu, pričom sa odstraňujú toxíny rozpustné vo vode. Priama perfúzia a následná adsorpcia odňatej plazmy zaručuje vysokú efektivitu v odstraňovaní toxínov, ale nízku selektivitu (okrem toxínov sa odstraňujú napríklad potrebné koagulačné faktory).

Záver : V ostatnom desaťročí boli v oblasti podporných systémov dosiahnuté dôležité pokroky. Napriek tomu je zrejmé, že existujúce zariadenia nie sú zďaleka ideálne. Vhodný systém podpory pečenej funkcie by mal poskytovať metabolickú a syntetickú funkciu pečene a zároveň umožňovať regeneráciu poškodenej pečene, teda ovplyvňovať patofyziologické zmeny zlyhania pečene. Čo je tiež dôležité, dokonalý systém by mal zahŕňať aj detoxikačné schopnosti a poskytovať podporu pre zlyhávajúce orgány, a to predovšetkým mozog, obličky, a obehový systém. A nakoniec, by mal byť klinicky účinný, bezpečný, nákladovo efektívny a relatívne jednoducho použiteľný.

KOMBINOVANÁ TRANSPLANTACE JATER A LEDVINY

Pavel Trunečka, Transplantcentrum IKEM Praha

Poškození ledvin provází pokročilá jaterní onemocnění charakterizovaná portální hypertenzí a tvorbou ascitu. Přítomnost renálního selhání má velký prognostický význam, tito pacienti mají oproti běžným cirhotikům zřetelně kratší přežití, často jen v řádech týdnů. Znamky renální insuficience tak tvoří v transplantační hepatologii podstatnou součást prognostických indexů.

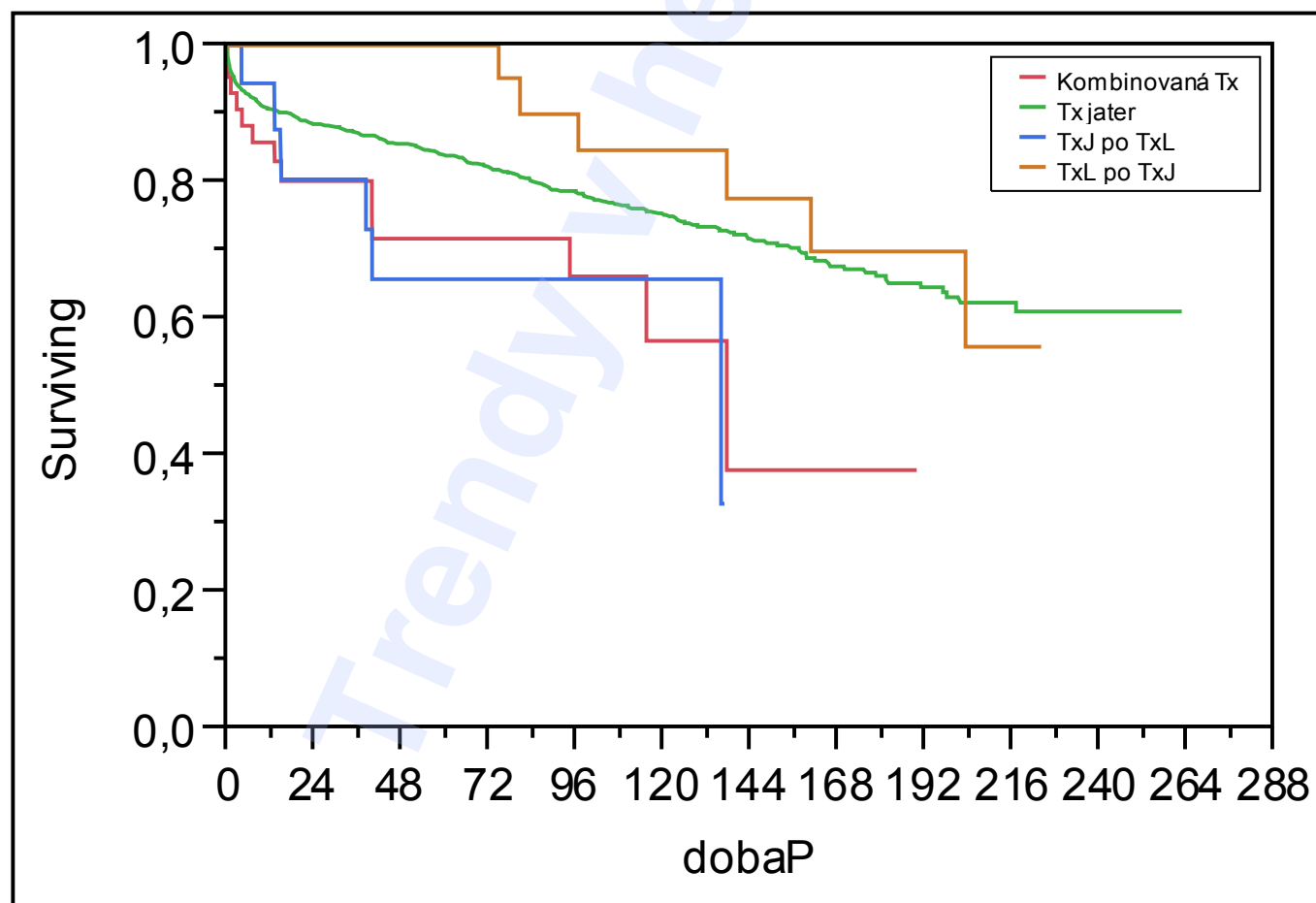
S rozšířením MELD skóre pro účely alokace jaterního štěpu došlo celosvětově k prioritizaci pacientů se známky selhání ledvin na čekací listině na transplantaci jater a počet simultánních transplantací játra-ledvina se zvýšil na dvojnásobek (1). Protože mortalita pacientů po transplantaci jater narůstá u pacientů s nutností HD, i vzhledem k předpokládanému imunologickému benefitu současné transplantace velké masy jaterní tkáně, bylo u simultánní transplantace těchto dvou orgánů očekáváno zlepšené přežívání příjemců i štěpů ledviny. Z analýzy velkých sestav (UNOS) však vyplývá, že současná transplantace jater a ledviny přináší lepší přežití příjemců jen u malé skupiny nemocných, kteří vyžadovali HD nejméně 3 měsíce před vlastní transplantací jater (87,2% oproti 74,5%, $p = 0,02$). Dostí podstatné je zjištění, že přežívání štěpu ledviny je v případě simultánní transplantace játra + ledvina signifikantně horší ve srovnání s izolovanou transplantací ledviny (77,2% oproti 98,3% $p < 0,001$). Zejména v oblastech, kde je čekání na transplantaci ledviny typicky několikaleté, tak celkem logicky vyvstává potřeba alokovat ledviny k simultánní transplantaci jen v opravdu nutných případech (2). Dle recentního doporučení konsensuální konference o simultánní transplantaci jater a ledviny, jsou k tomuto výkonu indikováni pacienti s jaterní cirhózou s portální hypertenzí charakterizovanou portosystémovým gradientem nad 10 mmHg, s AKI nebo HRS s-kreatininem nad 177 $\mu\text{mol/l}$ nebo vyžadujícím HD po dobu delší než 8 týdnů, nebo pacienti s jaterním selháním a chronickým onemocněním ledvin s $\text{GF} \leq 30\text{ml/min}$ nebo glomerulosklerózou postihující $>30\%$ glomerulů či fibrózou v renální biopsii (3).

Krom simultánní transplantace jater a ledviny vyžaduje část pacientů po transplantaci jater po určité době následnou transplantaci ledviny pro chronickou renální insuficienci a naopak u části příjemců ledviny je indikována transplantace jater především pro jaterní selhání a komplikace portální hypertenze. Indikace se v těchto případech řídí obvyklými kritérii a nepřináší zvláštní problematiku s výjimkou transplantací pro polycystózu jater a ledviny, kdy pro indika-

ci transplantace jater je určující především mechanický syndrom a stav před i po transplantaci je často komplikován závažnými infekčními komplikacemi.

Z analýzy přežívání pacientů léčených v TC IKEM, u kterých byla provedena simultánní transplantace játra-ledvina (SLK; $n=43$), transplantace ledviny po transplantaci jater (KAL; $n=24$) a transplantace jater po transplantaci ledviny (LAK; $n=18$) vyplývá, že přežívání pacientů ve skupinách SLK a LAK je horší proti pacientům po samostatné transplantaci jater ($n=1181$) nebo po transplantaci ledviny následně po transplantaci jater (log-rank test; $p<0,046$).

1. Dube GK, Cohen DJ. Simultaneous liver and kidney transplantation. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2007 Nov;16(6):547-53.
2. Locke JE, Warren DS, Singer AL, Segev DL, Simpkins CE, Maley WR, Montgomery RA, Danovitch G, Cameron AM. Declining outcomes in simultaneous liver-kidney transplantation in the MELD era: ineffective usage of renal allografts. Transplantation. 2008 Apr 15;85(7):935-42.
3. Eason JD, Gonwa TA, Davis CL, Sung RS, Gerber D, Bloom RD, Proceedings of consensus conference on simultaneous liver kidney transplantation (SLK). Am J Transplant 2008, 8:2243-51.



Obr. 1: Analýza přežívání příjemců po současné transplantaci jater a ledviny, následné transplantaci ledviny po transplantaci jater a jater po transplantaci ledviny a izolované transplantaci jater v IKEM v letech 1995-2015. Kaplan-Meier, Log-Rank test.

TRENDY

v hepatológii

2/2016

Trendy v hepatológii



SLOVAK
SOCIETY OF
HEPATOLOGY

SHS

SLOVENSKÁ
HEPATOLOGICKÁ
SPOLUČNOSŤ

ISSN 1337-9836