

TRENDY

v hepatológii

Ročník 9, číslo 1/2017



Editoriál	3	Komentár	4	Abstrakty	4	Komentár	33	Článok	34	Články	39
Úvodné slovo		Komentár k aktuálnej situácii		Úvodné slovo		Komentár k EASL odporúčaniam na liečbu hepatitídy C		Liečba infekcie vírusom hepatitídy C u pacientov po transplantácii pečene (LTx)		Správy z odborných podujatí	
				45. MÁJOVÉ HEPATOLOGICKÉ DNI, 2017						Diagnostika nealkoholovej tukovej choroby pečene	

TIRÁŽ

9. ročník, číslo 1/2017
REGISTRÁCIA MK SR pod číslom EV3591/09
ISSN: 1337-9836
Skratka časopisu: Trendy Hepatol

Šéfredaktor:

doc. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.

Výkonný redaktor:

doc. MUDr. Tomáš Koller, 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. 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

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.hepatology.sk

Časopis vychádza
za podpory:

abbvie

Vydané: 10.5.2017

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

OBSAH

Editoriál	3
doc. MUDr. Tomáš Koller, PhD.	
Komentár k aktuálnej situácii	4
MUDr. Ľubomír Skladaný, PhD.	
45. MÁJOVÉ HEPATOLOGICKÉ DNI, 2017	
Úvodné slovo	4
MUDr. Ľubomír Skladaný, PhD. MUDr. Sylvia Dražilová, PhD.	
45. MÁJOVÉ HEPATOLOGICKÉ DNI, 2017	
Abstrakty	5
Komentár k EASL odporúčaniam na liečbu hepatitídy C	33
doc. MUDr. Pavol Kristian, PhD. Pracovná skupina SHS pre vírusové hepatitídy	
Liečba infekcie vírusom hepatitídy C u pacientov po transplantácii pečene (LTx)	34
MUDr. Svetlana Adamcová-Selčanová	
Správy z odborných podujatí	39
Diagnostika nealkoholovej tukovej choroby pečene	45
doc. MUDr. Tomáš Koller, PhD.	

Vážení priatelia,

Je mi ctou sa Vám prihovoriť ako nový výkonný redaktor Trendov v hepatológii. Na úvod mi dovoľte vyjadriť veľkú vďaku výboru Slovenskej hepatologickej spoločnosti, že ma pociť dôverou vykonávať túto funkciu. Ako spomenul šéfredaktor časopisu a zakladateľ Trendov v hepatológii prof. MUDr. Peter Jarčuška, PhD. v editoriáli predchádzajúceho čísla, bude sa jednať o neľahkú úlohu. Som si toho vedomý, ale napriek tejto skutočnosti sa do redakčnej práce teším a pevne verím, že Trendy v hepatológii zostanú čítaným časopisom.

Držíte v rukách prvé tohtoročné číslo Trendov, ktoré sme venovali 45. Májovým hepatologickým dňom, ktoré sa konajú od 18. do 20. mája na Donovaloch. V čísle nájdete všetky dodané abstrakty prednášok aj originálnych prác, ktoré budú prezentované na tomto výročnom podujatí. Pri pohľade na tieto práce môžeme konštatovať, že tak ako každý rok, aj tento rok budú prezentované kvalitné a aktuálne práce. Najviac by som chcel vyzdvihnúť originálne príspevky z klinických a experimentálnych prác. Tieto práce svedčia o tom, že aj napriek rôznym problémom máme na Slovensku stále tímy, ktoré sa zaujímajú o problematiku chorôb pečene a chcú na tomto poli sami priniesť nové poznatky a podeliť sa so svojimi skúsenosťami. Som veľmi rád, že Májové hepatologické dni zostávajú naďalej tým vzácnym fórom, kde sa originálne práce verejne prezentujú.

Súčasne v tomto čísle ako supplementum vychádzajú aktuálne odporúčania EASL pre liečbu hepatitídy C, ktoré boli oficiálne preložené z anglického jazyka. Každý čitateľ Trendov má takto možnosť si ich podrobne preštudovať v slovenčine. K týmto odporúčaniam pripájame aj komentár vypracovaný Pracovnou skupinou pre vírusové hepatitídy SHS.

V tomto čísle taktiež prinášame krátku správu z pracoviska HEGITO o úspešnosti liečby pacientov s recidívou hepatitídy C po transplantácii pečene. Táto práca svedčí o tom, že nové liečené režimy bez interferónu nám umožnia dramaticky zlepšiť osud týchto doposiaľ takmer neliečiteľných pacientov. Ďalej si môžete prečítať správu z kurzu sonografie, ktorý bol zameraný na zlepšenie schopností hepatológov v detekcii a diferenciálnej diagnostike fokálnych lézií pečene. Prinášame aj novinky z nedávno sa konajúceho kongresu EASL v Amsterdame od jeho priamych účastníkov. Na záver čísla si Vám dovoľujeme priniesť algoritmus diagnostiky nealkoholovej tukovej choroby pečene, ktorý prezentovala Pracovná skupina pre diagnostiku v hepatológii na decembrovom podujatí SHS v Bratislave.

Vážení čitatelia Trendov, dúfam že Vás prvé tohtoročné číslo zaujme a naplní Vašu zvedavosť po nových informáciách z nášho odboru.

Do videnia na Donovaloch.

Prajem príjemné čítanie.

S úctou a pozdravom Tomáš Koller

KOMENTÁR K AKTUÁLNEJ SITUÁCIÍ

Je ešte v čerstvej pamäti hepatológie vyhlásenie mienkotvornej zdravotnej poisťovne o podmienkach jej permissívneho stanoviska k úhrade liečby hepatitídy C pomocou priamo pôsobiacich antivirov (DAA) u určitých skupín pacientov. Následné reakcie odborných spoločností, patientskych organizácií a kýmžeto podnietených masmédií viedli k zásahu premiéra Slovenskej republiky v priamom prenose. Výsledkom je, že liečba DAA-mi môže pokračovať podľa dovtedajších pravidiel.

Táto mimoriadna udalosť má mnoho stránok a jej skutočné príčiny nezanikli - budú si bezpochyby hľadať nové riešenia. Dal by sa krok vidieť v lepšom svetle, než len ako bezohľadná reparácia ľuďom ťažko vysvetliteľného mínusu v jednej z inak najpredvídateľnejších trojčleniek sveta veľkých financií? Nazdávame sa, že dal. Keby bol začlenený do systematickej kampane, ponúkajúcej pomoc obetiam alkogénnosti, obezitogénnosti a iných choroboplodných vlastností spoločnosti, akou Slovensko v súčasnosti je. Dal by sa vnímať a mnohými privítať ako krok vpred v postupnom začleňovaní pacienta do klubu, ktorý prijíma zodpovednosť za jeho zdravie. Lekári, ktorých sa to týka, vnímajú čoraz jasnejšie, aká veľká časť zodpovednosti za zdravie je položená na ich pleciah, a aká malá na plecia samotného pacienta. Nehovoriac tu o zdravotnej politike štátu, ktorej „zlyhanie monumentálnych rozmerov je ospravedlňované systematickým obviňovaním lekárov z neefektívneho vykonávania svojej práce“¹. Pacient môže hrať o svoje zdravie akúkoľvek ligu, lekár a poisťovne len prvú.

Takže stav bude chovať nádej, že zjavná potreba nového prístupu k matematike starostlivosti o zdravie privedie konečne hlavných hráčov ku krokom, ktoré obídu hranice ľudských práv a otázky marginalizácie, a zlepšia výsledok vpravo (ktorý je podľa WHO a OECD na Slovensku z najhorších v Európe) prácou na ľavej strane vzorca: na choroboplodnosti spoločnosti a cieľavedomej prevencii. A neodradí ich, že tieto vysoko výnosné investície prinášajú zisk neskôr a iným.

MUDr. Ľubomír Skladaný, PhD.

¹ Jeffcoate W, Mismanagement as a prelude to privatisation of the UK NHS. *Lancet* 2009; 368(9530): 98-100

ÚVODNÉ SLOVO

Vážené/í kolegyné a kolegovia,

Prijmite prosím naše srdečné pozvanie na **45. Májové hepatologické dni**, ktoré sa budú konať v hoteli **Residence na Donovaloch v dňoch 18. - 20. 5. 2017**.

Hlavná téma **pečeň a životný štýl** má za cieľ adresovať syndemické pôsobenie faktorov, zodpovedných za epidémiu chorôb pečene, ktorej sme svedkami. Spôsob života je ako príčina, spúšťač, agravujúci faktor, alebo všetko spomenuté, zistiteľný pri každej chorobe pečene; niekedy ľahko, inokedy je potrebné pátranie, pretože postihnutí netušia, sú zavádzaní, alebo zatajujú. Alkohol, prejedanie sa, kvalita potravín, inaktivita, voda a ich súvislosti s metabolizmom, imunitným systémom, vírusmi hepatitídy B a C a rakovinou pečene - sú hlavné oblasti, ktorým sa na konferencii bude venovať pozornosť. Zmeny životného štýlu v ostatných rokoch spôsobili, že cirhóza pečene je treťou najčastejšou príčinou úmrtia obyvateľov Slovenska v produktívnom veku. Potreba viacstrannej, interdisciplinárnej a medzinárodnej spolupráce pri hľadaní účinných protipatrení sa odzrkadlila v hľadaní koalícií naprieč odborními a spolupráce u zdravotných sestier, občianskych združení pacientov s chorobami pečene a mladých kolegov. V sobotu 20. 5. sa súčasťou programu MHD stane 2. Slovenský deň obezity.

Veríme, že v žičlivom prostredí na rozhraní Nízkyh Tatier a Veľkej Fatry nájdete okrem užitočných a aktuálnych medicínskych poznatkov aj priestor na diskusie a nadviazanie priateľských pracovných vzťahov, ktoré pomôžu hľadať spôsoby a sily na obranu zdravia.

Tešíme sa na stretnutie s vami na Donovaloch

MUDr. Ľubomír Skladaný, PhD.
MUDr. Sylvia Dražilová, PhD.

45. MÁJOVÉ HEPATOLOGICKÉ DNI, 2017 Miesto konania: Donovaly

„INTERFERON FREE“ LIEČBA CHC - KAZUISTIKA

Marcela Szakácsová

Klinika infektológie a cestovnej medicíny, UNLP Košice, Slovensko

Detail:

Kazuistika opisuje interferon free liečbu ledipasvirom/sofosbuvvirom + ribavirín u 63 - ročného pacienta s CHC genotypom 1b, u ktorého zlyhali predchádzajúce 3 interferónové liečby. Okrem toho je od r. 2000 sledovaný hematológom pre zmiešanú kryoglobulinémiu typu II, trombocytopéniu, Waldenstromovu makroglobulinémiu.

V našom centre je dispenzarizovaný od r. 2002. Za tie roky sledovania došlo k poškodeniu pečene až do štádia ci hepatitis s ezofageálnymi varixmi II.a III. st.

Pacient v 05/2014 bol hospitalizovaný v Banskej Bystrici s cieľom posúdenia zaradenia do transplantáčného programu, ale bol posúdený ako non-compliantný s potenciálnou kontaindikáciou k transplantácii pečene pre Waldenstromovu makroglobulinémiu.

Interferon free liečbu absolvoval od 26.01/2016 do 19.04/2016.

Týždeň po zahájení liečby pacient spozoroval, že má čiernu stolicu, preto po chirurgickom vyšetrení pacient bol hospitalizovaný na KICM s podozrením na krvácanie z ezofageálnych varixov. V laboratórnom obraze pozorovaná anémia (HGB- 87,20 g/l), trombocytopenia (PLT- 26,20 10x9/l), hypokoagulačný stav, mierna hyperbilirubinémia (bilirubín - 37,8 μ mol/l). Ribavirín bol z liečby vynechaný. Pacient následne preložený na internú kliniku pre vaskulárnu a parenchymatóznu dekompenzáciu cirhózy s trombózou v.portae s cieľom ďalšej diagnostiky a liečby.

Na druhý mesiac pre uroinfekciu pacientovi nasadená ATB liečba. Počas celej liečby pacient udával hnačky, slabosť, nechut do jedla, schudol 2 kg. V laboratórnom obraze prítomná leukopénia, trombocytopenia, anémia, hyperbilirubinémia. Vírusová nálož na začiatku liečby počet kópii 291 067 - počet ME v 1ml. 67 690. HCV RNA na prvý mesiac, na konci liečby a na 24 týždeň po liečbe bola nezistená. U pacienta bola dosiahnutá SVR - liečba bola úspešná.

Za účelom ďalšieho sledovania a manažmentu liečby ci hepatitis, pacient bol odoslaný do hepatálnej poradne I.internej kliniky.

ADHERENCIA A NUTRIČNÁ LIEČBA

Janka Vnenčáková

FNsP F.D.R. Banská Bystrica

Spoluautori: P. Molčan, S. Adamcová – Selčanová, J.Badinková, E. Skladaný

Detail:

„ÚVOD. WHO identifikovala adherenciu ako veľmi dôležitý a modifikovateľný faktor ovplyvňujúci účinok liečby. Adherencia označuje mieru, do akej pacientovo správanie zodpovedá akceptovaným odporúčaniam. Zdôrazňuje sa v nej pacientovo rozhodovanie a rozvíja definíciu compliance o potrebu dohody pacienta s lekárom. Adherencia teda zvyrazňuje aktívny prístup pacienta. Pre hodnotenie adherencie sú rôzne kritériá. Priame hodnotenie je možné určením markerov – laboratórna kontrola parametrov. Nepriame hodnotenie zahŕňa interview s pacientom, dotazníkové zisťovanie, klinické hodnotenie lekárom, zhodnotenie pravidelnosti návštev.

Cieľom našej práce bolo zhodnotiť adherenciu pacientov zaradených do prospektívnej randomizovanej otvorenej štúdie HEGITO 7 zameranej na toleranciu a účinnosť kombinácie: a) špecifického nutričného poradenstva, b) špecifického tréningu pre pacientov s dekompenzovanou cirhózou pečene, c) perorálneho nutričného suplementu v podobe buď: c/1 oligopeptid (Peptamen®) v dávke 3 x 200 ml / deň, c/2 isokalorický isodusíkový polymér (Nutridrink) v dávke 2 x 200 ml / deň.

METODOLÓGIA. U pacientov zaradených do štúdie HEGITO 7 bolo sledovaných viacero cieľových premenných a jednou z nich bola aj adherencia k nutričnej liečbe. Adherenciu sme hodnotili

viacerými spôsobmi: 1. priamo – laboratornými kontrolami sledovaných parametrov (albumín, prealbumín, cholesterol) a antropometrickými meraniami (váha, dynamometria, obvod nedominantného ramena, hrúbka kožnej riasy); 2. nepriamo – kontrolou: a) záznamníkov, do ktorého si pacient zaznamenával užíte množstvo nutričného prípravku; b) kartičiek s potvrdením konkrétneho dátumu predpisu nutričnej výživy; c) pravidelnosti návštev u lekára; d) cieľným rozhovorom s pacientom. Vstupné kritéria: informovaný súhlas so zaradením do štúdie.

VÝSLEDKY: V období 7/2014 – 07/2016 bolo do štúdie zaradených 373 pacientov, ktorým bolo poskytnuté podrobné nutričné poradenstvo a odporúčané užívanie niektorého s dvoch nutričných suplementov po dobu 6 mesiacov s potrebou kontrol v 1., 3. a 6. mesiaci užívania. Aj napriek podrobnej edukácii zameranej na význam výživy pri cirhóze pečene adherencia klesá signifikantne s časom ($p = 0,0001$) a po prvom mesiaci zostalo v sledovaní 181 (48%), v 3. mesiaci 110 (32%) a v 6 mesiaci 55 (20%) pacientov. Najčastejším dôvodom vyradenia boli pacienti „stratení zo sledovania“ (111 pacientov). Dosiahnutá štatistická významnosť v 1. mesiaci ($p = 0,0047$) a 6. mesiaci ($p = 0,006$) poukazuje na väčšiu „stratenosť zo sledovania“ pacientov zaradených do polymérovej vetvy. Druhou príčinou vyradenia bolo vyradenie pre nežiaduce účinky užívaných suplementov, ktorých výskyt s časom signifikantne stúpal ($p = 0,0327$) a spektrum ich prejavov bolo rôzne – nevoľnosť, hnačky, vracanie. Vyradení boli aj pacienti, ktorým v priebehu sledovania bola transplantovaná pečeň a exitovaní pacienti.

	1. mesiac (n=373)				3. mesiac (n=340)				6. mesiac (n=276)			
	SPOLU	OP	PO	p	SPOLU	OP	PO	p	SPOLU	OP	PO	p
EX	29 (8%)	14	15	0,79	34 (10%)	15	19	0,33	43 (16%)	23	20	0,52
NÚ	52 (14%)	30	22	0,12	69 (20%)	43	26	0,004	70 (25%)	40	30	0,0923
SS	111 (30%)	45	66	0,0047	124 (36%)	55	69	0,076	95 (34%)	38	57	0,006
TX	0	0	0		3 (1%)	1	2	0,45	13 (5%)	5	8	0,24
A	181 (49%)	93	88	0,59	110 (32%)	50	60	0,18	55 (20%)	29	26	0,56

Spolu pre obidva prípravky

	1. mesiac vs. 3. mesiac		3. mesiac vs. 6. mesiac	
		p		p
EX	8 vs. 10 %	0,35	10 vs. 16%	0,026
NÚ	14 vs. 20%	0,0327	20 vs. 25%	0,138
SS	30 vs. 36%	0,088	36 vs. 34%	0,6
TX	0 vs. 1 %	0,053	1 vs. 5%	0,0028
A	49 vs. 32%	<0.0001	32 vs. 20%	0,0008

EX – exitus, NÚ – nežiaduce účinky, SS – stratení zo sledovania, TX – transplantácia pečene, A – adherencia

ZÁVER: Konštatujeme, že adherentných k nutričnej liečbe je po prvom mesiaci 49 %, po treťom 32 % a po šiestich mesiacoch len 20 % pacientov, a preto je potrebné v čo najväčšej miere ovplyvniť faktory, ktoré majú na adherenciu vplyv. Z faktorov pacienta ide predovšetkým o nedostatok motivácie, nedôveru v úspech liečby (výživu nepovažujú za liek), z pohľadu farmakoterapie sú to najčastejšie nežiaduce účinky a komplikovanosť liečebného režimu (potreba užívania v noci). Na adherenciu vplývajú aj socio – ekonomické faktory (ďaleké dochádzanie na kontroly).

Pre možné zlepšenie adherencie je možné využiť viaceré prostriedky: 1. edukačné materiály – cieľené, konkrétne; 2. vysvetlenie rizika malnutrie pri cirhóze pečene; 3. vysvetlenie prospechu z nutričnej liečby, uvedenie príkladov, zdôraznenie významu pravidelných kontrolných meraní; 4. zredukovanie podávaných dávok nutričných suplementov a nevyhnutných kontrol na najnižšiu akceptovateľnú úroveň. Významnou pomocou pre lekára a pacienta môže byť vo väčšine týchto odporúčaní zaangažovanosť sestry do danej problematiky.

BEZINTERFERÓNOVÁ LIEČBA V REÁLNEJ PRAXI – SKÚSENOSTI JEDNÉHO CENTRA

Pavol Kristian

Klinika infektológie a cestovnej medicíny, LF UPJŠ a UNLP Košice, SR

Spoluautori: Ladislav Virág, Ivan Schréter, Alena Rovňáková

Detail:

Úvod: Registráciou nových antivirových a prvých bezinterferónových režimov nastal v liečbe chronickej hepatitídy C (CHC) genotyp 1 (G1) významný pokrok v jej účinnosti. Cieľom práce je poukázať na doterajšie vlastné skúsenosti s touto liečbou.

Metodika: Vyhodnotili sme vstupné parametre, priebeh a výsledky liečby u pacientov s CHC G1, ktorí boli liečení bezinterferónovou liečbou do 31.3.2017. Analyzovali sme vstupné parametre a virologickú odpoveď (vymiznutie HCV RNA) v 4. týždni (RVR), na konci liečby (ETR) a 12. týždňov po liečbe (SVR) u pacientov, kde už tieto výsledky boli dostupné.

Výsledky: Na bezinterferónovú liečbu sme indikovali spolu 71 pacientov, 32 mužov a 39 žien s priemerným vekom 58 rokov. Až 45 z nich (63,4%) boli pacienti s cirhózou resp. fibrózou F4. Výraznú trombocytopéniu (<100.109/l) a/alebo hypoalbuminémiu (<35 g/l) malo 21 (29,6%) pacientov. U 64 z 65 (98,5%) vyšetrených bol potvrdený subtyp vírusu 1b, genotyp CC génu IL28B malo len 12 z 65 vyšetrených. Po zlyhaní predchádzajúcej 3-kombinačnej liečby s proteázovými inhibítormi bolo 21 (29,6%) pacientov, 20 (28,2%) bolo doteraz neliečených. Použité boli 3 rôzne bezinterferónové režimy: sofosbuvir + simeprevir (SOF+SIM) u 2 pacientov, sofosbuvir/ledipasvir (SOF/LDV) u 28 pacientov a ombitasvir/paritaprevir + dasbuvir (3D) u 41 pacientov, súčasne užívalo ribavirín 35 pacientov s fibrózou F4.

Pri hodnotení virologickej odpovede dosiahlo RVR 56 z 71 (79%) vyšetrených, ďalších 12 (17%) pacientov malo HCV RNA <15 ME/ml a zvyšní traja v rozsahu 31 až 66 ME/ml. Z 69 pacientov, ktorí už boli hodnotiteľní, dosiahlo ETR 68 (98,6%) a podobne SVR 57 z 58 (98,3%) hodnotených. Nezistili sme signifikantný rozdiel pri použití režimov SOF/LDV a 3D. Žiaden pacient neukončil liečbu predčasne pre nežiaduce účinky.

Záver: Na bezinterferónovú liečbu boli podľa dostupnosti postupne indikovaní najťažší pacienti s CHC G1. Všetci doteraz liečení dobre tolerovali liečbu, nikto ju neukončil predčasne. V zhode s literárnymi údajmi sme aj v praxi pozorovali veľmi vysokú účinnosť liečby u prognosticky závažných pacientov, nezávisle od použitého liečebného režimu.

CLINICAL CASE OF BUDD-CHIARI SYNDROME AT THE PATIENT WITH THROMBOPHILIA AND PRIMARY MYELOFIBROSIS

T. Ermolova

Northwestern State Medical University, named after I.I.Mechnikov, St.-Petersburg, Russia

Spoluautori: Ermolova T., Oleinik V., Yuchnova O.

Detail:

„Background and aims: Budd-Chiari syndrome is one of causes for development of the non-cirrhotic portal hypertension. It's may be first manifestation of many different diseases (thrombophilia, leukemias). Considering the rapid formation of portal hypertension and hepatocellular failure, this condition requires timely diagnosis and treatment.

We present the clinical case of the patient with Budd-Chiari syndrome and combination of etiological factors of thrombosis.

Methods: Data from case history of the patient P, female, 23 yrs.

Anamnesis: in 2 months after delivery (the pregnancy was normal, only minimal thrombocytosis periodically) the patient noted progressive ascite and moderate edema on the foots.

Results: She admitted to the hospital with signs of portal hypertension - esophageal enlarged veins 2 st., ascite, splenomegaly, hypersplenism and signs of the liver failure – hepatic encephalopathy 1-2 st., critical decreased albumin, prothrombine, cholesterol, increased nondirect bilirubine. We administered spironolactone, lactulose, rifaximine, L-ornithine-L-aspartate. US and CT-examination confirmed a thrombosis of intrahepatic part of the lower v.cavae with partial recanalization and formed collateral flow. Radiologist noted a fibro-nodular changes of liver. After treatment the condition of the patient was considerable improved (decrease of portal hypertension and hepatic failure). It was recommended the genetic tests of thrombophilia and Jak-2 mutation test, considering thrombocytosis (350-380X10⁹). Genetic examination revealed genetic determined thrombophilia (MTHF-G/T, MTRR-AG, ITGB3-b-C/T), which increases the aggregation of platelets. Test Jak-2 V617F was

positive too! The examination in hematological department (biopsy of bone, immunohistochemical reactions) confirmed diagnosis of Primary myelofibrosis. In present time condition of patient is satisfactory, she receives antitumoral treatment – interferons-alfa.

Conclusions: As shown by the case, the only manifestation of thrombophilia and myeloid leukemia may be syndrome Budd-Chiari under the guise of portal hypertension, which requires a fairly complete survey.

ČAJ A CHOROBY PEČENE- MOŽNOSŤ OVPLYVNENIA NEALKOHOLOVEJ TUKOVEJ CHOROBY PEČENE (NAFLD)

Zuzana Kutišová

II. Interná klinika SZU, FNŠP FDR Banská Bystrica

Spoluautor: Ľubomír Skladaný

Detail:

ÚVOD: Čaj patrí medzi najviac konzumované nápoje na svete. Je zdrojom flavonoidov, ktoré majú antioxidačné účinky a znižujú oxidačný stres. Tradiuje sa, že pitie čaju pozitívne ovplyvňuje zdravie ľudí. Predpokladá sa, že flavonoidy obsiahnuté v čaji (najmä v zelenom čaji) by mohli mať prospešné účinky aj u pacientov s chorobami pečene.

CIEĽ: Získať dostupné informácie o súvislostiach medzi pitím čaju a chorobami pečene metódou medicíny založenej na dôkazoch (EBM).

METODIKA: V spolupráci s pracovníkom Lekárskej knižnice FNŠP FDR boli v elektronických databázach, zadaním kľúčových slov: pečeň, čaj, hepatoprotektívny účinok, vyhľadané články publikované v intervale rokov 2010 - 2016.

VÝSLEDKY: Získaných bolo 54 publikácií. Oblasť, ktorými sa zaoberali, bola konzumácia čaju a čajových extraktov vo vzťahu k rakovine pečene, nealkoholovej tukovej chorobe pečene (NAFLD), cirhóze, liekovej hepatitíde (DILI) a iným. Vybraných bolo 11 článkov, ktoré popisujú účinky čaju vo vzťahu k NAFLD. Väčšinu z prác tvorili pokusy na potkanoch, alebo myšiach. V dvoch prípadoch sa jedná o humánne štúdie. Výsledky sú pozitívne v prevencii a podpornej liečbe NAFLD.

ZÁVER: Valídnych EBM údajov je málo. Je zjavný nedostatok systematických klinických sledovaní. Vzhľadom na ubikvitárnosť pitia čaju a priaznivé výsledky doterajších ojedinelých štúdií, ale aj publikované negatívne následky užívania niektorých herbálnych produktov, ktoré by bolo možné laickou verejnosťou považovať za čaje, je opodstatnené zamerať sa na túto oblasť cieľavedomejšie. K získaniu ďalších dôkazov sú potrebné rozsiahlejšie experimentálne a klinické štúdie.

Kľúčové slová: pečeň, čaj, hepatoprotektívny účinok

ČÍM SKÔR, TÝM LEPŠIE!?

Mária Fikselová

Hepatologické centrum, FN Nitra, SR

Detail:

Kazuistika pacientky s hepatitídou C, cirhózou heparu a HCC.

EDUKÁCIA O ZDRAVOM SPÔSOBE ŽIVOTA U PACIENTOV S NADHMOTNOSŤOU A OBEZITOU - VÝSLEDKY PRIESKUMU (SESTERSKÁ SEKCIA)

Ivana Fedorková

Interná ambulancia so zameraním na diagnostiku a liečbu chorôb pečene Remedium s.r.o., Bardejovské Kúpele a.s.

Spoluautor: Emília Paľková, Mária Belovičová

Detail:

Cieľ: Zistiť vedomosti pacientov, ktorí opakovane prichádzajú na vyšetrenie do internej ambulancie so zameraním na diagnostiku a liečbu chorôb pečene v Bardejovských Kúpeľoch a porovnať ich s vedomosťami pacientov zo susednej neurologickej ambulancie.

Materiál a metódy: Vedomosti pacientov sme zisťovali prostredníctvom dotazníka, ktorý sme rozdávali pacientom v 11/2016 – 12/2016 počas ich pobytu v čakárni. V internej ambulancii sme dotazník rozdávali pacientom, ktorí boli na vyšetrení už opakovane a boli aj opakovane edukovaní o zdravom stravovaní a pohybovej aktivite. Dotazník obsahoval 26 otázok. Prieskumu sa zúčastnilo 113 pacientov z internej ambulancie a 100 pacientov z neurologickej ambulancie. Návratnosť dotazníka bola 100%.

Výsledky: Prieskum potvrdil lepšiu vedomostnú úroveň pacientov z internej ambulancie v porovnaní s pacientmi z neurologickej ambulancie vďaka opakovane realizovanej edukácii. Pacienti vedeli viac o komplikáciách nealkoholovej tukovej choroby pečene, o jej rizikových faktoroch, stravujú sa väčšinou 3-4-5x denne, vedia si správne vybrať potraviny z oblasti zdravej výživy. Zistili sme však aj nedostatky ohľadne malej konzumácie rýb a nepostačujúcej fyzickej aktivity.

Záver: Vykonávanie krátkej edukácie ohľadne zdravého stravovania a pohybovej aktivity počas každej návštevy ambulancie je nevyhnutnou súčasťou práce lekára a sestry v hepatologickej/gastroenterologickej/internej ambulancii.

EPIDEMIOLOGIA A KLINICKÝ PRIEBEH INFEKČIE VÍRUSOM HEPATITÍDY B

Pavol Kristian

Klinika infektológie a cestovnej medicíny, LF UPJŠ a UNLP Košice, SR

Spoluautor(i): Ivan Schréter, Peter Jarčuška

Detail:

Úvod: Hepatitída B patrí medzi najrozšírenejšie parenterálne prenosné infekcie vo svete. Okrem akútnej hepatitídy často pozorujeme výskyt chronickej hepatitídy s rizikom progresie do cirhózy pečene a jej komplikácií a asymptomatické nosičstvo vírusu s dobrou prognózou. Cieľom tohto prehľadu bolo zmapovať epidemiologickú situáciu infekcie vírusom HBV na Slovensku.

Metodika: Vyhodnotili sme dostupné zdroje a výsledky štúdií zameraných na epidemiológiu hepatitídy B na Slovensku.

Výsledky: Podľa údajov Úradu verejného zdravotníctva SR je na Slovensku hlásených ročne 500-600 novozistených prípadov infekcií vírusom HBV. Približne 2/3 tvoria prípady asymptomatického nosičstva, ktorých počet je za posledných 10 rokov pomerne stabilný. Počet akútnych hepatitíd postupne klesá, hlavne vo vekových skupinách do 20 rokov. Naopak, počet novozistených chronických hepatitíd B má stúpajúcu tendenciu (viac ako 100 prípadov ročne) a od roku 2012 prevyšuje počet akútnych.

Prevalencia hepatitídy B v SR bola skúmaná v rámci EPID projektu v rokoch 2010-2011. V súbore 4598 vyšetrených bola zistená HBsAg prevalencia 1,72% a súčasná HBV DNA pozitivita v 0,94%. Až 28 z 43 HBV DNA pozitívnych osôb malo vysokú virémiu (nad 2000 IU/ml) spojenú s vysokým rizikom progresie ochorenia.

Predpokladané regionálne a etnické rozdiely v prevalencii HBV infekcie potvrdil projekt Hepa-Meta. V rómskej populácii bola zistená prevalencia 12,5% oproti 2,8% v nerómskej, podobne HBV DNA pozitivita 11,3% oproti 1,8% a podiel osôb s virémiou nad 2000 IU/ml 6,3% oproti 0,5% ($p < 0,001$). Iná štúdia realizovaná v rokoch 2008-2009 v 9 okresných mestách na východnom Slovensku potvrdila signifikantný rozdiel vo výskyte HBsAg pozitivitu u tehotných žien v okresoch s viac ako 5%-ným zastúpením rómskej populácie (2,72%) oproti ostatným okresom (0,98%).

Od roku 2015 máme k dispozícii prvé pilotné údaje z vyšetrenia genotypov HBV. Zo 108 vyšetrených sa potvrdil genotyp A v 61% prípadov, genotyp D v 35%, kombinácia genotypu D+G u 3 a genotypu A+D u 1 pacienta.

Záver: Slovensko patrí medzi krajiny s nízkou prevalenciou HBV infekcie, výnimku tvorí rómska populácia s veľmi vysokým podielom HBsAg pozitívnych osôb. Počet akútnych hepatitíd vďaka očkovaniu klesá, naopak stúpa počet novozistených chronických hepatitíd. Z genotypov prevažujú v Európe najčastejšie genotypy A a D.

EXTRACELULÁRNA DNA AKO MARKER POŠKODENIA PEČENE

Barbora Konečná

Ústav Molekulárnej Biomedicíny, Lekárska Fakulta, Univerzita Komenského, Sasinkova 4, 811 08 Bratislava, Slovensko

Spoluautori: Barbora Vlková, Július Hodosy, Lubomír Skladaný, Peter Celec

Detail:

DNA sa nachádza v jadre a v mitochondriách buniek. Pri rozpade buniek sa však môže dostať aj mimo buniek. Táto extracelulárna DNA je využívaná pre skrining a monitoring nádorov, ale aj pri neinvazívnej prenatalnej diagnostike. Zároveň je ale rozpoznávaná aj imunitným systémom a môže

indukovať zápal. Tento patomechanizmus bol popísaný pri autoimunitných chorobách ako lupus alebo reumatoidná artritída, ale je dôležitý aj pri sepe, polytraume alebo metabolickom syndróme. Z hľadiska hepatológie je sa extracelulárna DNA dá tiež využiť diagnosticky - v rámci detekcie a monitoringu rejekcie po transplantácii, či pri hepatocelulárnom karcinóme. Nedávno publikované experimenty ale ukazujú, že extracelulárna mitochondriálna DNA by svojou podobnosťou k bakteriálnej DNA mohla indukovať steatohepatitídu. Náš výskum na modeli hepatorenálneho syndrómu zas ukázal, že by aspoň čiastočne mohla terapeuticky pôsobiť deoxyribonukleáza, ktorá odstraňuje práve histónmi nechránenú mitochondriálnu DNA. Do akej miery je toto zistenie klinicke relevantné závisí od výsledkov prebiehajúcej štúdie zameranej na kvantifikáciu extracelulárnej DNA u pacientov s rôznymi hepatopatiami.

FAJČENIE A FIBRÓZA PEČENE

Miroslav Šteruský

II. Interná klinika SZU, FNsP F.D. R. v Banskej Bystrici

Spoluautor: Ľubomír Skladaný

Detail:

Fajčenie je významným rizikovým faktorom mnohých ochorení a vedie orgánovým poškodeniam, vrátane pečene. V celosvetovej populácii sa fajčenie vyskytuje s vysokou prevalenciou (20%). Slovensko sa nachádza približne v strede rebríčka s prevalenciou 28%. Podľa dostupných výsledkov možno predpokladať, že existuje vzťah medzi fajčením a stupňom fibrózy pečene. Za posledných 10 rokov však bolo vo svete na túto tému publikovaných iba niekoľko prác. V Českej republike sa realizovala v roku 2012 jedna štúdia, ktorá sa iba okrajovo dotýka danej témy. Na Slovensku existuje experiment z roku 1993, ktorý skúmal vzťah medzi aplikáciou cigaretového dymu a odpoveďou voľných aminokyselín srdca pľúc a pečene u myší. V medzinárodných databázach sme za posledných 10 rokov našli 14 relevantných štúdií, ktoré sa priamo či okrajovo venujú vplyvu fajčenia na fibrózu pečene u ľudí. Ďalších 7 prác boli experimenty skúmajúce tento vzťah na zvieracích modeloch. Naša prednáška je zameraná na vytvorenie prehľadu súčasných vedeckých poznatkov a štúdií na tému fajčenie a fibróza pečene. Sumarizuje práce a ich výsledky k danej problematike v SR, ČR a vo svete za posledné obdobie. Jej cieľom je poukázať na priestor pre ďalšie vedecké bádanie a upriamiť pozornosť na fajčenie ako možný závažný rizikový faktor rozvoja fibrózy pečene.

FASTFOODOVÁ STRAVA A NAFLD

Michal R. Piják

I. Interná klinika SZU a UNB Dionýza Diešku, Bratislava

Detail:

NAFLD postihuje 1/3 populácie v rozvinutých krajinách, čím predstavuje najčastejšiu chorobu pečene. 70 - 90% pacientov má simplexnú steatózu, ktorá má relatívne benígnu prognózu a preto ju môžu manažovať lekári prvého kontaktu. Takmer 1/3 pacientov s NAFLD má NASH, ktorá u cca. 1/3 progreduje do cirhózy. Vývoj cirhózy pri NASH je 2x tak rýchlejší, ako pri chronickej hepatitíde C (CHC); v prípade NASH je to 20% pacientov za 10 rokov, kým pri CHC to isté množstvo za 20 rokov. Výskyt HCC po 5 rokoch je pri NAFLD cirhóze rovnaký, ako pri alkoholovej cirhóze (11,3% resp. 12,5%) a 3x nižší, ako pri HCV cirhóze (30,5%). Pacienti s NASH majú tiež zvýšenú mortalitu na KV choroby, ktoré majú spoločné metabolické rizikové faktory s NAFLD.

NAFLD sa považuje za najvýznamnejší prejav metabolického syndrómu a vznik NASH je úzko spojený s obezitou a inzulínovou rezistenciou (IR). 20% nediabetickej populácie má porušenie inzulínovú senzitivitu a tento výskyt je vyšší u obeznej nediabetickej populácie. Hoci obezita je nepochybne jeden z hlavných rizikových faktorov vzniku NAFLD, viaceré klinické pozorovania preukázali prítomnosť NAFLD u neobéznych pacientov s normálnym BMI a prevalencia štíhlej NAFLD sa zistila u 12% v Grécku, 20% v Indii a 15% v Číne. „Lean NAFLD“ sa považuje že hlavnú príčinu kryptogénnej cirhózy pečene.

Pri obezite je tukové tkanivo rezistentné na inzulín, čo sa prejavuje tým, že zvýšené koncentrácie inzulínu nevedú k potlačeniu uvoľňovania mastných kyselín po experimentálnom podaní inzulínu alebo po zmiešaných jedlách tak účinne, ako u chudých osôb. Obézni ľudia po jedle uvoľňujú

rovnaké, alebo väčšie množstvo MK z tukového tkaniva, než chudí ľudia za bazálnych podmienok. Prečo potom napriek tomu obézni ľudia tlstnú? Je to preto, lebo dlhodobá rýchlosť vstupu tuku do tukových buniek je rovnaká, alebo vyššia ako výstup tuku z tukových buniek. Nejde o poruchu uvoľňovania tuku z buniek, ale problém je v tom, že rýchlosť oxidácie (spaľovania) uvoľneného tuku je pomalšia, ako by sa vyžadovalo po konzumácii tuku prijímaného potravou a preto uvoľnený tuk končí späť v tukovom tkanive.

Dôležitú úlohu pri vzniku NAFLD hrá aj zvýšený príjem fruktózy a sacharózy, ktorá obsahuje 50% fruktózy. Fruktóza sa slabo absorbuje z GIT glukózovým transportérom typu-5 (GLUT-5). Glukóza sa transportuje do buniek inzulín-dependnetným transportným systémom (GLUT-4), kým fruktóza sa úplne extrahuje pečeňou. Hepatálny metabolizmus fruktózy indukuje *de novo* lipogenézu. Fosforilácia fruktózy v pečeni konzumuje ATP a akumulovaná ADP slúži, ako substrát pre tvorbu kyseliny močovej. Ingescia fruktózy u experimentálnych zvierat vedie k rýchlemu vývoju steatózy pečene spojennej s rozvojom leptínovej rezistencie, znížením konc. inzulínu a leptínu a non-supresibilným zvýšením grelínu.

Na vzostupnom trende výskytu NAFLD sa významnou mierou podieľa aj stúpajúci trend konzumácie fastfoodovej stravy a spolu s alarmujúcim výskytom kardiometabolických chorôb predstavuje globálny zdravotnícky problém na celom svete. Častá konzumácia fastfoodovej stravy je jednou z hlavných príčin stúpajúceho trendu nadváhy, obezity, kardiovaskulárnych chorôb, metabolického syndrómu a jeho komplikácii, vrátane NAFLD. Vyššia dostupnosť fastfoodových služieb je spojená s vyššou mortalitou a hospitalizáciami na akútne koronárne príhody, ako aj vyššie riziko nadváhy a obezity.

Hoci neexistuje jednotná definícia fastfoodovej stravy, vo väčšine encyklopédií sa definuje ako „ľahko pripravená spracovaná potrava, ktorá sa podáva v bufetoch s rýchlym občerstvením, ako rýchle jedlo, alebo strava na cestu. Priemyselne spracované potraviny, ako sú konzervované potraviny a rôzne sladkosti sa tiež považujú za fastfoodovú stravu. Fastfoodové jedlá, pripravené mimo domáceho prostredia, sú bohaté na vysoko spracované mäsové výrobky a sacharidy, sodík, celkové množstvo tuku, saturované a trans mastné kyseliny, cholesterol a chudobné na esenciálne živiny a diétu vlákninu. Fastfoodový typ stravovania má tiež nežiaduce účinky na kvalitu celovej stravy, obzvlášť u detí a adolescentov.

Experimentálne, ako aj intervenčné štúdie jednoznačne dokumentovali, že nasýtené tuky zvyšujú IR nalačno, aj postprandiálne. Náhrada nasýtených tukov za nenasýtené zlepšuje inzulínovú senzitivitu. Niekoľko ďalších štúdií preukázalo, že nenasýtené tuky zlepšujú IR nalačno aj postprandiálne, ale mechanizmus nie je presne známy. Štúdia PREDIMED preukázala, že nenasýtené tuky zlepšujú IR a znižujú incidenciu DM II. U všetkých pacientov s NAFLD by sa mal robiť skrining na poruchu glukózovej tolerancie, pretože takmer všetci majú IR a 50% má DM II. typu. Úprava diéty je prvoradou úlohou v počiatočnom manažmente NAFLD a liečba by sa mala eskalovať ak HbA1c je >6.5%.

Hypokalorické diéty, hlavne nízkosacharidová ketogénna diéta vedú k rýchlejšej redukcii steatózy a úprave metabolických abnormalít. Napriek tomu, hocijaký typ kalorickej reštrikcie má pri dlhodobej aplikácii podobný účinok. Izokalorické diéty obsahujúce 16%-23% tuku a 57%-65% sacharidov znižujú steatózu v porovnaní s diétami obsahujúcimi 43%-55% tuku a 27%-38% sacharidov. Diéty s vysokými obsahom SFA v porovnaní s MUFA a PUFA sú obzvlášť škodlivé, pretože zhoršujú steatózu a inzulínovú rezistenciu. Prejedanie sa nasýtenými tukmi, alebo sacharidmi zvyšuje obsah tuku v pečeni.

FATTY LIVER INDEX, VČASNÝ INDIKÁTOR STEATÓZY PEČENE V DETSKOM A ADOLESCENTNOM VEKU

Kabátová Jarmila

Odborná detská ambulancia, sro

Spoluautori: Kabátová Jarmila, Melicháčová Viera

Detail:

Fatty Liver Index, včasný indikátor steatózy pečene v detskom a adolescentnom veku.

Kabátová J. 1,3 ,Kabátová J.1,2 , Melicháčová V. 4

1 Odborná detská ambulancia s. r. o, detský gastroenterológ Piešťany

2 Dietolog GEA/ Dr.Schär

3 Katedra verejného zdravotníctva FZaSP TU, Trnava

4 Laboratóriá Piešťany, s. r. o.

Úvod a ciele: Obezita a nadváha u detí je v súčasnosti nielen celosvetový zdravotný problém, ale aj problém Slovenska. Sleduje sa jej epidemický nárast v ambulancii praktického lekára pre deti a dorast, ako aj v pediatrických gastroenterologických ambulanciách, kde sa riešia už jej zdravotné komplikácie. Jedným z dôsledkov obezity je steatóza pečene. Cieľom práce bolo vyšetrenie Fatty Liver Indexu (FLI) u detí s nadváhou a obezitou, ako aj zistenie predikcie FLI ku steatóze pečene v detskom veku.

Materiál a metodika: Za obdobie apríl až december v roku 2016 bolo pri preventívnych prehliadkach zachytených 23 pacientov s nadváhou a obezitou v ambulancii praktického lekára pre deti a dorast a 26 pacientov s nadváhou alebo obezitou v ambulancii pediatrického gastroenterológa. U všetkých bol vyšetrený FLI. Algoritmus vyšetrenia bol založený na zhodnotení obvodu pásu, hmotnosti, výšky a vypočítaného body mass indexu (BMI). Laboratórne boli vyhodnotené triacylglycerol (TG) a gamaglutamyltransferáza (GMT). Hodnota FLI ≥ 60 bola hodnotená ako pozitívna s veľkou pravdepodobnosťou steatózy pečene.

Výsledky: V ambulancii pre deti a dorast malo 9 z 23 pacientov (39 %) hodnotu FLI ≥ 60 . V ambulancii pediatrického gastroenterológa bolo 12 z 26 pacientov (46 %) s FLI ≥ 60 . Všetci pacienti z gastroenterologickej ambulancie s vysoko pozitívnym FLI mali zrealizované USG brucha. Štyria pacienti z dvanástich s FLI ≥ 60 boli odoslaní pre zvýšené hodnoty pečňových testov a u troch z nich bola potvrdená steatóza pečene. Pravidelným sledovaním bol zaznamenaný nárast BMI u siedmich z dvanástich pacientov s FLI ≥ 60 hodnotou. Jednalo sa o pacientov s celiakiou a k vývoju nadváhy až obezity u nich došlo po nastavení na bezlepkovú diétu. U štyroch zo siedmich celiatikov s FLI hodnotou ≥ 60 , bola potvrdená steatóza pečene. Jedna pacientka z dvanástich s FLI hodnotou ≥ 60 bola odoslaná pre bolesti brucha, je v štádiu vyšetřovania a tiež má pozitívnu steatózu pečene.

Záver: Vyšetrenie FLI je jednoduché, finančne nenáročné a nevyžaduje špeciálne prístrojové vybavenie. Výsledok tohto vyšetřenia môže pomôcť lekárom vyselektovať pacientov, ktorí by mali byť odoslaní na USG pečene a diagnostické doriešenie. Včasná diagnostika, liečba, úprava stravy a životosprávy v detskom veku môže predísť komplikáciám obezity v dospelosti, ako sú DM, hypertenzia, onkologické ochorenia, problémy pohybového aparátu a iné.

Kľúčové slová: fatty liver index (FLI), steatóza pečene, body mass index (BMI), obezita, nadváha

HEPATOCELULÁRNY KARCINÓM V PEČENI BEZ CIRHÓZY: PREHLAD A ANALÝZA SÚBORU

Marek Rác

Interná klinika, Fakultná nemocnica, Nitra, Slovensko

Spoluautori: Tomáš Koller, Andrej Klepanec, Marián Bakoš, Lubomír Skladaný

Detail:

Úvod: Hepatocelulárny karcinóm (HCC) je najčastejší primárny karcinóm pečene a piaty najčastejší karcinóm vôbec. HCC vznikajúci v necirhotickej pečeni má svoje etiologické špecifiká, z toho vyplývajúce cytogenetické, histopatologické a klinické odlišnosti. Nealkoholová tuková choroba pečene (NAFLD) sa spája so vznikom HCC v necirhotickej pečeni.

Cieľ práce: Identifikovať a zistiť 1) podiel NAFLD etiológie v kohorte HCC; 2) proporciu NAFLD HCC v necirhotickom teréne; 3) rozdiely medzi podskupinami NAFLD HCC versus iná etiológia; 4) rozdiely medzi necirhotickým HCC a HCC zisteným v teréne cirhózy.

Metóda a pacienti: Retrospektívna analýza záznamov pacientov s HCC, kohorta konsekutívne diagnostikovaných pacientov s HCC z hepatologického centra FN Nitra, časový interval 01/2012-08/2016. Inklúzne kritéria: diagnóza HCC. Exklúzne kritériá: nedostatok údajov. Zaznamenávané premenné: demografické údaje, etiológia ochorenia pečene, prítomnosť alebo absencia cirhózy pečene (US, CT, MR, EGDS) alebo histológia.

Výsledky: Analýze sme podrobili 103 pacientov (N=103). Vybrané premenné súboru: vek=68 (14-86), podiel žien=19%; etiológia pečňovej choroby = ALD-57%, NAFLD-42%, Hep-B + Hep-C-7%, AIH-6%. 19 pacientov (20%) z nášho súboru nemalo preukázanú cirhózu pečene; 71% z nich malo NAFLD etiológiu HCC; 53% tvorili ženy (vs 12% v Ci-HCC skupine, $p=0,0001$).

Porovnaním NAFLD-HCC (N=40) s non-NAFLD-HCC (N=55) sme zistili nasledujúce rozdiely: vek: 68,6% vs 66,9% ($p=0,4$); ženy: 27,5% vs 16,4% ($p=0,2$); prítomnosť cirhózy: 70% vs 91% ($p=0,008$); pacienti zo surveillance: 2,6% vs 16,4%, $p=0,035$, median prežívania: 371 vs 352 dní ($p=0,86$).

Porovnaním podskupín cirhotický HCC versus necirhotický HCC sme zistili: vek: 69 vs 68 ($p=0,3$); podiel žien: 11,9% vs 52,6% ($p=0,0001$); NAFLD: 35,9% vs 70,6 % ($p=0,01$).

Záver: Významná časť pacientov má HCC v necirhotickom teréne (20%). Etiologicky sa jedná dominantne o NAFLD. Nedostatočná výkonnosť surveillance sa prehĺbila obzvlášť v skupine NAFLD HCC. NAFLD predstavuje pomerne častú etiológiu HCC (42%). NAFLD etiológia a ženský rod významne vyčnievajú v podskupine necirhotického HCC. NAFLD predstavuje rizikový faktor vzniku HCC v necirhotickom teréne. Nepreukázali sme štatisticky významný rozdiel v prežívaní v závislosti od etiológie ani od prítomnosti či absencie cirhózy.

HEPATOCELULÁRNY KARCINÓM: ANALÝZA SÚBORU A ŽIVOTNÝ ŠTÝL

Svetlana Adamcová-Selčanová

HEGITO (Hepatologické, gastroenterologické a transplantčné oddelenie II. Internej kliniky SZU)

Spoluautori: Ľubomír Skladaný¹, Jana Badinková¹, Eva Pritzová²,

Anna Švidraňová², Stanislav Okapec³

1 HEGITO (Hepatologické, gastroenterologické a transplantčné oddelenie II. Internej kliniky SZU),

2 II. Onkologická klinika SZU,

3 Rádiologické oddelenie; FNsP F. D. Roosevelta Banská Bystrica

Detail:

Úvod: Hepatocelulárny karcinóm (HCC) vzniká vo väčšine prípadov v teréne terminálneho ochorenia pečene - cirhózy pečene. V poslednom desaťročí sa stále častejšie objavuje významná súvislosť HCC a životného štýlu. Hojnosť energeticky bohatých potravín a sedavý spôsob života sa stali základom rozvoja obezity a pandémie metabolického syndrómu. Obezita aj diabetes mellitus sú podkladom vzniku nealkoholovej tukovej choroby pečene, ktorá rovnako zvyšuje riziko rozvoja HCC aj v necirhotickom teréne pečene.

Cieľom práce je zhodnotiť kohortu pacientov s HCC vo FNsP FDR v Banskej Bystrici.

Metodika: Analýza za sebou idúcich pacientov (pts) hospitalizovaných na HEGITO vo FNsP F.D.R v B. Bystrici (spádová oblasť 662 121 obyvateľov). Vstupné kritériá: Diagnóza (Dg) HCC stanovená podľa EASL odporúčaní 2001, 2005 a EASL-EORCT odporúčaní 2012, ako boli zaznamenané v elektronickej databáze Care Center Rooseveltovej nemocnice. Vylučovacie kritériá: nedostatok údajov. Sledované obdobie: júl 2007 – nov 2016.

Výsledky: Sledovanú kohortu tvorilo 207 pacientov (pts), 95 % pts malo cirhózu pečene, 76 % mužov. Priemerný vek bol 61,7 rokov(r) (21-86). Etiológia hepatálneho ochorenia: ALD (alcohol liver disease)-106 pts (48%); HCV (hepatitis C virus)-39 pts (17%); HBV (hepatitis B virus)-28 pts (13%); NAFLD (non- alcoholic fatty liver disease)-22 pts (10%); kryptogénna -15 pts (7%); pts bez cirhózy -10 (4%); ostatné etiológie (PBC [primárna biliárna cholangitída], MW [Morbus Wilson], HH [hereeditárna hemochromatóza])-3(1%). Štyridsať deväť prípadov (24%) bolo diagnostikovaných v rámci programu surveillance, ostatných 68% bolo zachytených v rámci non- surveillance, u 8 % pacientov sa spôsob diagnózy nedal hodnotiť. Priemerná veľkosť HCC ložiska u pacientov zachytených v rámci programu surveillance bola 50,5mm a v rámci non- surveillance bola 86,3mm.

BCLC triedy a) celá kohorta: A-30pts(15%); B-61(29%); C-74(36%); D-42(20%); b) podľa použitia diagnostickej modality(Dg. surveillance vs. non-surveillance): A-15/49(31%) vs. 12/140(9%); B-21/49(43%) vs. 38/140(27%); C-8/49(16%) vs. 55/140(39%); D-5/49(10%) vs. 35/140(25%). Tera- pia: Chirurgická resekcia-17pts(7%); transplantácia pečene (LTx)-14(6%); RFA-20(8%); DEB-TACE-60(24%); sorafenib-88(35%); BOC (best of supportive care) - 46(19%), 3 pts sú čakateľmi na LTx. Priemerné prežívanie bolo možné hodnotiť v celej kohorte 207 pacientov. Median survival v celej kohorte bol 17,34 mesiacov(m)(0,06-111,6); prežívanie podľa BCLC klasifikácie: A- 37,25m (2,2-111,6); B-21,25m (0,56-85,6); C-14,2m (0,06-91,9); D-2,95m (0,06-23,8).

Záver: 1) Demografické údaje v sledovanej kohorte sú porovnateľné s demografiou HCC v západnom svete; 2) Alkoholová choroba pečene bola najčastejšou etiológiou základného ochorenia pečene; 3) cirhóza pečene bola diagnostikovaná u 95% prípadov; 4) Tuková choroba pečene (NAFLD) ako etiológia základného ochorenia sa v sledovanej kohorte vyskytovala v 10%, jej spolupodiel na možnosti vzniku HCC pri iných etiológiách nebolo možné z retrospektívnej analýzy hodnotiť; 5) najdôležitejším zistením bolo, že iba 24% pacientov bolo diagnostikovaných v rámci programu surveillance; 6) to zrejme viedlo k posunu v BCLC triedach doprava, s tým súvisiacemu pridelovaniu liečebných procedúr a prežívaniu; 7) Jedným z možných vysvetlení je dostupnosť sorafenibu a pomerne dobré prežitie v BCLC-C.

INFEKCIA VÍRUSOM HEPATITÍDY C ZVYŠUJE RIZIKO VZNIKU DIABETES MELLITUS 2. TYPU A KARDIOVASKULÁRNE RIZIKO**Sylvia Dražilová***Nemocnica Poprad a.s., Oddelenie vnútorného lekárstva s JIS metabolickou, Poprad*

Spoluautori: Peter Jarčuška, Ivan Schréter, Pavol Kristián, Ladislav Virág, Martin Janíčko, Nataša Špiláková

Detail:

Chronická hepatitída C je systémové ochorenie s viacerými extrahepatálnymi manifestáciami, ktoré zahŕňajú aj inzulinovú rezistenciu a steatózu. Recentné dáta ukazujú, že chronická hepatitída C zvyšuje kardiovaskulárne riziko a že eradikácia vírusu môže zlepšiť kardiovaskulárne vyhladky. Tieto dáta sú posilnené o dôkazy identifikujúce potenciálne mechanizmy vaskulárneho poškodenia pri HCV infekcii. Téma sa stáva aktuálnou aj vďaka bezpečnej, vysoko efektívnej bezinterferónovej liečbe chronickej hepatitídy C. V práci diskutujeme dostupné dáta o vzťahu medzi chronickou hepatitídou C, kardiovaskulárnym rizikom a rizikom diabetes mellitus 2. typu. Prezentujeme súbor pacientov s chronickou hepatitídou C v štádiu F3 – F4 liečených bezinterferónovým režimom v rokoch 2015 - 2017 v štyroch centrách pre liečbu chronických vírusových hepatitíd na Východnom Slovensku, v ktorom analyzujeme výskyt kardiovaskulárnych, cerebrovaskulárnych príhod a kľúčových komponent metabolického syndrómu v tejto kohorte pacientov pred začatím liečby DAA.

JE SÉROVÝ CERULOPLAZMÍN FIBROMARKEROM PRI POŠKODENÍ PEČENE?**Peter Ščigulinský***Ústav lekárskej chémie, biochémie a klinickej biochémie LFUK, Bratislava, Slovensko*

Spoluautori: Janega P, Muchová J, Kupčová V, Fedelešová M, Uhlíková E, Piteková B, Turecký L

Detail:

Úvod: Fibróza pečene je súčasťou hojivej odpovede po vírusovom alebo toxickom poškodení pečene. Zhodnotenie rozsahu fibrózy je dôležité ako pre stanovenie prognózy, tak aj pre monitorovanie klinického priebehu hepatopatie. V súčasnosti je snaha hľadať nejaký neinvazívny fibromarker, ktorý by dokázal spoľahlivo posúdiť stupeň a priebeh fibrózy v pečeni. Nedávno sa v literatúre objavila informácia o vzťahu hladiny ceruloplazmínu (Cpl) ku aktivite fibrózy. Cpl je proteín zo skupiny alfa-2-globulínov. Ide o multifunkčný plazmatický proteín vykazujúci enzýmovú aktivitu ferroxidázy, aminooxidázy a antioxidačné účinky. Cieľom našej práce bolo overiť vzťah plazmatickej hladiny Cpl ku aktivite fibrózy u experimentálnych zvierat s CCl₄-indukovaným poškodením pečene. Experimentálne podmienky a použité metódy: V experimente sme použili dve skupiny potkanov Wistar-samcov. Kontrolnú skupinu (K) tvorilo 8 potkanov, ktorí mali štandardnú stravu a voľný prístup k vode. CCl₄-skupinu tvorilo 12 potkanov, ktorí dostávali štandardnú stravu a 2x týždenne 50% roztok CCl₄ v olivovom oleji (1ml/kg telesnej hmotnosti) v priebehu 10 týždňov. V tkanive pečene sme stanovili enzymaticky obsah triacylglycerolov (TGL) a fibrózu sme hodnotili histomorfometricky s použitím farbenia metódou Picrosirius red. V sére sme vyšetrili hladinu Cpl na základe jeho enzýmovej aktivity ako polyfenoloxidázu a ferroxidázu. Výsledky a závery: V CCl₄-skupine sme v pečeni zvierat zistili štatisticky významne zvýšený obsah TGL (72,3 vs. 13,9 μmol/g, P<0,001) aj kolagénu (1526 vs. 100, P<0,001). V sére CCl₄-zvierat sme zistili štatisticky významne zvýšené hladiny polyfenoloxidázy (345 vs. 290mg/l) a ferroxidázy (4,37 vs. 3,86 μkat/l, P<0,05). Obe enzýmové aktivity Cpl vykazovali navzájom signifikantnú koreláciu (P<0,001). Enzýmové aktivity Cpl signifikantne korelovali s množstvom kolagénu v pečeni – ferroxidáza (P<0,01, kor.koef. 0,65) a polyfenoloxidáza (P<0,001, kor.koef. 0,74). Zistili sme negatívnu koreláciu medzi obsahom TGL v pečeni a Cpl v sére (p<0,01, kor.koef. 0,73). Na základe uvedených výsledkov môžeme konštatovať, že hladina Cpl korelovala s obsahom kolagénu u zvierat s CCl₄-poškodením pečene.

VEGA grant 1/0808/15

JE SLOVENSKO TZV. ALKOGÉNNA SPOLOČNOSŤ?

Mária Szántová

III. interná klinika LFUK a UNB

Detail:

Alkogénna spoločnosť je pojem, ktorý označuje vplyv prostredia na individuálnu konzumáciu alkoholu. Pod vplyvom prostredia sa rozumie vysoká denzita reklamy v spoločnosti spolu s vysokou dostupnosťou alkoholu v prevádzkach a obchodoch s následnou vysokou mierou rizikovej konzumácie alkoholu. Svetovým lídrom v nadmernej rizikovej spotrebe alkoholu je Európa, ktorá 2-násobne prevyšuje celosvetový priemer. Slovensko je so spotrebou 13 l/obyvateľa nad 15 r./rok (WHO, 2014), resp. 9,9 l/obyv./rok, (podľa OECD, 2013) na 10. mieste v Európe (WHO).

Alkohol je 3. najzávažnejším rizikovým faktorom všetkých úmrtí na Slovensku (SK). Podľa odhadov 77% Slovákov pije občas alebo pravidelne a až 88% mladých. K lekárovi sa dostane len ¼ a lieči sa len 10% všetkých. Alkohol skracuje očakávanú dĺžku života Európanov o 25%, Slovákov 3-násobne u mužov, 2-násobne u žien. Alkoholom podmienená predčasná mortalita je na SK vyššia o 40-50% (ženy, muži) v porovnaní s európskym priemerom. Alkoholom podmienená mortalita (8% všetkých úmrtí) zahŕňa nielen mortalitu na choroby pečene, úrazy, nehody, suicidiá, ale i alkoholom podmienené neoplázie, kardiovaskulárne, gastrointestinálne a infekčné choroby. SK a Maďarsko majú najvyšší podiel mortality na alkoholom podmienené neoplázie v celej Európe (3. a 1. miesto). V mortalite na alkoholovú chorobu pečene je Maďarsko na 1. mieste, Slovensko na 6. mieste v Európe. Podielom alkoholovej závislosti až 2-násobne prevyšujeme európsky priemer na 5. mieste rebríčka. Z hľadiska rizika mortality je najviac ohrozenou skupina osôb v produktívnom veku 15-45 rokov. Riziko mortality na alkoholom podmienené choroby stúpa u osôb pod 40 rokov až 9-násobne (ženy), 13-násobne (muži). Podľa Skladaného a spol. bolo dôsledkom alkoholu implantovaných 52% TIPSov, vykonaných 47% transplantácií pečene, zistených 45% HCC a indikovaných až 80% všetkých frekventných maloobjemových drenáží ascitu z celkového počtu výkonov. Riziko hepatálnej mortality následkom alkoholu stúpa v kombinácii s nadváhou /obezitou až 19-násobne. Podľa WHO až 80% žien a 90% mužov na SK má nadváhu alebo obezitu. Podľa anonymného prieskumu na súbore 923 pacientov z 13 hepatologických ambulancií na SK 64% udelo konzum alkoholu menej ako raz mesačne (rizikový konzum) a 40% nárazovú konzumáciu alkoholu (nad 60g/do 2 hod.). Až 68% pacientov všetkých s rizikovou konzumáciou malo BMI nad 25.

Z hľadiska preventability je alkohol preventabilný rizikový faktor mortality i morbidity. Na dosiahnutie pozitívnych trendov sú potrebné celospoločenské opatrenia s redukciami reklamy i dostupnosti alkoholu a zvýšenie celospoločenského povedomia o jeho nepriaznivých dôsledkoch.

Literatúra:

Skladaný L, Adamcová-Selčanová S, Dropčová A. a spol.: Transplantácia pečene. Interná med, 2015, 15, 3:93-101.

WHO. Global Information System on Alcohol and Health, Global Status report on noncommunicable diseases, 2014.

OECD, Health Statistics, 2014.

KOMPLEXNÁ PORUCHA HEMOSTÁZY PRI CIRHÓZE PEČENE

Michaela Sásiková

I. Interná klinika Dionýza Dieška SZU a UNB

Spoluautori: Diana Barqawiová, Štefan Hrušovský, Angelika Bátorová, Adriana Gregušová

Detail:

Východisko: Prestavba pečene pri cirhóze s redukciami funkčného parenchýmu vedie k zníženiu tvorby prokoagulačných aj antikoagulačných proteínov. Pri porušení vulnerabilnej rovnováhy môže nastať prevaha hypokoagulácie s krvácaním. Výskyt trombotických komplikácií u týchto pacientov však upozorňuje na to, že cirhóza pečene je v určitých prípadoch získaným protrombotickým stavom. Zatiaľ nie je známe, či ku vzniku trombózy významne prispieva aj vrodená trombofília.

Ciele a metódy: Cieľom práce bolo analyzovať charakter porúch hemostázy u chorých s cirhózou pečene v rôznych štádiách progresie. V súbore 217 chorých (Súbor 1) sme retrospektívne vyhodnotili výsledky skriningového vyšetrenia hemostázy vo vzťahu ku krvácaným a trombotickým komplikáciami. V prospektívnej štúdii so súborom 43 chorých (Súbor 2) sme sledovali komplexné zmeny hemo-

statických parametrov aj inhibítorov koagulácie, fibrinolýzu aj markery vrodenej trombofílie a zhodnotili sme ich vzťah k štádiu cirhózy pečene a ku klinickým prejavom krvácania alebo trombózy.

Výsledky: V Súbore 1 bola trombocytopénia u 170 chorých (78,3%), z nich u 77 chorých (35,5%) ťažkého stupňa. Predĺženie protrombínového času (PT) malo 138/63,6% pacientov, predĺženie aktivovaného tromboplastínového času (aPTT) 88/40,5% chorých a zníženú plazmatickú koncentráciu fibrinogénu 57/199 (28,6%) chorých. Krvácanie sa vyskytlo u 57/26% chorých, trombóza u 35/16% chorých a krvácanie aj trombóza u 8/3,6% chorých. V Súbore 2 sme potvrdili trombocytopéniu u 83,7%, patologický PT u 64% a aPTT u 61,5% chorých. Znaky celkovej hypokoagulability boli u 69% chorých, zmeny disponujúce ku hyperkoagulačnému stavu malo až 92,3% chorých. Aj v tomto súbore bolo častejšie krvácanie (32%) ako trombóza (16,2%), $p < 0,05$. Napriek výrazným zmenám však väčšina chorých nemala žiadne klinické komplikácie. Nepotvrdili sme signifikantný význam vrodenej trombofílie pri vzniku trombotických komplikácií a trombózy vena portae.

Záver: U pacientov s cirhózou pečene sú časté zmeny hemostázy prejavujúce sa hypokoaguláciou aj hyperkoaguláciou. Väčšina pacientov s cirhózou v pokojovom štádiu nemala prejavy krvácania alebo trombózy. Vysvetlením je hypotéza rebalancie hemostázy na nižšej úrovni. Vrodená trombofília nemala u pacientov s cirhózou pečene významnú súvislosť so vznikom trombózy portálnej žily.

KVALITA ŽIVOTA PACIENTOV PRED TRANSPLANTÁCIOU PEČENE A PO NEJ

Beáta Bachová

FNsP F.D. R. Banská Bystrica

Spoluautori: J. Vnenčáková, S. Adamcová - Selčanová, L. Skladaný

Detail:

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 režimov – aby sa neliečila diagnóza, ale pacient (tzv. na pacienta - zameraný prístup, patient – centered approach). Predpokladá sa, že transplantácia pečene zvyšuje kvalitu života pacientov v porovnaní s pacientmi na čakacej listine na transplantáciu. Cieľom našej práce bolo danú hypotézu preskúmať.

METODIKA. 1. prierezová štúdia na hepatologickej ambulancii HEGITO u pacientov po transplantácii pečene minimálne 6 mesiacov (skupina A); 2. všetci za sebou nasledujúci pacienti s ACLD (advanced chronic liver disease), prijatí na HEGITO s cieľom zväziť LTx (skupina B); 3. skupina zamestnancov HEGITO (skupina C); 4. na meranie QOL bol použitý dotazník kvality života SF – 36.

Vstupné kritériá: 1) skupina A: stav po transplantácii pečene minimálne 6 mesiacov; 2) skupina B: ACLD v takom štádiu dekompenzácie, ktoré vedie k zvažovaniu LTx; hospitalizácia na HEGITO; 3) skupina C: zamestnanci II. Internej kliniky HEGITO.

Vylučovacie kritériá: nespolupráca, v skupine B aj malignita.

Sledované premenné: psychické (bolesť, nepohoda, úzkosť, depresia), fyzické (pohyblivosť, starostlivosť o seba, práca, zamestnanie), sociálne (kontakt s okolím, voľnočasové aktivity) aspekty; aktuálny pocit zdravia v rozmedzí od 0 (najhorší) až po 100 (najlepší).

Výsledky: V období 4/2016 – 08/2016 bol distribuovaný dotazník 65 pacientom po transplantácii pečene, 80 pacientom s ACLD u ktorých sa zvažovala LTx a 30 zamestnancom II. Internej kliniky.

Záver: Získané výsledky (budú odprezentované v prednáške počas MHD) poukazujú na zvýšenie kvality života pacientov po transplantácii pečene, ale v porovnaní so zdravou populáciou je ich kvalita života v sledovaných oblastiach nižšia, skóre aktuálneho stupňa zdravia je porovnateľné so vzorkou zdravej populácie.

LIEČBA ALKOHOLOVEJ CHOROBY PEČENE Z POHLADU ADIKTOLÓGA

Lubomír Okruhlica

Centrum pre liečbu drogových závislostí Bratislava

Detail:

Úvodom: Terapia zameraná na abstinenciu je kľúčom k efektívnej liečbe alkoholovej choroby pečene. Cieľom práce je prezentovať možnosti skríningu a liečby alkoholovej hepatopatie z pohľadu

adiktológa a skrining pitia a podpory abstinencie z pohľadu hepatológa. Metódy: Ako východisko sme použili prehľad možností použitia skriningu klinickými dotazníkovými metódami (CAGE, AUDIT, MAST) a za pomoci biomarkerov (MCV, GMT, AST, ALT, CDT, EtG) v našej klientele. Prezentujeme tiež zistenia longitudinálnej štúdie hodnotenia abstinencie u pacientov so závislosťou od alkoholu. Výsledky poukazujú na limity citlivosti skriningu vo vzťahu k stanoveniu diagnózy, či už škodlivého pitia so závislosťou, alebo i alkoholovej choroby pečene, čo sa týka aj zlej prognózy jej efektívnej terapie pri pokračujúcom pití. Dvaja z troch pacientov liečených pre závislosť od alkoholu po troch rokoch od vstupu do terapie dlhodobo abstinujú a súčasne u nich dochádza k výraznému zlepšeniu indikátorov hepatálnych funkcií. Záverom: Všetci pacienti s poruchami pečene by mali absolvovať skrining konzumácie alkoholu a následne poradenstvo, alebo liečbu alkoholizmu. Cieľom je zabezpečenie abstinencie až do úplnej regenerácie pečene a v prípade závislosti zachovanie zdravého životného štýlu po celý život.

LIEKOVÉ POŠKODENIE PEČENE A POŠKODENIE VÝŽIVOVÝMI DOPLNKAMI A INÝMI PRÍPRAVKAMI

Helena Glasová

Ústav farmakológie, klinickej a experimentálnej farmakológie, Lekárska fakulta, Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava

Spoluautori: Svetlana Adamcová-Selčanová, Jana Badinková, Jozef Glasa

Detail:

Liekové poškodenie pečene (LPP) patrí medzi najčastejšie nežiaduce účinky liečiv so stúpajúcim výskytom. Ohrozuje zvlášť polymorbídnych pacientov (polyfarmakoterapia, polypragmázia), pediatrických a geriatrických pacientov. Etiopatogenéza, klinický a laboratórny obraz sú rôznorodé. Predvídateľný typ LPP vzniká v závislosti od dávky určitého lieku. Najčastejšie však ide o nepredvídateľné, idiosynkratické LPP. Odhalenie molekulárnych patomechanizmov a farmakogenetických súvislostí umožňuje zaviesť racionálne profylaktické opatrenia v rámci personalizovanej medicíny. LPP môže byť hepatocelulárne, cholestatické alebo zmiešané, môže však napodobniť poškodenie pečene akejkolvek etiológie s akútnym, subakútnym alebo chronickým priebehom. Diagnostika sa opiera o dôslednú liekovú anamnézu, vrátane hodnotenia časovej súvislosti s užitím inkriminovaného lieku/liekov a dostupnej informácie o liekoch/liečivách (SPC, liekové databázy). Pri podozrení na liekovú intoxikáciu, resp. polymorfizmus sa stanovuje hladina liečiva/metabolitov v plazme, v niektorých prípadoch je už k dispozícii vyšetrenie príslušného genotypu. Prínosom je konzultácia klinického farmakológa a/lebo Národného toxikologického centra. Prvotným opatrením je zastaviť podávanie inkriminovaného lieku. Podľa vyvolávajúceho liečiva/metabolitov je pri akútnom alebo subakútnom priebehu LPP výnimočne k dispozícii antidotum alebo eliminačná liečba. Pri chronickom/subakútnom priebehu LPP sa po vysadení inkriminovaného liečiva/liečiv liečba riadi typom hepatálneho poškodenia (napr. hepatiká vo farmakologickom dávkovaní, glukokortikoidy a pod.). V prípade fulminantného zlyhania pečene sa indikuje transplantácia pečene. Na pozadí a v súvislosti s problematikou LPP sa v bežnej klinickej praxi novšie pozoruje významný nárast výskytu poškodení pečene v súvislosti s používaním niektorých výživových doplnkov, prípravkov z okruhu tzv. „alternatívnej medicíny“, „ľudového liečiteľstva“, niektorých fytoterapeutík (najmä nedostatočne definovaných a kontrolovaných zmesí alebo v prípadoch neinformovaného predávkovania), prípravkov z okruhu „wellness“ či „body building“, niektorých prípravkov na chudnutie a psychoaktívnych látok/drog. Často pritom ide o tovar získaný z neregulovaného trhu, s nedostatočne deklarovaným a nekontrolovaným zložením. Ide aj o pomerne rozsiahlu a dosiaľ nedostatočne zmapovanú oblasť tzv. „lifestyle“-ových prípravkov či rôzne definovaných prostriedkov používaných na choroby a stavy, ktoré vznikajú na podklade individuálne či skupinovo zvoleného nezdravého „životného štýlu“ (napr. fajčenie, alkoholizmus, prejedanie sa) alebo na uspokojenie individuálnych aspirácií alebo dosiahnutie cieľov, ktoré nesúvisia so zdravím. V príspevku budú prezentované vybrané kazuistiky poškodenia pečene, spôsobené niektorými z uvedených prípravkov, zaznamenané v hepatologickej praxi na Slovensku.

LIPOPEROXIDÁCIA V PATOGENÉZE POŠKODENIA PEČENE PRI EXPERIMENTÁLNO M DIABETE**Ladislav Turecký***Ústav lekárskej chémie, biochémie a klinickej biochémie LFUK, Bratislava*

Spoluautori: Kupčová V, Fedelešová M, Piteková B, Ďurfinová M, Uhlíková E

Detaily:

Úvod: Diabetes mellitus je metabolická porucha, ktorá je relatívne často spojená s rozvojom tukového ochorenia pečene alebo steatohepatitídy. Je to hlavne diabetes mellitus 2. typu, ktorý je spojený s rozvojom stukovatenia pečene. Zvýšený oxidačný stres a lipoperoxidácia pravdepodobne zohrávajú dôležitú úlohu vo vývoji tohto typu poškodenia pečene. Čo sa týka pôvodu reaktívnych radikálov v pečeni experimentálnych zvierat, v tkanive pečene môže byť viacero potenciálnych zdrojov kyslíkových radikálov, z nich medzi hlavné patria monooxygenázový systém cytochrómu P-450 a peroxizómový systém. Cieľ práce: Našou úlohou bolo zistiť na modele experimentálneho streptozotocínového diabetu, vyvolaného u novonarodených potkanov, ktorý sa považuje za model zodpovedajúci diabetu 2. typu, či dochádza ku zvýšeniu oxidačného stresu v tkanive pečene experimentálnych zvierat. Zároveň nás zaujímali biochemické zmeny v systémoch schopných produkovať reaktívne radikály v pečeni – v monooxygenázovom systéme cytochrómu P-450 a v peroxizómoch. Experimentálne podmienky a metódy: Pokusy sme realizovali na novonarodených potkanoch kmeňa Wistar – samcoch. Diabetes mellitus sme indukovali i.p. podaním streptozotocínu v dávke 45 mg/kg na 2. a 9. deň života. Zvieratá sme zabíjali vo veku 12 týždňov. Z pečene sme pripravili 10% (w/v) homogenát v izotonickom roztoku sacharózy. Sérové parametre sme stanovovali komerčnými diagnostickými súpravami. Stanovovali sme jednak množstvo cytochrómu P-450, jednak jeho enzýmovú aktivitu ako etoxykumarín O-deetylázu a anilínhydroxylázu. Aktivitu lipoperoxidácie sme vyšetrovali za bazálnych podmienok aj po stimulácii. Lipoperoxidáciu sme hodnotili na základe pribúdania malondialdehydu v reakčnej zmesi. Výsledky: Ako ukázali výsledky našej štúdie, v pečeni diabetickej zvierat dochádzalo ku nárastu aktivity nestimulovanej ako aj stimulovanej lipoperoxidácie (40%, resp. 70%). Zistili sme aj signifikantný nárast množstva cytochrómu P-450 v pečeni diabetickej zvierat ako aj enzýmovej aktivity cytochrómu P-450. Zistili sme signifikantnú pozitívnu koreláciu medzi aktivitou lipoperoxidácie a množstvom cytochrómu P-450, resp. jeho enzýmovou aktivitou. Závery: Výsledky našej štúdie potvrdili predpoklady o úlohe oxidačného stresu v patogenéze diabetickej steatózy pečene. Jedným z významných zdrojov reaktívnych radikálov kyslíka je s najväčšou pravdepodobnosťou aj monooxygenázový systém cytochrómu P-450.

VEGA grant 1/0808/15

N-ACETYL-L-CYSTEÍN, BIOTRANSFORMAČNÝ SYSTÉM A POŠKODENIE PEČENE VYVOLANÉ CCL4**Eva Uhlíková***Ústav lekárskej chémie, biochémie a klinickej biochémie LFUK, Bratislava, Slovensko*

Spoluautori: Janega P, Muchová J, Kupčová V, Fedelešová M, Ščigulinský P, Turecký L

Detaily:

Úvod: N-acetyl-L-cysteín (NAC) je prekurzorom antioxidantu glutatiónu. Podávanie NAC umožňuje dopĺňanie jeho zásob. NAC má aj určité protizápalové účinky, pravdepodobne v dôsledku modulácie syntézy niektorých cytokínov. Používa sa aj pri liečbe niektorých poškodení pečene vyvolaných hepatotoxickými látkami. V patogenéze CCl₄-poškodenia pečene zohrávajú dôležitú úlohu reaktívne radikály. Cieľ práce: Zistiť, do akej miery bude mať podávanie NAC zvieratám s CCl₄-poškodením pečene, hepatoprotektívny účinok. Materiál a metódy: V pokusoch sme použili potkany kmeňa Wistar – samce, vo veku 5-6 týždňov. Kontrolná skupina (K) nedostávala okrem bežnej potravy nič. Zvieratá s CCl₄-poškodením pečene (C) dostávali počas 10 týždňov 50% roztok CCl₄ v olivovom oleji v dávke 1mg/kg i.p. 2x týždenne. Kontrolná skupina s NAC (KN) dostávala NAC denne v dávke 150 mg/kg. Skupina zvierat s CCl₄-poškodením pečene a NAC (CN) dostávala paralelne počas 10 týždňov 50% roztok v olivovom oleji v dávke 1 mg/kg i.p. 2x týždenne a NAC p.o. v dávke 150 mg/kg denne. V tkanive pečene sme stanovovali koncentráciu triacylglycerolov (TGL) a bielkovín. Biotransformačný systém sme vyšetrovali stanovením aktivity anilínhydroxylázy (AH) a etoxykumarín O-deetylázy (ECOD). Množstvo kolagénu v pečeni sme vyšetrili histomorfometricky. V sére

zvierat sme vyšetrovali aktivity aminotransferáz, hladiny albumínu a celkových žlčových kyselín. Výsledky a závery: Podanie CCl₄ vyvolalo v pečeni experimentálnych zvierat signifikantný nárast kolagénu (954 vs 100, $P < 0,001$) a TAG (42,1 vs 13,9 $\mu\text{mol/g}$, $P < 0,001$) oproti kontrolám. Množstvo proteínov sa v tkanive pečene znižovalo (248 vs 198 mg/l). V sére zvierat s CCl₄ poškodením pečene sme zistili signifikantný nárast aktivít aminotransferáz a hladiny celkových žlčových kyselín (57 vs 264 $\mu\text{mol/l}$). Podávanie samotného NAC (KN) nespôsobilo vo vyšetrovaných parametroch signifikantné zmeny oproti kontrolám. Podávanie NAC zvieratám s CCl₄-poškodením pečene spôsobilo paradoxne vyšší obsah kolagénu v pečeni a výraznejší pokles bielkovín ako samotný CCl₄ (kolagén: 954 vs 733, bielkoviny: 168 vs 198 mg/g). Aj hodnoty aminotransferáz v sére skupiny CN boli vyššie ako po samotnom podaní CCl₄. Podávanie NAC zvieratám s CCl₄-poškodením pečene spôsobila mierne zlepšenie hladín žlčových kyselín (182 vs 264 $\mu\text{mol/l}$). V kontrolnej skupine s NAC (KN) sme zistili signifikantne vyššie aktivity ECOD a AH ako u kontrol. Poškodenie pečene CCl₄ vyvolalo signifikantný pokles ECOD aj AH. Podávanie NAC zvieratám s CCl₄ nemalo efekt na enzýmy biotransformácie. Na základe uvedených výsledkov možno konštatovať, že podávanie NAC zvieratám s CCl₄-poškodením pečene nemalo hepatoprotektívny účinok, ale niektoré vyšetrované parametre sa ešte zhoršili.

VEGA grant 1/0808/15

NEALKOHOLOVÁ TUKOVÁ CHOROBA PEČENE, METABOLICKÝ SYNDRÓM A KARDIOVASKULÁRNE RIZIKO

Viera Kupčová, Veronika Višenková, Michaela Fedelešová, Jozef Bulas, Ladislav Turecký

III. Interná klinika LFUK a UNB, Univerzitná nemocnica Bratislava, Ústav chémie, biochémie a klinickej biochémie, LFUK, Bratislava

V súčasnom období sa nealkoholová tuková choroba pečene (NAFLD) považuje za najčastejšie chronické ochorenie pečene vo vyspelých krajinách. Nealkoholová steatohepatitída (NASH) je progresívnou formou NAFLD, so závažnejšou prognózou, nakoľko môže progredovať do cirhózy pečene až vzniku hepatocelulárneho karcinómu.

Cieľ: v skupine pacientov odoslaných na hepatologickú ambulanciu v r. 2015 so suponovanou NAFLD bolo cieľom: 1. Vykonať algoritmus ďalšej diagnostiky a posúdiť prítomnosť metabolických rizikových faktorov a metabolického syndrómu. 2. Vyhodnotiť FLI, HOMA-IR index, NAFLD skóre, Fib-4 skóre, APRI index a identifikovať skupinu pacientov s vysokým rizikom fibrózy a cirhózy pečene, ako aj kardiovaskulárnych komplikácií, ktorí vyžadujú ďalšie doplňujúce vyšetrenia, predovšetkým vyšetrenie kardiovaskulárneho systému.

Súbor pacientov a metódy: Súbor pacientov pozostával z 92 pacientov a 10 kontrolných osôb. U pacientov boli vykonané postupy za účelom vylúčenia alkoholovej choroby pečene, alebo ochorenia pečene inej etiológie, ako aj vylúčenie sekundárnej príčiny steatózy pečene. Podrobnou analýzou sa zisťovalo zastúpenie jednotlivých metabolických rizikových faktorov, a vyhodnotila sa prítomnosť metabolického syndrómu a rozvoja fibrózy pomocou neinvazívnych testov a skórovacích indexov. Pacienti mali vykonané celkové klinické vyšetrenie, hmotnosť, výšku, obvod pásu, BMI, ako aj USG brucha a laboratórne vyšetrenia. Vyšetrované parametre: bilirubín, ALT, AST, GMT, ALP, haptoglobín, alfa-2 makroglobulín, glykémia, glykovaný hemoglobín, inzulín, C-peptid, ApoA1, ApoB, HOMA-IR, CRP, IL-6, cholesterol, HDL, LDL, triglyceridy, AIP, urea, kreatinín, kyselina močová, celkové bielkoviny, albumín, amyláza, Fe, saturácia transferínu, feritín, Na, K, IL 6, vit. D, kompletný krvný obraz, vrátane MCV, kompletné koagulačné vyšetrenie, vrátane fibrinogénu.

Vyhodnotili sa viaceré indexy (FLI, HOMA-IR index, NAFLD skóre, Fib-4 skóre, APRI index) a následne sa identifikovala skupina pacientov s vysokým rizikom závažnejšieho hepatálneho ochorenia, ktorí vyžadujú ďalšie doplňujúce vyšetrenia pečene, predovšetkým vyšetrenie kardiovaskulárneho systému (echokardiografia, ultrasonografické vyšetrenie karotíd, vrátane vyšetrenia intima-media thickness na karotídach, ev. aj meranie centrálného systolického tlaku) v individuálnych prípadoch.

Výsledky: 65 % pacientov spĺňalo charakteristiky metabolického syndrómu, pričom bol prítomný rozdielny výskyt jeho jednotlivých komponentov. Vyhodnotením FLI, HOMA-IR indexu, NAFLD skóre, Fib-4 skóre, APRI indexu sme identifikovali skupinu 6 % pacientov, ktorí mali prítomné všetky súčasti metabolického syndrómu a aktívne hepatálne ochorenie – NASH. Pri ich dynamickom

sledovaní boli u pacientov s horšou compliance prítomné znaky progredujúceho hepatálneho ochorenia, s vyšším stupňom fibrózy a u niekoľkých až vývojom do prestavby pečene parenchýmu. Tranzientnou elastografiou sme u nich potvrdili štádium fibrózy F2-F3-F4.

Záver: U selektovanej skupiny pacientov s NAFLD s prítomnými viacerými, alebo všetkými súčasťami metabolického syndrómu je zvýšené riziko akcentovaného vývoja ochorenia pečene do vyšších štádií fibrózy pečene. Môže byť prítomné aj zvýšené riziko zhoršenia pridružených ochorení, najmä zo strany diabetu a kardiovaskulárneho systému, čo poukazuje na potrebu komplexného prístupu.

Práca bola riešená v rámci VEGA grantu 1/0808/15

NEINVAZÍVNA DIAGNOSTIKA FIBRÓZY PEČENE U CHORÝCH NA CHRONICKÚ HEPATITÍDU C

Derbak Maria

LF Užhorodská univerzita, Užhorod, Ukrajina

Spoluautori: Rozumyková Naďa, Lazur Jana

Detail:

Najviac informatívnu metódou diagnostiky fibrózy v dnešnej dobe ostáva punkčná biopsia pečene (PBP), ktorá sa považuje za „zlatý štandard“. PBP je invazívna metóda s určitým percentom komplikácií, u niektorých pacientov ju preto ani nie je možné zrealizovať (napríklad pri hemangióme pečene, trombocytopénii, rôznych poruchách hemostázy a pod.). Preto sa naďalej hľadajú neinvazívne, bezpečnejšie a citlivé metódy diagnostiky, ktorých výsledky budú korelovať s výsledkami biopsie pečene.

Cieľ výskumu – zistiť diagnosticky význam cytokínov fibrogenézy pečene – tkanivo inhibítora metaloproteinázy -1 (TIMP-1) a transformujúceho rastového faktora - $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) u pacientov s chronickou hepatitídou C (CHHC).

Materiály a metódy. Vyšetřili sme 177 pacientov s CHHC vo veku od 31 do 70 rokov ($54,1 \pm 1,1$ roka): 95 (53,7%) mužov a 82 (46,3%) žien. Stupeň fibrózy pečene sme zisťovali pomocou neinvazívnej metódy – FibroMax (BioPredictive, Francúzsko) a metódou nepriamej elastometrie pečene (Fibroscan 502 F01261 snímač M 7 70129 – Francúzsko). Meranie hladiny TIMP-1 a TGF- $\beta 1$ v plazme krvi sme robili metódou ELISA (test –systémy DRG, USA).

Výsledky a diskusia. Po zrealizovaných vyšetřeniach je zistenie nasledujúce: hladina TGF- $\beta 1$ bola vyššia u 141 (79,7%) pacientov, znížená u 15 (8,5%), v referenčnom rozmedzí – u 21 (11,9 %) pacientov. Hladina TIMP-1 v plazme krvi bola zvýšená u 130 (73,4%) chorých, znížená – u 12 (6,8%) a zodpovedala parametrom v kontrolnej skupine – u 35 (19,8%) pacientov. Pri porovnaní hladiny cytokínov a stupňa fibrózy pečene u pacientov na CHHC bola stanovená štatisticky významná korelácia ($p < 0,01$) medzi hladinami TGF- $\beta 1$ a TIMP-1 v plazme krvi a stupňom fibrózy pečene ($r = 0,78$ a $r = 0,71$).

Pri zistení korelácie medzi hladinami cytokínov v plazme krvi a koncentráciou cytolitických fermentov bola stanovená štatisticky významná korelačná väzba medzi hladinou TGF- $\beta 1$ a TIMP-1, z jednej strany, a hladinou ALT a AST, z druhej strany ($r = 0,61$, $r = 0,58$, $p < 0,01$ i $r = 0,68$, $r = 0,62$, $p < 0,01$).

Záver. Plazmové parametre TGF- $\beta 1$ a TIMP-1, a zároveň aj parametre fibroelastometrie majú signifikantnú koreláciu s hladinami plazmatických transamináz a môžu sa využiť v praxi za účelom nepriameho posúdenia aktivity ochorenia u pacientov s CHHC.

PEČEŇ A ZÁPALOVÉ ČREVNÉ CHOROBY

Roman Gardlík

Ústav Molekulárnej Biomedicíny, Lekárska Fakulta, Univerzita Komenského, Sasinkova 4, 811 08 Bratislava, Slovensko

Spoluautori: Róbert Lipták, Lenka Vokálová, Lucia Lauková, Peter Celec

Detail:

Zápalové črevné choroby (Inflammatory bowel disease – IBD) sú chronické zápalové stavy nejjasnej etiológie, ktoré postihujú primárne gastrointestinálny trakt. Medzi extraintestinálne prejavy však patria aj choroby pečene a žlčových ciest. Tieto je možné zaradiť do niekoľkých skupín: choroby so spoločnou patogenézou s IBD (primárna sklerotizujúca cholangitída), choroby súvisiace so

samotným chronickým zápalom čreva a závažnosťou IBD (cholelitiáza, steatóza, trombóza vrátnicovej žily), choroby súvisiace s medikáciou pri IBD, iné choroby.

Niektoré patológie pečene (cirhóza) úzko súvisia s kvalitatívnymi a kvantitatívnymi zmenami v črevnej mikrobióze (tzv. dysbióza) v prospech potenciálne patogénnych druhov. Zápal čreva vedie k translokácii baktérií cez črevnú stenu do cirkulácie a následnému systémovému zápalu a infekcii. Pečeň je prvým orgánom, s ktorým prídu translokované baktérie do kontaktu. Nedávne štúdie dokonca ukazujú úzky súvis medzi zhoršením stavu a zmenou v zložení mikrobiózy. Okrem samotných baktérií zohráva dôležitú úlohu aj DNA uvoľňovaná z baktérií (bakteriálna extracelulárna DNA), ktorá môže samotná spúšťať zápal a tým prispievať k patogenéze pečenných chorôb pri IBD. Koncentrácia bakteriálnej DNA predstavuje potenciálny biomarker aktivity/závažnosti choroby. Tieto vedomosti by mohli prispieť k vývinu nových stratégií prevencie a liečby črevnej dysbiózy a jej (pečenných) komplikácií.

PILOTNÝ PROJEKT SKRÍNINGU STEATÓZY NA ZÁKLADE INDEXU STEATÓZY PEČENE (FLI)

Tereza Hlavatá

III. interná klinika LFUK a UNB, Bratislava, Slovensko

Spoluautori: Viera Melicháčová, Jarmila Kabátová, Zita Bačíková, Zuzana Nedelková, František Graňo, Ján Luha, Mária Szántová

Detail:

Úvod: Steatóza pečene patrí k najčastejším ochoreniam pečene v západných krajinách s odhadovanou prevalenciou 25-30%. Index steatózy pečene (FLI- fatty liver index) predstavuje jednoduchú klinicko-laboratórnu metódu skrínungu steatózy pečene.

Cieľ práce: Cieľom pilotného projektu bolo overiť použiteľnosť metodiky v bežnej praxi biochemického laboratória v spolupráci s 1 všeobecným lekárom, 1 dorastovým lekárom a gastroenterológom pre deti a 1 gastroenterológom pre dospelých.

Metódy a pacienti: Súbor bol koncipovaný na základe bežnej klinickej praxe ambulancie všeobecných lekárov a gastroenterológov. Výber pacientov do súboru bol realizovaný na základe klinického úsudku vyšetrujúceho lekára s predpokladom možnej steatózy pečene (prítomný najmenej 1 z parametrov metabolického syndrómu) a v rámci preventívnych prehliadok všeobecným a dorastovým lekárom. Celkovo bolo zahrnutých 146 pacientov vo veku od 8 do 88 rokov. Zber dát prebiehal od 1.4.2016 do 16.2.2017. U pacientov bola zistená hmotnosť, výška, BMI, obvod pásu a v laboratóriu vyšetrené triacylglyceroly (TG) a gamaglutamyltransferáza (GMT). Na základe uvedených údajov bol vypočítaný FLI. $FLI < 30$ vylúčil steatózu pečene a $FLI \geq 60$ potvrdil steatózu pečene. Výsledky boli spracované pomocou IBM SPSS Statistics 24, použitá bola ANOVA metóda.

Výsledky: Súbor pacientov sme rozdelili podľa veku na 2 skupiny: 1. ≤ 18 rokov (juvenilná) a 2. > 19 rokov (adultná). Juvenilnú skupinu tvorilo 44 pacientov, z toho 26 chlapcov a 18 dievčat, s priemerným vekom 13,2 rokov, priemernou hmotnosťou 80,86 kg, BMI 29,75. FLI index väčší ≥ 60 malo 43,2 % (N=19), steatóza bola pomocou FLI vylúčená u 15,9% (N=7) juvenilných pacientov. Dospelá skupina 102 pacientov pozostávala zo 43 mužov a 59 žien. Priemerný vek skupiny bol 50,6 rokov, priemerná hmotnosť skupiny bola 91,06 kg, BMI 30,72. FLI svedčiaci pre steatózu pečene malo 73,5% (N=75) a vylučujúci steatózu 8,8% (N=9).

Diskusia: Na základe zistených údajov môžeme konštatovať u pacientov v juvenilnom veku vysokú mieru nadváhy (40,9%) a obezity (45,3%), čo je spojené s veľmi vysokým rizikom prechodu obezity a nadváhy do dospelosti, s pridružením ďalších prejavov metabolického syndrómu. Vyhodnotenie FLI umožňuje rozvinúť ďalší diagnostický postup u pacientov s $FLI \geq 60$. Odporúča sa doplniť sonografické vyšetrenie okraja pečene, laboratórne vyšetrenie ALT, AST, trombocyty a albumín. Uvedené vyšetrenia umožnia odhaliť potenciálnu cirhózu pečene a odoslať pacienta k hepatológovi. Pozitívny FLI je tiež nástrojom na získanie spolupráce pacienta pre zmenu životného štýlu a dôslednú liečbu metabolického syndrómu a steatózy pečene. Práve juvenilný a skorý adultný vek poskytuje najvyššie šance na úspech v dosiahnutí zmeny životného štýlu.

Záver: Výhodou FLI je vykonanie skrínungu steatózy pečene na základe jediného vyšetrenia u praktického/odborného lekára. Redukuje tak počet návštev i náklady na ultrasonografické vyšetrenie. Z tohto dôvodu je FLI vhodný na využitie v primárnej prevencii skrínungu steatózy pečene na populačnej úrovni a v našich podmienkach mimoriadne užitočný v pediatrickej a dorastovej praxi s cieľom modifikácie životného štýlu.

**PREDIKTÍVNE FAKTORY ÚSPEŠNOSTI LIEČBY PRIMÁRNEJ BILIÁRNEJ CHOLANGOITÍDY
URSODEOXYCHOLOVOU KYSELINOU****Sylvia Dražilová***Nemocnica Poprad a.s., Oddelenie vnútorného lekárstva s JIS metabolickou, Poprad, 1.interná klinika UNLP a UPJŠ LF, Košice*

Spoluautori: Jakub Gazda, Martin Janičko, Dominika Martinková, Lucia Mikolajová, Peter Jarčuška

Detail:

Cieľ: Zistiť, ktoré laboratórne faktory sú asociované s dosiahnutím biochemickej odpovede pri liečbe primárnej biliárnej cholangioitídy ursodeoxycholovou kyselinou.

Súbor pacientov: Do retrospektívnej analýzy sme zaradili pacientky s primárnou biliárnou cholangioitídou, ktoré boli sledované v hepatologickej ambulancii 1. internej kliniky UPJŠ LF a UNLP a hepatologickej ambulancii Oddelenia vnútorného lekárstva s JISM, Nemocnica Poprad a.s. v období rokov 1999-2017. Po určení diagnózy bola začatá liečba ursodeoxycholovou kyselinou. Biochemická odpoveď na liečbu ursodeoxycholovou kyselinou bola zadefinovaná ako dosiahnutie hodnoty ALP $\leq 1,67$ horného limitu normy. Liečebná odpoveď bola hodnotená po 6 a 12 mesiacoch liečby.

Výsledky: Prediktormi včasnej odpovede na liečbu (po 6 mesiacoch od začatia liečby) boli bilirubín, konjugovaný bilirubín, aktivita ALT a cholesterol. Hodnoty IgM, crp, HDL-C, LDL-C, TG, glykémia, feritínu, tromocytov, ani pomer AST/ALT neboli prediktormi dosiahnutia terapeuticko-odpovede po 6 mesiacoch liečby.

Prediktormi odpovede na liečbu v 12. mesiaci boli iba bilirubín a cholesterol. Pacientky, ktoré dosiahli terapeutickú odpoveď po 6 mesiacoch od začatia liečby ursodeoxycholovou kyselinou, majú signifikantne vyššiu pravdepodobnosť dosiahnutia terapeuticko-odpovede aj po 12 mesiacoch liečby. Ostatné parametre neboli prediktormi dosiahnutia terapeuticko-odpovede po 12 mesiacoch liečby.

Záver: U pacientok s primárnou biliárnou cholangioitídou predikuje biochemickú odpoveď na liečbu ursodeoxycholovou kyselinou po 6 mesiacoch od začatia terapie hodnota bilirubínu, konjugovaného bilirubínu, ALT a celkového cholesterolu, po 12 mesiacoch od začatia liečby hodnota bilirubínu a cholesterolu. Dosiahnutie liečebnej odpovede po 6 mesiacoch liečby predikuje dosiahnutie liečebnej odpovede aj po 12 mesiacoch terapie.

**SOME MECHANISMS OF INTRAHEPATIC MICROCIRCULATION DISORDERS
AND THEIR CORRECTION IN CHRONIC VIRAL HEPATITIS C PATIENTS WITH INITIAL STAGES
OF LIVER FIBROSIS****T. Ermolova***Northwestern State Medical University, named after I.I.Mechnikov, Research Institute of Children's Infections, St.-Petersburg, Russia*

Spoluautori: V.Karev, S.Ermolov, O.Yukhnova, M.Belovičová

Detail:

Background and aims: The basis for the formation of portal hypertension is an increase of intrahepatic vascular resistance due to not only mechanical components (inflammation, fibrosis), but also a dynamic components. Likely that dynamic factors are initiated in early stage of liver diseases and poorly understood. Our aims was to study features of intrahepatic hemodynamics disorders and some their mechanisms: endothelial dysfunction, activation of hepatic stellate cells (HSCs) at the viral patients with initial stage of liver fibrosis.

Material and methods: we investigated 25 patients chronic viral hepatitis C with liver fibrosis 0-1stage, determined by liver transient elastography (Fibroscan) and liver biopsy (METAVIR). For the estimation of liver microcirculation we used non-invasive method of modified liver impedansometry- polyhepatography (PHG). Activation of HSCs was determined by expression of SMA-alfa in liver biopsate. Endothelial function was estimated by peripheral arterial tonometry (EndoPAT-2000), by expression of eNOS, iNOS in liver biopsate (immunohistochemical reactions). For correction of hepatic blood flow disorders we used L-ornithine-L-aspartate.

Results: at all patients we revealed the disorders at intrahepatic microcirculation on presinusoidal level (in-flow) with increase of basic resistance and decrease of blood filling of the liver. Test with nitrate was positive in cases with liver fibrosis 0. The endothelial dysfunction was identified

at the patients: low index of active hyperemia (RHI) - 1.44 (normal RHI >1.67). In liver biopate we revealed the signs of activation of HSCs - expression of SMA-alfa (the cells number 54.71 1mm²). The expression of eNOS was uniform in different zones in more then 50% of nonparenchymal cells. Maximal iNOS expression was revealed in portal zones 10.28±1.89 comparantly with basolateral -5.82±0.79 and central zone - 5.41±0.83% (p <0.05). L-ornithine-L-aspartate improved liver microcirculation in all patients after treatment in during control PHG.

Conclusions: at the chronic hepatitis C with even initial stages of liver fibrosis (0-1) we detected hepatic microcirculation disorders in presinusoidal level. Functional tests with nitrates confirmed functional character of this disorders in cases of fibrosis 0. We revealed endothelial dysfunction and activation of HSCs in this group of patients as important pathogenetic factors of increased hepatic resistance. L-ornithine-L-aspartate can improve liver microcirculation.

TELESNÁ AKTIVITA A HEPATOCELULÁRNY KARCINÓM. ČO MOŽNO OČAKÁVAŤ PRI PREVENCIÍ A ČO PRI ROZVINUTOM NÁDOROVOM OCHORENÍ

Peter Minárik

Vysoká škola zdravotníctva a sociálnej práce sv. Alžbety Slovenská poľnohospodárska univerzita v Nitre Onkologický ústav sv. Alžbety

Spoluautori: Mária Belovičová, Daniela Mináriková

Detail:

Výsledky výskumov z posledných rokov potvrdili fakt, že telesná aktivita znižuje riziko viacerých druhov zhubných nádorov. Najviac presvedčivé sú vedecké dôkazy o preventívnom účinku telesnej aktivity pri kolorektálnom karcinóme a karcinóme prsníka. Pohyb však pravdepodobne znižuje aj riziko karcinómu prostaty, endometria, pľúc, ovárií, pažeráka, obličiek, prostaty, pankreasu a močového mechúra. Známe sú aj evidence-based mechanizmy (onko)preventívneho vplyvu pohybovej aktivity. Medzi tieto mechanizmy patria predovšetkým: • imunomodulačné účinky, • protizápalové účinky so znížením zápalových cytokínov v plazme aj v tkanivách, • lepší metabolizmus glukózy a inzulínu so znižovaním inzulínovej rezistencie, • lepšie využitie a vyššie plazmatické koncentrácie vitamínu D, • zníženie oxidačného stresu, • zvýšená kapacita reparácie DNA, • zmeny v génovej expresii v tukovom tkanive, • zníženie voľnej frakcie sexuálnych hormónov, • pri nadváhe a obezite úbytok telesného tuku, podpora beztukovej hmoty a zníženie nadmernej telesnej hmotnosti. Stanovili sa takisto aj niektoré biologické markery, pomocou ktorých sa dajú sledovať mechanizmy a efekt telesnej aktivity na znižovanie nádorového rizika. Ako príklad sa dá uviesť: • zníženie plazmatickej koncentrácie CRP (C reaktívny proteín) pri úbytku nadmerného telesného tuku; alebo • zníženie plazmatickej koncentrácie leptínu. Mechanizmov vplyvu telesnej aktivity na karcinogézu je veľa a mnohé sú naďalej predmetom intenzívneho štúdia. Najefektívnejšie pôsobia synergicky vo vzájomnej kombinácii s faktormi výživy a v prípade nadváhy/obezity aj s pozitívnymi faktormi znižovania nadmerných zásob telesného tuku. Pravidelná a primerane intenzívna telesná aktivita sa odporúča nielen v rámci protinádorovej prevencie, ale s istými špecifikami aj pre liečených onkologických pacientov. Početné vedecké dáta potvrdzujú fakt, že telesná aktivita zvyšuje kvalitu života onkologických pacientov, znižuje riziko nádorovej rekurencie a u pacientov s karcinómom kolorekta, prsníka a prostaty znižuje nádorovú mortalitu.

Viacero publikovaných štúdií prinieslo dôkazy aj o tom, že telesná aktivita je užitočná aj pri prevencii hepatocelulárneho karcinómu. Väčšina prípadov hepatocelulárneho karcinómu (HCC) býva následkom chronických pečeňových chorôb, v popredí ktorých stojí nealkoholická tuková choroba pečene (NAFLD) a nealkoholická steatohepatitída (NASH). Tieto ochorenia sú tesne späté s metabolickými chorobami, akými je obezita a diabetes mellitus 2 typu. Obezita, cukrovka a NAFLD zvyšujú riziko vzniku HCC nezávisle od pečeňovej cirhózy. Pravidelné a primerane intenzívne cvičenie účinne pomáha kontrolovať telesnú hmotnosť, znižuje nadmerný index telesnej hmotnosti (BMI), optimalizuje pomer medzi tukovým a beztukovým tkanivom, zlepšuje inzulínovú senzitivitu a účinne znižuje úroveň pečeňovej steatózy. Zvýšenie telesnej aktivity má negatívny účinok na tendenciu k vzniku nealkoholickej tukovej choroby pečene (NAFLD) a k nealkoholickej steatohepatitíde (NASH). Výsledky viacerých experimentálnych štúdií potvrdili, že pohyb a cvičenie redukuje chronickú zápalovú aktivitu, znižuje hladiny cirkulujúceho inzulínu a inzulínového rastového faktora 1 (IGF-1), a zlepšuje aj ďalšie prejavy spojené s metabolickým syndrómom. Telesná aktivita

ovplyvňuje hepatokarcinogézu na rôznych metabolických úrovniach a v rozličných fázach rizikových prekancerózných stavov. Mechanizmy, pomocou ktorých telesná aktivita priaznivo modifikuje metabolické, imunitné a zápalové procesy, ktoré podporujú pečeňovú karcinogézu, sú dnes dobre preštudované a známe. Nedávno sa publikovali štúdie, ktorých výsledky naznačujú, že cvičenie takisto dokáže zlepšiť kvalitu života, celkovú prognózu a prežívanie pacientov s HCC.

Aj keď výskum vzťahov medzi faktormi životného štýlu (vrátane telesnej aktivity) a hepatocelulárnym karcinómom nie je zďaleka ešte ukončený, už doterajšie epidemiologické i experimentálne štúdie priniesli sľubné výsledky, ktoré naznačujú, že systematická, pravidelná a primerane intenzívna pohybová aktivita by mala byť prirodzenou súčasťou prevencie, ako aj komplementárnou zložkou terapie tohto závažného nádorového ochorenia.

TRANSARTÉRIOVÁ RÁDIOEMBOLIZÁCIA (TARE) PRVÉ SKÚSENOSTI S METODIKOU

Michal Žilínčan

Oddelenie rádiologie, FNsP. F.D.Roosevelta, Banská Bystrica, Slovensko

Spoluautori: Ľubomír Skladaný², Lucia Kaliská³, Zdeněk Opravil¹, Stanislav Okapec¹, Daniela Jančeková², Svetlana Selčanová-Adamcová²

1 Oddelenie rádiologie, FNsP. F.D.Roosevelta, Banská Bystrica, Slovensko

2 II. Interná klinika SZU, FNsP. F.D.Roosevelta, Banská Bystrica, Slovensko

3 Inštitút Nukleárnej Medicíny, Banská Bystrica, Slovensko

Detail:

Úvod: Manažment malígnych lézií heparu je globálny medicínsky problém. Napriek viacerým, v súčasnosti dostupným terapeutickým možnostiam liečby týchto lézií, je chirurgická liečba a transplantácia pečene považovaná za jedinú kuratívnu modalitu. V čase diagnózy však je väčšina lézií chirurgicky neresekabilná a len 10-20% pacientov môže podstúpiť kuratívnu liečbu. (1) Aj napriek pokrokom v pečeňovej chirurgii aj v systémovej liečbe nádorov pečene, sa lokoregionálna liečba stáva stále významnejšou súčasťou komplexnej starostlivosti o chorých s primárnymi aj sekundárnymi pečeňovými nádormi. Medzi techniky lokoregionálnej liečby pečeňových nádorov patria perkutánne lokálne techniky využívajúce termálne účinky (termoablácia, kryoablácia), ako aj techniky lokálnej aplikácie chemoterapeutika v kombinácii s mechanickým ovplyvnením perfúzie nádorového tkaniva, ako je transarteriálna chemoembolizácia. (2) Ďalšou metódou terapie nádorov pečene je selektívna katéetrová transarteriálna aplikácia rádiofarmaka (TARE) - Yttrium-90 (Y-90) naviazanom na mikropartikulách do nádorového tkaniva s lokálnym ožiarением tumoru. Y-90 je čistý beta žiarič s prienikom do 2,5 mm. Po aplikácii liečiva využívame brachyterapeutický efekt rádionuklidu. Mikropartikule používané pri rádioembolizácii sú podstatne menšie v porovnaní s mikropartikulami používanými pri DEB-TACE (20-30 μm vs. 75-500 μm) a ich embolizačný potenciál je značne menší. (3) TARE je veľmi komplexný a zložitý výkon. Zvedenie a realizácia TARE je veľmi náročný proces na logistiku, vyžaduje kvalitné prístrojové vybavenie a skúsený personál. Rádioembolizácia sa vykonáva v úzkej spolupráci s odborom nukleárnej medicíny. V práci hodnotíme naše prvé skúsenosti s prípravou a prevedením TARE na našom oddelení s použitím resinových mikročastíc s obsahom Y-90 u pacientov s hepatocelulárnym karcinómom (HCC) a metastázami neuroendokrinného tumoru (NET).

Cieľ: Zhodnotiť prvé skúsenosti so zavádzaním a vykonávaním transarteriálnej rádioembolizácie (TARE) pečeňových nádorov mikropartikul s obsahom Y-90 v podmienkach Slovenskej republiky.

Metodika: Vykonali sme TARE s aplikáciou biokompatibilných resinových mikročastíc SIR spehres® (Sirtex Medical, Lake Forest, IL) u 2 pacientov. V prvom prípade išlo o pacienta s pokročilým, inoperabilným HCC. U druhého pacienta išlo o viacpočetné metastázy NET. Pacient s HCC podstúpil CT a MR vyšetrenie heparu a pacient s metastázami NET podstúpil CT a PET/CT. Samotnej aplikácii Y-90 predchádza prípravná fáza, pri ktorej je vykonaná selektívna angiografia z truncus coeliacus a arteria mesenterica superior. Následne superselektívna angiografia všetkých nájdených vetiev týchto ciev, ktoré sa podieľajú na zásobení pečene, resp. tumor. Ako prevencia necielenej rádioembolizácie bol vykonaný coiling vybraných vetiev, čím sme docielili aj redistribúciu krvného zásobenia samotných lézií. Na záver prípravnej fázy bol z predpokladaného miesta rádioembolizácie podaný makroagregát ľudského albumínu značeného pomocou 99meta-technécia (MAA). Okamžite po aplikácii MAA boli pacienti prevezení do Inštitútu nukleárnej medicíny (INM) na SPECT sken. Následne boli zo SPECT hodnotené prípadné pľúcne skraty a depozícia technécia mimo heparu. Dávka rádiofarmaka bola vy-

počítaná z volumetrie pečene a volumetrie lézii z CT vyšetrení. Y-90 bolo aplikované cez mikrokátéter zavedený superselektívne do vetiev zásobujúcich tumor. Po aplikácii Y-90 bol u pacientov nasledujúci deň ráno vykonaný PET/CT sken, na posúdenie distribúcie rádiofarmaka a brzdného žiarenia. Pacienti boli prepustení na 4. deň po výkone. Prípravná fáza aj samotná rádioembolizácia prebehla bez komplikácií. Pacienti boli pri prepustení laboratórne aj klinicky stabilizovaní, v dobrom stave. O 6 týždňov po výkone je plánované multifázické CT na posúdenie efektu terapie.

Výsledky: Ani u jedného z pacientov sme nezaznamenali komplikácie počas ani tesne po prípravnej fáze ani po samotnom TARE. Pacienti budú následne podrobne klinicky a laboratórne sledovaní. Kontrolné CT je plánované po 6 týždňoch od liečby. Následne o 3, 6 a 12 mesiacov.

Záver: Naše prvé skúsenosti s TARE ukazujú na pripravenosť našich pracovísk na zvládnutie tejto logisticky a medicínsky veľmi náročnej liečby.

Kľúčové slová: Yttrium-90, rádioembolizácia, metastázy neuroendokrinného tumoru, hepatocelulárny karcinóm

Použitá literatúra:

1. Johnson PJ., Why can't we cure primary liver cancer? Eur J Cancer 1995;31A:1562-4.
2. Ferda J, Duras P, Třeška V, et al., Transarteriální radioembolizace jaterních nádorů mikročásticemi s 90-yttriem – první zkušenosti. Ces Radiol 2014; 68(2): 85–96.
3. Bhargoo MS, Karnani DR, Hein PN, et al. Radioembolization with Yttrium-90 microspheres for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. Journal of Gastrointestinal Oncology. 2015;6(5):469-478.

ÚČINKY ANTIVÍRUSOVEJ LIEČBY HEPATITÍDY C NA FIBROGENÉZU

Viera Kupčová, Ladislav Turecký, Mária Szántová, Michaela Fedelešová

III. Interná klinika LFUK a UNB, Univerzitná nemocnica Bratislava, Ústav chémie, biochémie a klinickej biochémie LFUK, Bratislava

Uvod: Infekcia vírusom hepatitídy C predstavuje významný celosvetový problém. Hlavným patogenetickým mechanizmom progresie Chronickkej vírusovej hepatitídy C (CHC) do cirhózy je proces fibrogenézy. Na posúdenie stupňa pečenej fibrózy je možné použiť okrem invazívneho histologického vyšetrenia aj neinvazívne metódy: priame markery hepatálnej fibrogenézy (napr. kyselina hyaluronová), ako aj nepriame markery a skôrovacie testy hepatálnej fibrogenézy (napr. fibrotest, actitest, APRI index, fib-4 skóre), ako aj vyšetrenie tranzientnou elastografiou.

Cieľ práce: 1. porovnať výsledky histologických nálezov pacientov s chronickou hepatitídou C s priamymi a nepriamymi markermi hepatálnej fibrogenézy. 2. Zhodnotiť výsledky liečby pacientov s chronickou vírusovou hepatitídou C liečených rozdielnymi liečebnými režimami.

Súbor pacientov a metódy: Skupina I: pacienti liečení bezinterferónovým režimom: N = 21: rozdelení na 2 podskupiny: Ia: N = 8: proteázový inhibítor (PI) 2. generácie + NS5A nonštruktúrny inhibítor + NS5B nukleotidový inhibítor: paritaprevir/ritonavir + ombitasvir + dasabuvir (3D Combo). Podskupina Ib: N = 13: NS5A nukleotidový inhibítor + NS5B nukleotidový inhibítor: sofosbuvir + ledipasvir. Skupina II: pacienti liečení interferónovým režimom trojkombináciou antivirotik (3K) s použitím PI 1. a 2. gen. N = 46: rozdelení na 2 podskupiny: Podskupina IIa: N = 40: pac. liečení 3K s PI 1. gen. (pegylovaný interferón /PEG/ + ribavirín /R/ + PI 1. gen.): boceprevir/telaprevir. Podskupina IIb: N = 6: pac. liečení 3K s PI 2. gen. (PEG + R + PI 2. gen.): simeprevir. Skupina III: pacienti liečení interferónovým režimom dvojkombináciou s použitím PEG a R: N = 253

Stupeň fibrózy (tzv. staging) u časti pacientov s vykonanou biopsiou pečene bol kvantitatívne hodnotený na základe v súčasnosti používanej klasifikácie (na 4 stupne) - podľa stupňa závažnosti fibrózy a to stupnicou: 0-4: štádium 0 (bez fibrózy), 1. štádium fibrózy (ľahká fibróza), 2. štádium fibrózy (stredne ťažká fibróza), 3. štádium fibrózy (ťažká fibróza), 4. štádium fibrózy (cirhóza).

Hladinu kyseliny hyaluronovej (HA) sme vyšetrovali metódou ELISA v paralelných stanoveniach, pomocou komerčnej diagnostickej súpravy Chugai Seiyaku Co., „Hyaluronic acid test“, ktorý využíva viažucu molekulu, hyaluronic acid binding protein (HABP). Sérová HCV-RNA bola stanovovaná polymerázovou reťazovou reakciou (PCR). Vyšetrovali sme tiež hladinu α -2-makroglobulínu (AMG) metódou elektroimunodifúzie s použitím monošpecifického antiséra proti α -2-makroglobulínu.

Výsledky: U pacientov s CHC sme zistili zvýšenie hladiny HA, ako aj AMG. Hodnoty sérovej HA štatisticky významne korelovali s histologicky zisteným štádiom fibrózy (stagingom) podľa používanej

klasifikácie /1.- 4. štádium fibrózy/, ($r = 0,87$, $p \leq 0,001$). Najvyššie hladiny HA boli u pacientov s histologicky prítomnou cirhózou pečene (4. štádium fibrózy). U pacientov s CHC bez známkov fibrózy (skupina 0 bez fibrózy) bola hladina HA o niečo vyššia ako u kontrol, avšak tento rozdiel nebol štatisticky významný. V skupinách s prítomnou fibrózou - podľa jej štádia (F1-F4) /1.- 4. štádium/ - boli hladiny HA štatisticky významne vyššie, než v súbore zdravých jedincov. Rozdiely medzi skupinami (F1-F4) s rozdielnym stupňom fibrózy boli tiež štatisticky významné. Pri vyhodnotení výsledkov hladiny AMG sme zistili obdobné výsledky, ako pri HA. Hladina AMG v skupine pacientov s CHC bez fibrózy nebola významne odlišná od hodnoty v kontrolnom súbore. U pacientov s prítomnou fibrózou (F1-F4) sme zistili signifikantne vyššie hodnoty AMG, než u pacientov bez fibrózy. Rozdiely medzi skupinami (F1-F4) s rozdielnym stupňom fibrózy boli tiež štatisticky významné. Hodnoty AMG boli najvyššie v skupine pacientov so 4. štádiom fibrózy, s nálezom cirhózy v pečenej biopsii. Skupina bez trvalej virologickej odpovede (NR) u pacientov s interferónovou liečbou mala hodnoty HA podstatne vyššie, než skupina s trvalou virologickou odpoveďou (R). Na konci liečby sme v oboch skupinách - (R aj NR) zistili štatisticky významný pokles hladiny HA oproti hodnotám pred liečbou ($p \leq 0,05$). Hladiny HA a AMG vykazovali štatisticky významnú koreláciu $r = 0,43$, $p \leq 0,001$).

Z hľadiska výsledkov liečby v podskupine Ia (3D Combo): z 8 pac. všetci pac. dosiahli trvalú virologickú odpoveď (SVR) = 100 % úspešnosť liečby. 1 pac. predčasne ukončila liečbu pre stúpajúce hodnoty aminotransferáz, avšak taktiež dosiahla SVR. V podskupine Ib (sofosbuvir + ledipasvir): Z 13 pac. bolo hodnotených 12 pac. - z nich všetci dosiahli SVR = 100 % úspešnosť liečby; 1 pac. je zatiaľ HCV RNA negatívna bezprostredne po ukončení liečby. V podskupine IIa zo 40 pac. liečených 3K s použitím bocepreviru/telapreviru 25 pac. dosiahlo SVR = 62,5 %. V podskupine IIb zo 6 pac. liečených 3K s použitím simepreviru bola úspešnosť liečby 83,3 %. U 1 pac. došlo k relapsu ochorenia. U pacientov liečených interferónovým režimom dvojkombináciou s použitím interferónu a ribavirínu bola celková SVR 81 %, z toho pri genotype 1: SVR 69 %, pri genotype 3: SVR 30 %, pri genotype 2: SVR 1%.

Záver: Výsledky vyšetrenia priameho markera pečenej fibrogenézy - HA, ako aj výsledky vyšetrenia AMG - ktoré sú súčasťou viacerých nepriamych markerov a skôrovacích testov pečenej fibrogenézy vykázali významnú koreláciu s histologickým štádiom fibrózy pečene. Výsledky liečby bezinterferónovým režimom preukázali 100 % SVR pri použití 3D Combo, ako aj kombinácie sofosbuviru s ledipasvirom.

Práca bola riešená v rámci VEGA grantu 1/0808/15

VPLYV DLHODOBÉHO HYPOGONADIZMU NA PEČEŇ

Veronika Borbélyová

Ústav Molekulárnej Biomedicíny, Lekárska Fakulta, Univerzita Komenského, Sasinkova 4, 811 08 Bratislava, Slovensko

Spoluautori: Emese Domonkos, Lubomíra Tóthová, Oľga Uličná, Peter Celec

Detail:

Úvod: Starnutie u mužov je sprevádzané andropauzou. Klinické a experimentálne štúdie naznačujú asociáciu medzi hypogonadizmom a metabolickým syndrómom. Väčšina experimentálnych štúdií sleduje iba krátkodobý účinok nedostatku androgénov na metabolické parametre v období dospelosti.

Cieľ: Cieľom našej štúdie bolo sledovať vplyv dlhodobého nedostatku androgénov na pečenej funkcie a ďalšie parametre metabolického syndrómu u potkanov v starobe.

Metodika: Experiment sme uskutočnili na troch skupinách starnúcich potkanov (vek: 18 mesiacov): kontrolné samce, kontrolné samice a kastrované samce (kastrácia – pred pubertou, na 29 – 31. postnatálny deň).

Výsledky: Dlhodobý hypogonadizmus mal za následok vyššie hladiny pečenej enzýmov v plazme a triacylglycerolov v pečeni. Kastrácia u samcov neovplyvnila krvný tlak, glykémiu a plazmatickú koncentráciu kyseliny močovej. Pohlavné rozdiely sme pozorovali v plazmatickej koncentrácii testosterónu, cholesterolu a tiež v hmotnosti starých potkanov. V intervenčnej štúdii, podávanie letrozolu starým kontrolným zvieratám, ani suplementácia estradiolu starým kastrovaným samcom nemalo žiadny vplyv na nami sledované parametre metabolického syndrómu.

Záver: Naše výsledky naznačujú, že dlhodobý hypogonadizmus vedie k steatóze pečene u starých potkanov, avšak neovplyvňuje ďalšie parametre metabolického syndrómu. Sledované pohlavné rozdiely v markeroch metabolického syndrómu nie sú sprostredkované účinkom testosterónu. Ďalšie štúdie sú potrebné za účelom objasnenia asociácie medzi hypogonadizmom a metabolickým syndrómom.

VPLYV ENVIROMENTÁLNYCH FAKTOROV NA PRIEBEH PRIMÁRNEJ BILIÁRNEJ CIRHÓZY

Jarčuška P

1. interná klinika UNLP a UPJŠ LF Košice,

Spoluautori: Dražilová S.

Nemocnica Poprad a.s., Oddelenie vnútorného lekárstva s JIS metabolickou

Detail:

Primárna biliárna cirhóza (PBC), hlavná primárna cholestatická choroba pečene vyskytujúca sa v dospelosti, je autoimunitné ochorenie charakterizované silnou asociáciou so špecifickými autoprotilátkami. Jej patogenéza je neznáma, ale predpokladá sa interakcia genetických a enviromentálnych faktorov. Vyššia prevalencia v istých zemepisných šírkach – Severnej Amerike a Severnej Európe, sezónne rozdiely v diagnostike ochorenia naznačujú na význam enviromentálnych faktorov vo vývoji ochorenia.

V práci predkladáme výsledky epidemiologických štúdií venovaných tejto problematike. V patogenéze sa predpokladá, že enviromentálne faktory facilitujú molekulovú mimikru, vedú k strate imunitolerance ku PDC-E2, čo je hlavný autoantigén, ktorý má vzťah k produkcii antimitochondriálnych protilátok a aktivujú autoimunitu. Fajčenie – aktívne aj pasívne, recidivujúce infekcie močových ciest boli identifikované ako hlavné vonkajšie spúšťacie faktory ochorenia, vplyv xenobiotík ako farby na vlasy, laky na nechty a parfémy ostáva nejasný, podobne protektívny vplyv hormonálnej antikoncepcie. Avšak aj iné patogénne mechanizmy spadajúce do obrazu hygienickej teórie môžu byť zapojené a sú zatiaľ neobjasnené.

Pacienti s PBC majú zriedkavejšie hypertenziu a obezitu. Napriek rovnakému výskytu diabetu v oboch skupinách možno predpokladať, že PBC chráni pred výskytom metabolického syndrómu. Tieto dáta sú v súlade s nižším výskytom kardiovaskulárnych príhod u pacientov s PBC a hypercholesterolémiou.

Detailné poznanie genómu a rozsiahle zhodnotenie enviromentálnych faktorov založené na dotazníkoch nám umožnia odhaliť domnelú interakciu medzi génmi a enviromentálnymi faktormi, zlepšia naše chápanie základných patogenetických mechanizmov a posunú nás k hlavnému cieľu – hľadaniu nových liečebných možností ochorenia.

VAKcinÁCIA PRI TRANSPLANTÁCII PEČENE

**Zuzana Podmanická¹, Viera Rajčanová¹, Karol Kráľinský¹, Svetozár Dluholucký¹, Eliška Lovran-
tová², Lubomír Skladaný³, Svetlana Adamcová- Selčanová³**

1 II.DK SZU DFNSP Banská Bystrica

2 Infektologické odd. FNSP, FDR Banská Bystrica

3 HEGITO (Hepatologické, gastroenterologické, transplantačné oddelenie), II. IK, FNSP, FDR Banská Bystrica

Vakcinácia je jednou z možností ochrany imunokompromitovaných pacientov. Imunokompromitovaní sú pacienti s chronickou chorobou pečene, pri ktorej zlyhávajú mechanizmy inatívnej aj adaptívnej imunity v rámci CAIDS (s cirhózou asociovaným imunodeficientným stavom). Zároveň sú imunokompromitovaní pacienti po transplantácii pod vplyvom imunosupresívnej liečby.

Príjemcovia alotransplantátu sú náchylnejší na infekčné komplikácie, ktoré zvyšujú ich morbiditu a mortalitu. Mnohé z nich sú vakcináciou preventabilné.

Základnými princípmi vakcinácie je navodenie tvorby pamäťových B- aj T- lymfocytov po primárnom kontakte imunitného systému s predkladaným imunogénnym antigénom (proteínový, polysacharidový, rekombinantný, konjugovaný, atenuovaný, atď.) Prechodne sa v cirkulácii objavujú postvákcináčne protilátky.

Pamäťové bunky sa zatiaľ štandardne nevyužívajú k detekcii v periférnej krvi. Sú rozmiestnené v lymfatických uzlinách, kostnej dreni, tkanivách. V literatúre sa udáva ich prežívanie aj niekoľko desiatok rokov a to aj u pacientov po transplantácii a v súvislosti s imunosupresívnou liečbou. Po opakovanom kontakte s antigénom alebo infekciou dochádza k ich rýchlejšej a efektívnejšej aktivácii a produkcii protilátok, ktoré už mohli z cirkulácie vymiznúť.

Odporúčania a protokoly zahraničných transplantačných centier sa zatiaľ opierajú o detekciu postvákcináčnej odpovede stanovením koncentrácie postvákcináčnych protilátok. Tie sa dajú štandardne stanoviť len niektorým vybraným vakcínam. (v.s. možnosť akútnej neutralizácie a aktivácie imunitné-

ho systému pretrvávajúcimi – udržiavanými titrami protilátok). Na podporu efektívnejšej imunogenecity sa odporúčajú aplikácie zvýšenej antigénnej nálože (VHB), opakovania booster dávok a preferencie vakcinácie pred transplantáciou vo včasnom štádiu CLD (chronickej choroby pečene).

V TC Banská Bystrica sa s predtransplantačným očkovaním začalo v r.2008 v čase spustenia transplantačného programu ako súčasť predtransplantačného protokolu. U pacientov, ktorí nestihli, alebo neboli kompletne zaočkovaní pred transplantáciou je HBV infekcia častou komplikáciou s problematickým terapeutickým ovplyvnením. Na druhej strane aj u kompletne očkovaných pacientov s dostatočným titrom postvakcinačných protilátok môže dojsť k infekcii HBV, avšak s priaznivejším terapeutickým efektom.

HEPATÁLNA ENCEFALOPATIA: DIAGNOSTIKA

Ján Strachan, Ľubomír Skladaný, Jana Vnenčáková, Beáta Škvarková

HEGITO, II.Interná klinika SZU, FNŠP F.D.Roosevelta, Banská Bystrica

Kľúčové slová: Hepatálna encefalopatia, Test spájania čísel A (NCT A), STROOP^(R) test

Úvod: Hepatálna encefalopatia (HE) má vplyv na kvalitu života pacientov, na kvalitu života blízkyh, ekonomickú situáciu rodiny, morbiditu a aj mortalitu (Bajaj, 2012). Diagnostika skrytej (covert) hepatálnej encefalopatie však nie je jednoduchá. V súčasnosti sa využívajú viaceré psychometrické a neurofyziológické testy v diagnostike skrytej HE.

Cieľ: Určiť aplikabilitu Testu spájania čísel A (NCT A) a STROOP^(R) testu v diagnostike hepatálnej encefalopatie.

Metodika: Prospektívna observačná štúdia, obdobie náboru pacientov: 7/2014 – 2/2016. Vstupné kritéria: Cirhóza heparu. Vylučovacie kritéria: žiadne. Charakteristika súboru: Počet pacientov: 265, Muži: 147, Ženy: 118, Vek: 55,2 ± 10,8; Muži: 55,41 ± 10,5; Ženy: 54,9 ± 11,2. Pacienti podstúpili klinické vyšetrenie lekárom, NCT A, STROOP^(R) test, vyšetrenie sérovej hladiny amoniaku. Hepatálna encefalopatia bola hodnotená klinicky podľa West-Haven klasifikácie, referenčné hodnoty pre NCT A boli použité zo smerníc Českej hepatologickej spoločnosti, norma pre STROOP^(R) test (Stroop on- Stroop of) bola 11±7 s (Bajaj, 2014), fyziolog. hladina amoniaku dľa testovacieho laboratória bola od 11,5 – 38 umol/l.

Výsledky: Lekárom stanovená hepatálna encefalopatia bola stanovená v 32,4% prípadov, abnormálne hodnoty NCT A malo 86% pacientov, 53,95 % pacientov malo abnormálnu hodnotu STROOP^(R) testu, 80,7% pacientov (n = 254, 11 pacientov nemalo hladinu amoniaku vyšetrenú, najčastejšie pre poruchu laboratória, resp. nesprávny odber – zlá skúmavka) malo hladinu amoniaku nad referenčné hodnoty.

Diskusia: Medzi jednotlivými metódami stanovovania hepatálnej encefalopatie je značná diskrepancia. V r. 2014 bola na HEGITO stanovená HE lekárom v 9% na základe fyzikálneho vyšetrenia (Skladaný a kol., 2014). Proaktívna stratégia viedla v priebehu 2 rokov takmer k štvornásobne vyššiemu výskytu HE (32,4%) po úvodnom fyzikálnom vyšetrení. Aplikovanie noriem NCT A Českej hepatologickej spoločnosti viedlo k prekročeniu referenčného rozmedzia v 86% prípadov; kým sa prijíma takáto vysoká prevalencia HE, bude ešte potrebné zvážiť získanie regionálne-spezifických noriem NCT. Abnormálne hodnoty STROOP^(R) testu malo 53,95% pacientov, čo nekoreluje s počtom pacientov s abnormálnym NCT. Hladina amoniaku nad referenčné hodnoty bola u 80,7% pacientov. Samotná elevácia amoniaku neznamena HE.

Záver: V súčasnosti nemáme jednoznačný diagnostický nástroj na stanovenie HE. Diagnóza skrytej HE je v sústavnom vývoji. Je potrebné určenie noriem pre NCT A a STROOP^(R) test pre náš región.

VPLYV DIÉTY A REZISTENČNÉHO TRÉNINGU NA KARDIOMETABOLICKÉ PARAMETRE

A. Penesová¹, B. Bajer^{1,2}, M.Vlček¹, R. Imrich¹

1 Ústav klinického a translačného výskumu, Biomedicínske centrum, Slovenská akadémia vied, Bratislava

2 FMG Centrum Výživy a Tréningu, Bratislava

Ciele štúdie: Pri manažmente pacientov s obezitou je zmena životosprávy kľúčová, ktorej cieľom je znížiť KVS riziko, riziko NAFLD a zabrániť či aspoň oddialiť vznik diabetu 2. Typu (DM2). O tom svedčí množstvo štúdií napr. „Diabetes Prevention Program“ (DPP), kde dosiahnutá 5% redukcia hmotnosti u pacientov s IGT viedla k zníženiu vzniku DM2 až o 58%. Princípy tejto intervencie sa

zakladali na redukcii príjmu kalórií a zvýšení fyzickej aktivity. Cieľom našej štúdie je zanalyzovať účinok hypokalorickej diéty a intenzifikovanej fyzickej aktivity na kardiometabolické parametre.

Metódy štúdie: Práve prebiehajúca randomizovaná intervenčná klinická štúdia (NCT02325804) je zameraná na redukciiu množstva telesného tuku u jedincov bez vážnejších chronických ochorení. V diéte sa o 30% redukuje kalorický príjem a fyzická aktivita predstavuje 150 minút týždenne. Vyšetrované osoby na začiatku a po 8 týždňoch intervencie podstúpia meranie fyzickej zdatnosti, bazálneho metabolizmu, orálny glukózový tolerančný test na výpočet indexov inzulínovej senzitivity, z bazálneho odberu krvi sa stanovuje lipidogram, hepatálne parametre, inzulínovú senzitivitu, kyselinu močovú a pod. Cieľom štúdie je porovnať účinok intenzifikovanej intervencie na sledované parametre.

Výsledky štúdie: Zatiaľ intervenciu ukončilo 25 pacientov. Priemerná redukcia hmotnosti bola 6.8 ± 4.9 kg (rozsah: 0-15 kg; $p=0,0006$). Percento tuku v tele sa znížilo ($p \leq 0,0001$), tak isto ako množstvo tuku v kg ($p=0,03$) a obvody pásu a bokov ($p=0,02$, $p=0,01$, resp.). Množstvo svalovej hmoty a bazálny metabolizmus ostali stabilné. U väčšiny pacientov sa signifikantne znížil systolický tlak ($p=0,04$) a zvýšila inzulínová senzitivita. Nezaznamenali sme zmeny v lipidograme.

Záver: Predbežné výsledky potvrdzujú benefity zmien v životospráve - redukciiu hmotnosti na zlepšenie niektorých kardiometabolických rizikových parametrov ako aj parametrov inzulínovej senzitivity.

Podporené grantom FEXE11/2014 a VEGA 2/0161/16

Oprava ku abstraktom z MHD 2016

KOMPLIKOVANÝ PRIEBEH CHRONICKEJ HEPATITÍDY C PRI HEREDITÁRNEJ HEMOCHROMATÓZE.

Kupčová V., Fedelešová, M., Turecký L., Szántová, M.

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 interferénom a ribavirínom, následne pegylovaným interferénom 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 oboch ochoreniach - CHC aj HH, pre vysoké riziko vzniku HCC je nutný pravidelný skrining u týchto pacientov.

Práca bola riešená v rámci VEGA grantu 1/0808/15

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 antivirotík (DAA) I. a II. generácie.

Materiál a metódy: U pacientov liečených DAA I. generácie v trojkombinácii s interferénom a ribavirínom sme sledovali priebeh liečby, vyhodnotili sme odpoveď na liečbu na konci liečby aj 6

mesiacov od ukončenia liečby, výskyt nežiaducich účinkov liečby, jednotlivé závažné nežiaduce 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.

Práca bola riešená v rámci VEGA grantu 1/0808/15.

VÝZNAM ULTRASONOGRAFICKÉHO VYŠETRENIA PEČENE U PACIENTOV S METABOLICKÝM SYNDRÓMOM

Fedelešová M., Kupčová V., Szántová, M.

Pečeňovou manifestáciou metabolického syndrómu je nealkoholová tuková choroba pečene (NATCHP), ktorá je najčastejším hepatálnym ochorením dospeléj 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 modalitty u pacientov s klinickými prejavmi metabolického syndrómu.

Práca bola riešená v rámci VEGA grantu 1/0808/15

ENZÝMOVÁ AKTIVITA CERULOPLAZMÍNU V SÉRE U PACIENTOV S WILSONOVOU CHOROBOU

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

Ústav lekárskej chémie, biochémie a klinickej biochémie LFUK, Bratislava

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, antioxidantnú 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). Enzýmovú 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 imunoelktroforézy, 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 enzýmových aktivít ceruloplazmínu s hladinou apoceruloplazmínu ukázalo vysokosignifikantnú koreláciu (korelačný koeficient 0,96, resp. 0,94) ako v prípade polyfenoloxidázy tak aj v prípade ferroxidázy.

Závery: Rovnaká špecifická aktivita polyfenoloxidázy ako aj ferroxidázy v skupine pacientov s Wilsonovou chorobou a kontrolnom súbore ako aj korelácia medzi hladinou apoceruloplazmínu a enzýmovou 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.

VEGA grant 1/0808/15

CERULOPLAZMÍN A UKAZOVATELE OXIDAČNÉHO STRESU U PACIENTOV S WILSONOVOU CHOROBOU

Ščigulinský P., Fedelešová M., Bartová R., Kupčová V., Uhlíková E., Ďurfinová M., Turecký L.

Ústav lekárskej chémie, biochémie a klinickej biochémie LFUK, Bratislava

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.

VEGA grant 1/0808/15

EXPERIMENTÁLNE POŠKODENIE PEČENE SPOJENÉ SO STEATÓZOU A AKTIVITA CHOLÍNESTERÁZY V SÉRE

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

Ústav lekárskej chémie, biochémie a klinickej biochémie LFUK, Bratislava

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 hydrolyze viacerých xenobiotík. 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 ($P < 0,001$).

Závery: 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.

VEGA grant 1/0808/15

KOMENTÁR K EASL ODPORÚČANIAM NA LIEČBU HEPATITÍDY C

Pavol Kristian, Pracovná skupina SHS pre vírusové hepatitídy

V posledných rokoch došlo k významnému pokroku v liečbe chronickej hepatitídy C. Vývoj viacerých nových priamo účinkujúcich antivirov (DAAs) viedol k zmene stratégie liečby s prechodom na bezinterferónové režimy. Použitie kombinácie viacerých DAAs bez interferónu prinieslo nárast účinnosti liečby, jednoduchú aplikáciu, skrátenie liečby na 8 až 12 týždňov, dobrú toleranciu a bezpečnosť pre pacienta. Dosiahnutie trvalej virologickej odpovede je možné u 95-100% pacientov, vrátane pacientov s cirhózou pečene alebo tých, u ktorých bola liečba interferónom kontraindikovaná. Po prvý raz sa v tejto súvislosti začína hovoriť o možnosti úplnej eradikácie hepatitídy C.

Rýchly pokrok v tejto oblasti vedie v poslednom období aj k častým zmenám v odborných odporúčaníach na liečbu. V septembri 2016 boli uverejnené najnovšie európske odporúčania na liečbu chronickej hepatitídy C (tzv. EASL guidelines), ktoré uverejňujeme v našom časopise v slovenskom preklade. Tieto odporúčania podávajú súhrn najnovších poznatkov a optimálnych postupov pri manažmente chronickej hepatitídy C, ktoré za ideálnych okolností predstavujú to najlepšie, čo môžeme našim pacientom ponúknuť.

Uvedomujeme si samozrejme, že nie všetky európske krajiny a ani nie všetky pracoviská v týchto krajinách majú rovnaké možnosti a rovnaký prístup k diagnostickým a terapeutickým metódam uvedených v týchto odporúčaníach. Napriek tomu Slovensko patrí ku krajinám s ich pomerne dobrou dostupnosťou ako aj badateľným pokrokom v tejto oblasti. Preto je dôležité, aby sme čo najlepšie využili náš potenciál a v súlade s európskymi odporúčaniami sa čo najviac priblížili k optimálnej starostlivosti o pacientov s chronickou hepatitídou C. Veríme, že aj táto predkladaná slovenská verzia európskych odporúčaní bude prínosom v tejto našej spoločnej snahe.

LIEČBA INFEKCIE VÍRUSOM HEPATITÍDY C U PACIENTOV PO TRANSPLATÁCI PEČENE (LTx)

Adamcová-Selčanová S., Skladaný L., Bachová B., Tišliarová P.

II. Interná klinika SZU - HEGITO (Hepatologické, gastroenterologické a transplantačné oddelenie)
FNsP F.D.Roosvelta, Banská Bystrica

Úvod:

Chronická hepatitída C (CHC) je jednou z najčastejších príčin pokročilej chronickej choroby pečene (Advanced Chronic Liver Disease – ACLD) (1). Slovensko patrí medzi oblasti s prevalenciou okolo 1,5%, čo znamená desiatky tisíc infikovaných jedincov (2, 3, 4). CHC je niekde najčastejšou, na Slovensku jednou z častých indikácií na transplantáciu pečene (Liver Transplantation, LTx) (5, 6). Prežívanie pacientov po LTx pre CHC je horšie, ako pre iné indikácie. Liečené režimy založené na interferóne (IFN), viedli v tzv. dvojkombinácii (2K, s ribavirínom, RBV) k trvalej virologickej odpovedi (SVR) v 22-27% (7). V trojkombinácii (3K) s inhibítormi proteáz prvej generácie - boceprevirom (BOC) a telaprevirom (TVR) - viedli k SVR v 60%. Liečba 3K bola zaťažovaná častým výskytom závažných nežiaducich účinkov (Serious Adverse Events - SAE), ktoré mali za následky prerušenie liečby, zníženie kvality života, hospitalizácie, dodatočnú liečbu, výdavky, a v ojedinelých prípadoch aj úmrtia (8, 9, 10). Ďalším úskalím bola interakcia TVR a BOC s kalcineurínovými inhibítormi (CNI) – tacrolimom a cyklosporínom.

V roku 2014 došlo k doteraz najvýznamnejšej zmene - do praxe boli zavedené nové **bez-IFN režimy s priamo pôsobiacimi antivirotikami** (DAA – Direct Acting Antivirals) sofosbuvírom, ledipasvirom, dasabuvírom, paritaprevirom, ombitasvirom a ritonavírom (11, 12). V registračných štúdiách bola miera SVR po LTx > 90% pri 12-týždňovej liečbe, pri nízkom výskyte menej závažných SAE (13, 14, 15, 16). V niektorých režimoch je potrebné počítať s liekovými interakciami – najlepšie prostredníctvom verejne dostupnej internetovej stránky www.hep-druginteractions.gov. Výnimkou je sofosbuvir (SOF) (17). Napriek potrebe prispôbiť dávky imunosupresív neboli zaznamenané žiadne odvrhnutia štepu (16). Liečba DAA je na Slovensku dostupná od roku 2015.

Cieľ práce: Vyhodnotiť výsledky liečby pomocou DAA u pacientov s CHC po LTx.

Metodika: Retrospektívna analýza záznamov za sebou idúcich pacientov s HCV infekciou po LTx, ktorí boli liečení pomocou DAA v intervale medzi októbrom 2015 a júlom 2016.

Vstupné kritériá: LTx; infekcia HCV; liečba DAA v trvaní ≥ 1 týždeň. **Vylučovacie kritériá:** nedostatok údajov pre finálnu analýzu.

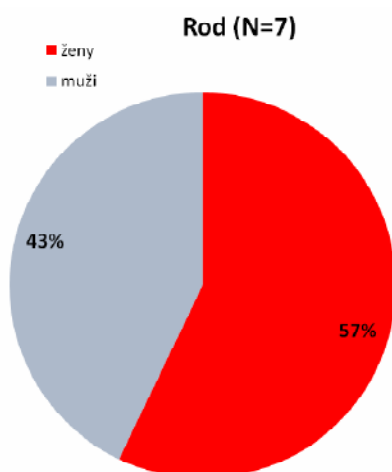
Sledované premenné: vek, rod, stupeň fibrózy (METAVIR), HCV – genotyp, typ DAA režimu: dasabuvir, paritaprevir, rinotansir, ombitasvir (3D Combo) vs. sofosbuvir/ledipasvir (SOF/LDV), virémia (v medzinárodných jednotkách [IU] HCV RNA / ml séra): pred liečbou, po týždni liečby, na konci liečby (ETR - End-of-Treatment Response) a 12 týždňov po ukončení liečby (SVR - Sustained Virological Response). Alanín aminotransferáza (ALT, ukat/L) pred liečbou, po týždni liečby, v momente SVR; kreatinín (KrS, umol/L) pred liečbou, v čase; bilirubinémia (Bi, umol/L): pred začiatkom liečby, po mesiaci liečby, v čase ETR a SVR; SAE.

Výsledky (Tab.1): V sledovanom intervale bolo v TC BB liečených 7 pacientov s rekurenciou HCV infekcie po LTx, z toho 4 ženy a 3 muži (Graf 1). Priemerný vek v kohorte bol 55 rokov (47-60). Všetci pacienti mali HCV Genotyp 1b. Traja pacienti podstúpili liečbu s 3D Combo, 4 SOF/LDV (Graf 2), v oboch skupinách s RBV. Výsledky pred začatím liečby: ALT - 1,68 ukat/L (0,32 – 4); Bi - 26 umol/L (14-47); KrS 91,8 umol/L (65-125); fibróza: F2 - 4 pacienti, F3 - 2 (v oboch prípadoch sa jednalo o tzv. fibrotizujúcu cholestatickú hepatitídu), F4 – 1 pacient (Graf 3). Virémia - 5 184 143 IU/ml (755 000 – 15 200 000); (Graf 4); (Tabuľka č. 1).

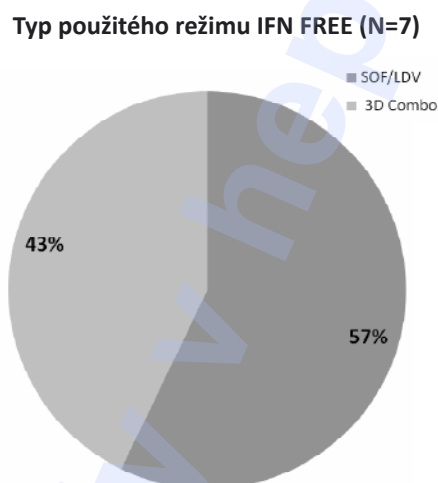
Výsledky po mesiaci liečby: Virémia - 1524 IU/ml (0-8500); ALT - 0,41 ukat/L (0,18-1,03); Výsledky v čase ETR: ALT – naďalej v norme; Bi - 12,95 umol/L (6,8-19,7); KrS - 83,3 umol/L (60-108); virémia: nula (negativita HCV RNA PCR). Výsledky v čase SVR: virémia – 0; ostatné naďalej v norme. Závažné formy SAE neboli v sledovanom intervale zaznamenané (Tabuľka č. 2, Graf 5, Graf 6, Graf 7, Graf 8).

Tab. 1: Vstupná charakteristika súboru.

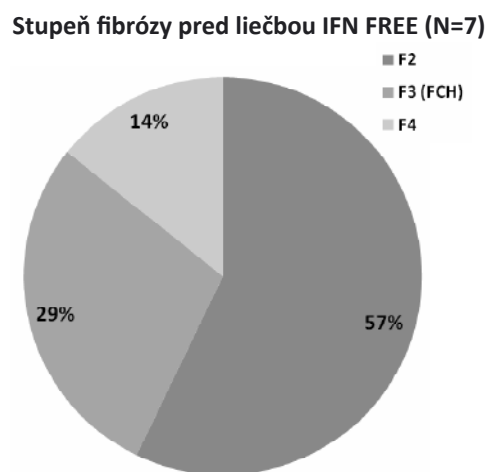
Počet pacientov (N):	7
Pohlavie (muži/ženy %)	43%/57%
Vek (roky)	55 (47-60)
HCV RNA PCR (pri vstupe) IU/ml	5 184 143 (755 000 - 15 200 000)
Stupeň fibrózy podľa METAVIR hodnotený metodikou ARFI (F0-F4)	F2 = 4 (57%)
	F3 = 2 (29%)
	F4 = 1 (14%)
Genotyp HCV	1b (100%)
Druh liečby IFN FREE (SOF/LDV vs 3D Combo)	57 %/ 43%
ALT (pri vstupe) ukat/l	1,68 (0,32 – 4)
sKr (pri vstupe) umol/l	91,8 (65 - 127)
Bilirubín (pri vstupe) umol/l	26 (14 – 47)



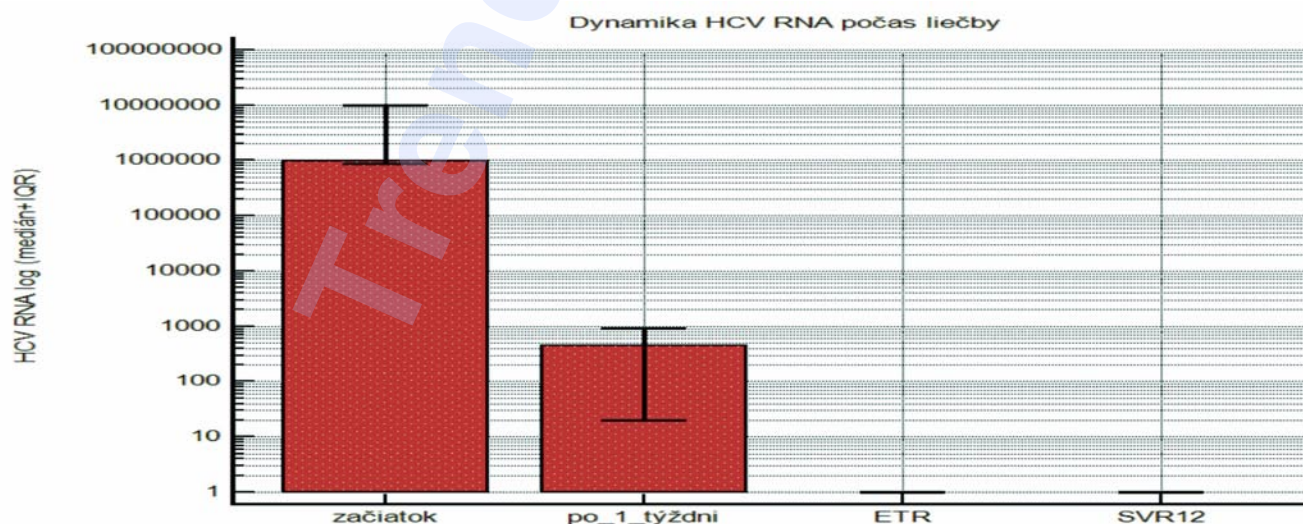
Graf 1



Graf 2



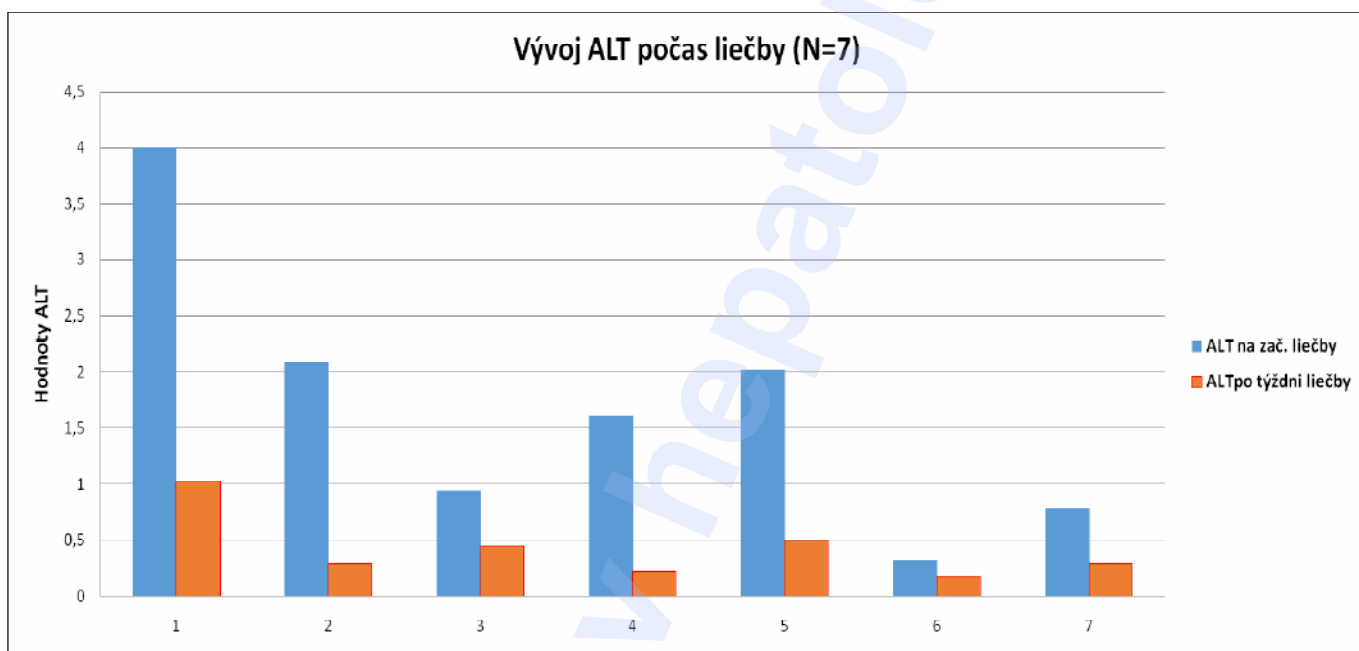
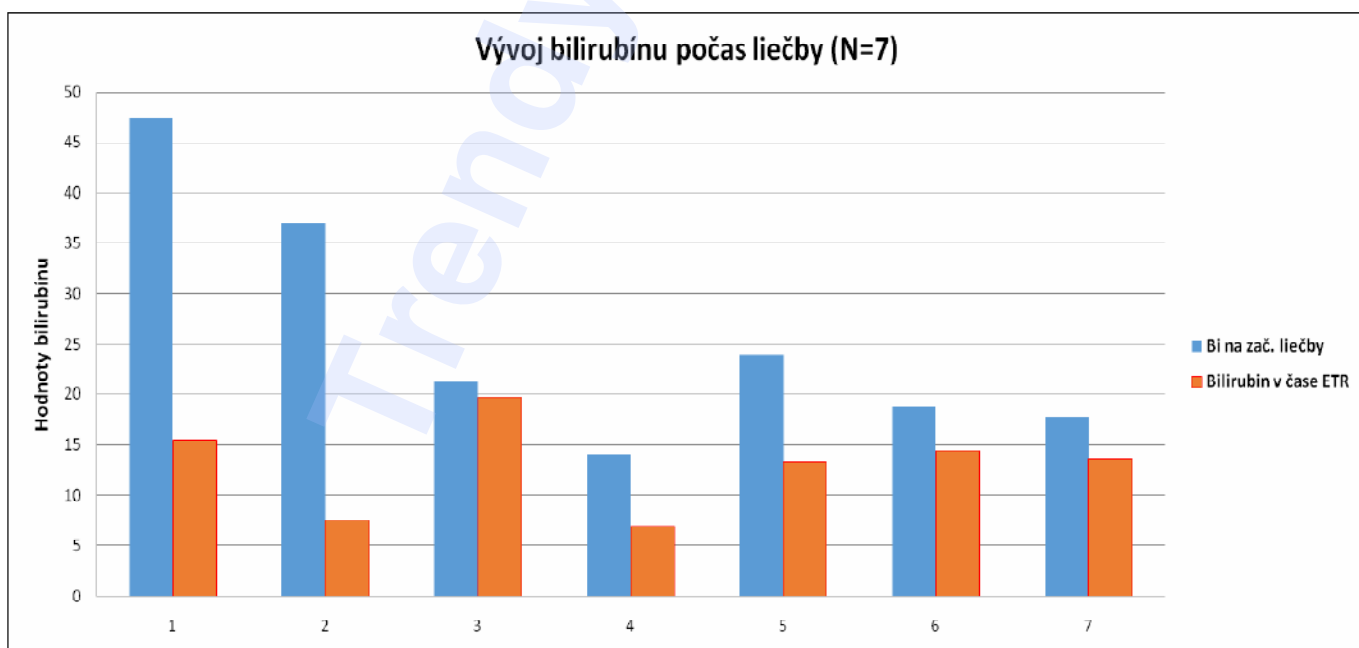
Graf 3

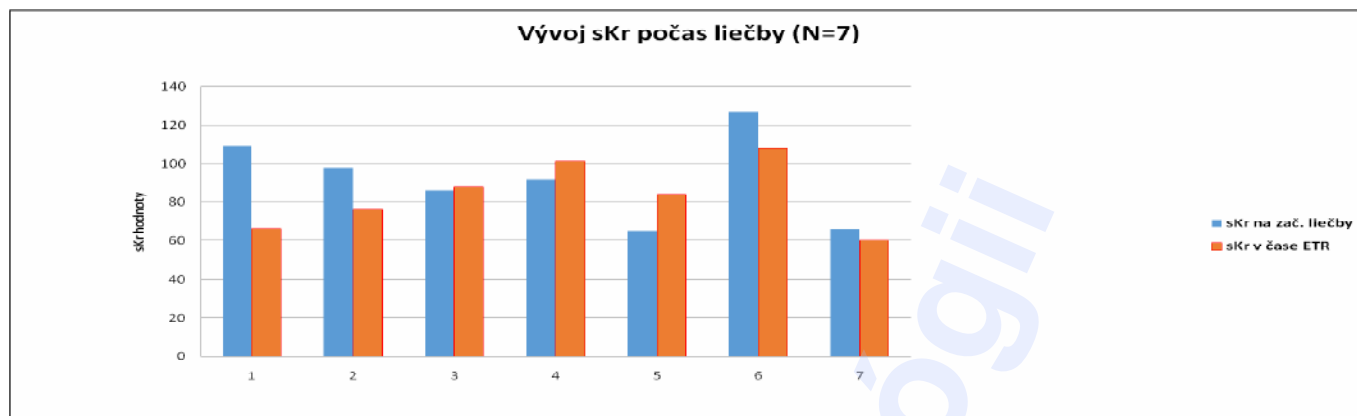


Graf 4

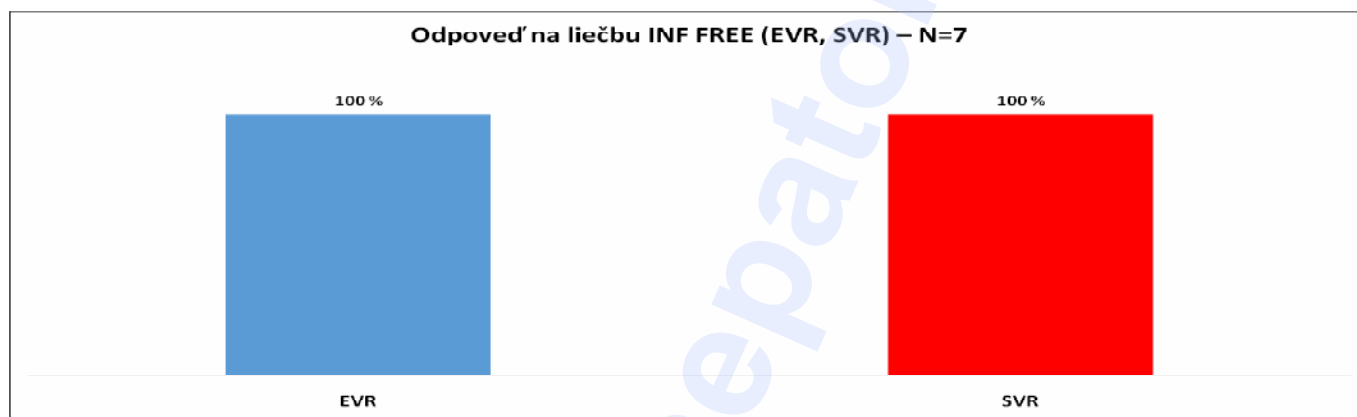
Tab. 2: Odpoveď na liečbu a vývoj lab. parametrov.

HCV RNA PCR po týždni liečby	1524 (0-8500)
ALT po týždni liečby	0,41 (0,18 – 1,03)
Bilirubín v čase ETR	12,95 (6,8 – 19,7)
sKr v čase ETR	83,29 (60-108)
Genotyp HCV	1b (100%)
Odpoveď na konci liečby (v minulosti ETR)	100%
Trvalá virologická odpoveď (SVR 12)	100%
Nežiaduce účinky	0%

**Graf 5****Graf 6**



Graf 7



Graf 8

Diskusia:

Pred rokom 2014 štúdie u pacientov s HCV infekciou pred LTx a po LTx poukazovali na to, že celková miera prežívania štepov, ako aj pacientov s HCV infekciou je nižšia v dôsledku univerzálnej reinfekcie a zrýchlenej progresie ochorenia; liečba založená na IFN mala suboptimálnu účinnosť, tolerabilitu a bezpečnosť (8,9,10).

Táto štúdia má nedostatky: obmedzený počet pacientov, neúplné výsledky o interakciách liekov s imunosupresívami, o ich hladinách a o SAE. Napriek tomu je možné porovnať výsledky s literatúrou. Porovnanie vstupných charakteristík s registračnými štúdiami neukázal žiadne podstatné rozdiely ani v demografických, ani v klinických premenných (15, 18, 19). Monotónne zastúpenie genotypu 1b je zjavným následkom malého počtu pacientov. Vysoká vstupná virémia je u pacientov po LTx typická, jej rýchle zníženie (tisíc násobné) už po mesiaci liečby je typické pre DAA; rovnako rýchlo došlo k normalizácii ALT a Bi, ktoré pretrvali do momentu SVR. Vzhľadom na niektoré správy o SOF a 3D Combo boli upokojujúce stabilné hladiny KrS a Bi; nepriamo to o.i. vyjadruje skutočnosť, že interakcie s imunosupresívnou liečbou sú v reálnej klinickej praxi zvládnuteľné (16, 19, 20). SVR je porovnateľná s dostupnými štúdiami (12,15,19). Najmä promptná odpoveď na liečbu aj v prípade obzvlášť agresívnej formy CHC – kedysi nazývanej fibrotizujúcej cholestatickej hepatitídy – je dokladom efektivity DAA. V tejto populácii, ktorá bola do éry DAA nazývaná ťažko liečiteľnými pacientami, nedošlo k žiadnym úmrtiam, alebo rejekciám štepu v súvislosti s liečbou; je predpoklad, že pacienti s hepatitídou C po LTx budú môcť byť z kohorty „ťažko liečiteľných“ vyňatí. Závažné formy SAE (a prerušenie liečby) neboli pozorované, čo koreluje s dostupnými štúdiami (16). Dá sa očakávať, že takto účinná a bezpečná liečba recidivujúcej HCV infekcie po LTx bude spojená so zlepšeným prežívaním pacientov (21, 22, 23).

Záver:

Liečba DAA oboma registrovanými režimmi u pacientov po LTx bola vysoko účinná a dobre tolerovaná; výsledky však korelujú s údajmi z väčších kohort.

Literatúra

1. de Franchis R: Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015; 63(3):743–52.
2. Dore GJ, Ward J, Thursz M. Hepatitis C disease burden and strategies to manage the burden. *J Viral Hepat.* 2014 May;21 Suppl 1:1-4.
3. Schréter I, Kristian P, Klement C, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in Slovakia. *Klin Mikrobiol Infekc Lek* 2007; 13: 54-58.
4. Kristian P, Schréter I, et al. EPID study, data on file. 2011.
5. Wasley A, Alter M.J. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. *Semin Liver Dis.* 2000;20(1):1–16.
6. Charlton M. Hepatitis C infection in liver transplantation. *Am J Transplant.* 2001;1(3):197–203.
7. Wang CS, Ko HH, Yoshida EM, Marra CA, Richardson K. Interferon-based combination anti-viral therapy for hepatitis C virus after liver transplantation: a review and quantitative analysis. *Am J Transplant.* 2006 Jul;6(7):1586-99.
8. Burton J.R., Jr., O'Leary J.G., Verna E.C., Saxena V., Dodge J.L., Stravitz R.T., Levitsky J., Trotter J.F., Everson G.T., Brown R.S., et al. A US multicenter study of hepatitis C treatment of liver transplant recipients with protease-inhibitor triple therapy. *J. Hepatol.* 2014;61:508–514.
9. Coilly A., Roche B., Dumortier J., Leroy V., Botta-Fridlund D., Radenne S., Pageaux G.P., Si-Ahmed S.N., Guillaud O., Antonini T.M., et al. Safety and efficacy of protease inhibitors to treat hepatitis C after liver transplantation: A multicenter experience. *J. Hepatol.* 2014;60:78–86.
10. Forns X., Samuel D., Mutimer D., Fagiouli M., Navasa M. P1185 Interim SVR 12 results from the Telaprevir phase 3B REPLACE study in treatment-naïve stable liver transplant patients with genotype 1 HCV infection. *J. Hepatol.* 2014;60 (Suppl. 1)
11. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med.* 2014;370:1879–88.
12. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014;370:1594-1603.
13. Forns X., Charlton M., Denning J., McHutchison J.G., Symonds W.T., Brainard D., Brandt-Sarif T., Chang P., Kivett V., Castells L., et al. Sofosbuvir compassionate use program for patients with severe recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology.* 2015;61:1485–1494.
14. Charlton M., Everson G.T., Flamm S.L., Kumar P., Landis C., Brown R.S., Jr., Fried M.W., Terrault N.A., O'Leary J.G., Vargas H.E., et al. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients with Advanced Liver Disease. *Gastroenterology.* 2015;149:649–659.
15. Manns M., Forns X., Samuel D., Denning J., Arterburn S., Brandt-Sarif T., Dvory-Sobol H., Pang P.S., McHutchison J.G., Gane E., et al. Ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin is safe and efficacious in decompensated and post liver transplantation patients with HCV infection: Preliminary results of the prospective solar 2 trial. *J. Hepatol.* 2015;62: S187–S188.
16. Kwo P.Y., Mantry P.S., Coakley E., Te H.S., Vargas H.E., Brown R., Jr., Gordon F., Levitsky J., Terrault N.A., Burton J.R., et al. An interferon-free antiviral regimen for HCV after liver transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2014;371:2375–2382.
17. University of Liverpool. Hep-Druginteractions [online] 2015. [(accessed on 1 June 2015)]. Available online: www.hep-druginteractions.org.
18. Lens S, Gambato M, Londono MC, Forns X. Interferon-free regimens in the liver-transplant setting. *Semin Liver Dis* 2014;34:58-71
19. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med* 2014;370:1983-1992
20. Kowdley KV, Lawitz E, Poordad F, et al. Phase 2b trial of interferon-free therapy for hepatitis C virus genotype 1. *N Engl J Med* 2014;370:222-232
21. Carrion JA, Navasa M, Garcia-Retortillo M, et al. Efficacy of antiviral therapy on hepatitis C recurrence after liver transplantation: a randomized controlled study. *Gastroenterology* 2007;132:1746-1756
22. Berenguer M, Palau A, Aguilera V, Rayon JM, Juan FS, Prieto M. Clinical benefits of antiviral therapy in patients with recurrent hepatitis C following liver transplantation. *Am J Transplant* 2008;8:679-687.
23. Gane EJ, Agarwal K. Directly acting antivirals (DAAs) for the treatment of chronic hepatitis C virus infection in liver transplant patients: “a flood of opportunity.” *Am J Transplant* 2014;14:994-1002

KURZ SONOGRAFIE PEČENE V PIEŠŤANOCH

Tomáš Koller

Pod surveillance hepatocelulárneho karcinómu sa rozumie pravidelné vykonávanie sonografického vyšetrenia pečene pacientom s cirhózou. Riziko hepatocelulárneho karcinómu u pacientov s cirhózou sa pohybuje na úrovni 3-4% ročne. Najviac ohrozenými skupinami sú pacienti s vírusovými hepatitídami, s alkoholovou cirhózou pečene a s hemochromatózou. Skúsenosti z centier, kde sa hepatocelulárny karcinóm lieči ukazujú, že len asi jedna pätina prípadov diagnostikovej primárnej rakoviny pečene sa zistí vo včasnom štádiu, teda pomocou surveillance. Ostatných približne 80% sa zistí už vo veľmi pokročilých štádiách, kedy prognózu choroby už nie je možné liečbou ovplyvniť. Navyiac, v posledných rokoch sa ukazuje, že aj pacienti s tukovou chorobou pečene môžu byť ohrození. Niektoré štúdie vrátane dát z Nitrianskeho kraja potvrdili, že v prípadoch tukovej choroby pečene sa karcinóm pečene môže objaviť ešte pred vznikom cirhózy. Spomenuté fakty teda poukazujú na nedostatočné kapacity kvalitne a na celom území Slovenska vykonávať skrínigové sonografické vyšetrenia pečene.

Výbor hepatologickej spoločnosti spolu s pracovnou skupinou pre diagnostiku sa preto usiluje o zlepšenie tejto nepriaznivej situácie. Prvou lastovičkou v tomto procese zlepšovania bol kurz sonografie konaný v Piešťanoch 31.3. až 1.4.2017. Vedením kurzu bol poverený dlhoročný predseda Slovenskej spoločnosti pre ultrazvuk v medicíne (SSUM) a dlhoročný neúnavný obhajca sonografie v medicíne Dr. Jozef Beňačka. Doktor Beňačka so spolupracovníkmi pripravil v príjemnom prostredí penziónu Diana v Piešťanoch intenzívny kurz zameraný na vyšetrenie pečene určený najmä pre sonografujúcich lekárov.

Kurzu sa zúčastnilo 16 lekárov prakticky zo všetkých krajov Slovenska. Úvod kurzu obsahoval teoretické prednášky zamerané na správne nastavenie ultrazvukového prístroja, na správne využitie Dopplerovských modalít zobrazenia toku, harmonického zobrazenia ako aj využitia kontrastných látok. V ďalšej časti kurzu boli prednášky zamerané na diferenciálnu diagnostiku fokálnych lézií pečene, ktorú je možné realizovať priamo počas samotného vyšetrenia využitím všetkých možností, ktoré ultrazvukové prístroje ponúkajú – taktiež farebné zobrazenie, Dopplerovské zobrazenie rýchlosti toku

a dynamické zobrazenie pomocou intravenózne podaného kontrastu. Najprínosnejšou časťou kurzu boli ukážky na konkrétnych pacientoch s patologickými léziami v pečeni. Vedúci kurzu najprv pacientov vyšetril sám a neskôr mohli pacientov vyšetrovať všetci účastníci kurzu na štyroch ultrazvukových prístrojoch, ktoré boli počas kurzu dostupné. Každý účastník sa tak mohol zdokonaľiť v technikách, ktoré doposiaľ v praxi nepoužíval. Navyiac, dialo sa tak pod dohľadom skúseného vedúceho kurzu, ktorý zároveň vysvetľoval technické možnosti a nastavenia zobrazení. V druhej polovici kurzu boli opäť teoretické prednášky o podstate kontrastného zobrazenia, o možnostiach diagnostiky portálnej hypertenzie a o možnostiach diagnostických a terapeutických výkonov pod USG kontrolou, ako sú biopsie, punkcie a drenáže. Prednášky opäť nasledovala praktická časť s možnosťou ultrazvukového vyšetrenia figurantov alebo pacientov samotnými účastníkmi kurzu. Na záver kurzu každý účastník vyplnil test, ktorý bol následne vedúcim kurzu vyhodnotený s možnosťou prediskutovania všetkých otázok. Každý účastník kurzu dostal certifikát o absolvovaní kurzu vydaný SSUM.

Kurz sonografie v Piešťanoch teda splnil očakávania. Sonografia patrí do rúk klinických lekárov, či už hepatológov, gastroenterológov alebo ďalších špecialistov. Ako účastník tohto kurzu sonografie verím, že tak ako u mňa, tak aj u ostatných účastníkov, sa úroveň vykonávaných sonografických vyšetrení pečene u našich pacientov zlepší.

Kurz bol podporený grantom od spoločnosti PRO.MED CS Praha a.s., za čo im úprimne ďakujeme.



NOVINKY Z EASL 2017: NEALKOHOLOVÁ TUKOVÁ CHOROBA PEČENE

Marek Rác

Interná klinika, Fakultná nemocnica, Nitra, Slovensko

Nealkoholová tuková choroba pečene sa stala jednou z hlavných tém aktuálneho ILC 2017 v Amsterdame. Dôvodom je bremeno vyplývajúce z alarmujúcich epidemiologických údajov. NAFLD je najčastejším ochorením pečene v Európe. Postupne sa prepracováva na popredné miesta v rebríčku príčin cirhózy pečene, indikácií k transplantácii a taktiež sa významne podieľa na stúpajúcej incidencii hepatocelulárneho karcinómu. Predpokladá sa, že počet pacientov s nealkoholovou chorobou pečene v pokročilých štádiách bude v nasledujúcich rokoch pribúdať. Čoraz častejšie sa budeme stretávať s komplikáciami tejto choroby. Nebude sa však jednať len o komplikácie hepatálne vyplývajúce z cirhózy pečene, dominantne sa bude prejavovať zvýšením mortality na kardiiovaskulárne a nádorové ochorenia. Doposiaľ sme NAFLD diagnostikovali „negatívne“ vylúčením ostatných ochorení pečene. Dnes sa však často stretávame s pacientami, ktorí majú iné ochorenie pečene, napríklad alkoholovú, vírusovú či inú hepatitídu, avšak je zrejmé, že súčasne sa vyskytujúca a koincidujúca NAFLD bude mať enormý vplyv na prognózu pacienta. Dozrel čas na prehodnotenie diagnostických „pozitívnych“ kritérií. NAFLD je ochorenie s vysokou prevalenciou, často asymptomatické, indolentné. Výzvou zostáva identifikácia a diagnostika populácie v riziku rozvoja komplikácií. Vyhľadávaniu pacientov s progresívnou formou NASH, v štádiu významnej fibrózy, ktorá sa spája s významným zvýšením celkovej mortality, mortality z hepatálnych príčin a zvýšenou potrebou transplantácie. Metódam identifikácie takýchto pacientov boli venované príspevky hodnotiace neinvazívne markery fibrózy, elastografické metodiky a eventuálne ich kombináciu. Zmena životného štýlu a redukcia telesnej hmotnosti sú nevyhnutným základom a liečbou prvej línie. Samostatnou kapitolou boli príspevky týkajúce sa prínosu metabolickej chirurgie, bariatrickej v liečbe metabolického syndrómu a NAFLD. Najviac príspevkov s témou NAFLD bolo venovaných farmakologickej liečbe. Aktuálne nemáme schválenú dostupnú žiadnu medikamentóznú intervenciu v tejto indikácii. Aktuálne prebieha a je registrovaných cca. 140 klinických skúšaní s cieľom dosiahnuť histologickú rezolúciu steatohepatitídy a regresiu fibrózy. Ideálnym kandidátom liečby NAFLD, hlavne jej agresívneho fenotypu NASH, sú molekuly, ktoré budú korigovať inzulínovú rezistenciu, navodia redukciu steatózy pečene, nekroinflamácie a budú mať antifibrotický efekt. Potenciálnym cieľom terapie sa preto stala inzulínová rezistencia, lipotoxicita, metabolizmus žlčových kyselín, bunková smrť a následná zápalová odpoveď, fibrogenéza. V krátkosti z mnohých molekúl spomeniem obeticholovú kyselinu (FXR agonista), elafibranor (PPAR alfa a delta agonista), selensertib (MAP 5 kinázový inhibítor), simtuzumab (LOXL 2 inhibítor), emricasan (inhibítor kaspáz), cenicriviroc (CCR2 a CCR5 antagonista), aramchol. Veľké nádeje sú vkladane do agonistov FGF 19 a 21 (fibroblast growth factor). Potrebná však bude zrejme kombinačná liečba s použitím komplexného prístupu, zahŕňajúca diétu, cvičenie a kombináciu viacerých farmák so zasiahnutím viacerých cieľov. Podobne ako sme zvyknutí liečiť kombináciou farmák diabetes mellitus alebo artériovú hypertenziu. Individualizovaná a personalizovaná liečba vychádzajúca z aktivity a štádia choroby sa môže stať čoskoro reálnou.

SPRÁVA Z KONFERENCIE: POKROČILÁ CHRONICKÁ CHOROBA PEČENE (ACLD) NA ILC 2017

E. Skladaný

HEGITO II. Internej kliniky SZU, FNŠP F.D.Roosevelta, Banská Bystrica

Na Medzinárodnom pečňovom kongrese (International Liver Congress^(R) - ILC^(R)) – výročnom podujatí Európskej spoločnosti pre štúdium pečene (EASL) - sa už o cirhóze pečene referovalo zväčša ako o chronickej pokročilej chorobe pečene (Advanced Chronic Liver Disease, ACLD). Ukázalo sa, že sa tento návrh VI. konferencie o portálnej hypertenzii v Baven¹ vžil. Okrem priamo tematicky zameraných blokov bola ACLD adresovaná aj v mnohých súvislostiach, ktoré nie sú predmetom tohto referátu.

1) ACLF – Akútne zlyhanie pečene v teréne jej chronickej choroby. Syndróm, zavedený do klinickej praxe po zverejnení štúdie CANONIC v roku 2013, je zvláštnou formou zlyhania pečene, ktorá sa odlišuje aj od akútneho, aj od chronického zlyhania a vyznačuje sa vysokou 28 – dňovou úmrtnosťou. Bola mu venovaná celá jedna sekcia, zastrešená konzorciom CLIF, do ktorého patrí aj Slovensko.

1a) Márnosť liečby ACLF. Nezriedka sa stretáva s pacientmi s ACLF o ktorých panuje presvedčenie, že ich prognóza je infaustná, no z rôznych dôvodov nie je možné zastaviť nákladnú liečbu. Tzv. futility rules sú nenaplnenou potrebou aktuálnej hepatológie. Záverom ILC 2017 je, že v súčasnosti neexistujú premenné a na nich založené odporúčania, na základe ktorých by bolo možné vyhlásiť liečbu za úpornú a márnú (futile) a zastaviť ju. Že je vždy potrebné rozhodnutie multidisciplinárneho tímu (Gustod). Jedná sa však o intenzívne skúmanú oblasť a nádej na definovanie zbytočnej snahy dávajú niektoré zistenia: **i)** pacienti s ACLF s počtom bodov v CLIF kalkulatore > 64 mali 100% úmrtnosť; **ii)** pacienti s mechanickou ventiláciou, vazopresorickou podporou a RRT 100%, 100% a 77% času na JIS nedosiahli požadovanú pravdepodobnosť ročného prežitia na indikáciu transplantácie (gustod, ILC2017; Umgeiter, Transpl Proc).

1b) DMACT a ACLF. Za úplnú novinku na poli ACLF sa dá považovať vyhlásenie pátrania po chorobe-modifikujúcich liekoch po vzore DMARD v reumatológii (P. Caraceni).

Autor vychádzal z toho, že doterajšie liečebné prístupy k ACLD a obzvlášť k ACLF sú zamerané na prevenciu ich vzniku a liečbu ich komplikácií. Ako nenaplnené ciele boli označené nové liečebné stratégie - ktoré mieria na potenciálne terapeutické ciele, odhalené základným výskumom patogenézy ACLF: dostali pracovný názov DMACT – Disease Modifying Anti-Cirrhosis Therapy) (Bernardi, J Hepatol 2015). Nová paradigma o patofyziológii ACLF: 1. ACLD je podkladom pre hlavne translokáciou navodený, chronický, nízko-úrovňový zápal (low-grade inflammation); 2. precipitačný moment (akútna alkoholová hepatitída, bakteriálna infekcia, vzplanutie hepatitídy B, liekové poškodenie, náhle zvýšenie translokácie a i) spôsobí superpozíciu akútneho zápalu; 3.a.) akútny zápal v teréne chronického zápalu vedie k akútne zhoršeniu systémovej hemodynamiky za súčasne prebiehajúceho 3.b.) akútneho poškodenia orgánov oxidačným stresom, zápalom, poškodením mikrovaskulatury; tieto deje napokon vedú k 4. zlyhaniu orgánov a ACLF. Najdôležitejšou novinkou je zmena stanoviska „buď hemodynamika (3a), alebo zápal (3b)“: Ešte nedávno boli na najväčšom hepatologickom podujatí sveta v programe za sebou uvedené dve prednášky s názvami „Za všetko môže zápal“ a „Za všetko môže hemodynamika“. Toto alternatívne stanovisko sa vna ILC 2017 zmenilo na asociatívne „aj – aj“. Ako terapeutické ciele a kandidátov na DMACT boli označené: **i)** mikrobiota, translokácia a antibiotiká, ktoré ich môžu ovplyvniť: Norfloxacin (Fernandez, 2012; Moreau, ILC 2017), Rifaximin (Kalambokis, 2012; Bajaj, 2016; Kimer, 2017); **ii)** Statíny s pleiotropnými účinkami (Liao, 2005; Abraldes, 2016); **iii)** kombinácia rifaximínu so simvastatínom (IDIBAPS); **iv)** albumín ako liek s pleiotropnými účinkami, nie iba ako volumexpander (Solá, ILC 2017; štúdia ANSWER).

2) Infekcie pri ACLD sú jednou z najčastejších komplikácií a aj z najčastejších precipitačných momentov ACLF. V prvýkrát prezentovanej, ešte nepublikovanej multicentrickej štúdii Global s vyše 1300 pacientami s ACLD sa zistilo polovičné zastúpenie infekcií z komunity a štvrtinové z ústavov a nemocníc; 60% Gram-ne-

gatívnych a veľmi málo fungálnych; 34% mnohorezistentných (MDR - najviac ESBL Enerobacteriaceae, pri nozokomiálnych dvojnásobne v porovnaní s komunitnými [24% vs 46%]) a 8% extrémne rezistentných (XDR). Rizikovými faktormi pre MDR boli užívanie ATB v ostatných 3 mesiacoch, invazívne výkony a kontakt so zdravotnou starostlivosťou (Piano, ILC 2017). Jednými z mimoriadne dôležitých záverov tejto štúdie boli bezpečnosť de-eskalácie ATB a použitia betablokátorov pri infekciách, aj ACLF. Práve na publikáciu ponúknutá štúdia Fernandéza o infekciách pri akútnej dekompenzácii ACLD a ACLF, s vyše 600 pacientami, ukázala zvýšenú pravdepodobnosť rozvoja infekcie pri ACLF v porovnaní s AD, a ďalej stúpajúcu incidenciu podľa stupňa ACLF a mortalitu, ktorú zvyšovali infekcie a stupeň ACLF.

Na postrgraduálnom kurze sa prvýkrát napísalo, že sa v prevencii SBP odporúča skúmať možnosť dlhodobej antibiotickej liečby s jej cyklickými zmenami, podčiarkla sa úloha albumínu a tvrdý prvý úder empirickou ATB liečbou – najlepšie karbapenemom (P. Ginés)

3) To, že **ACLD (cirhóza) je novovytvorená hemokoagulačná rovnováha** bez ohľadu na INR a iné konvenčné testy imitujúce koagulopatiu, už snáď až tak neprekvapí. Tiež krehkosť tejto rovnováhy s rovnako veľkým sklonom k trombóze aj krvácaniu po precipitačnom momente sú čoraz lepšie známe. Ako ukázali prezentácie na ILC, ďalej sa skúma úloha antikoagulačnej liečby v prevencii a liečbe trombózy portálnej žily (PVT), ktorá v prvej štúdii Villovej a spol. znížila okrem incidencie PVT aj dekompenzácie a úmrtia; tento významný priaznivý trend pretrval aj po 192 týždňoch, no neskôr sa ochrana pred úmrtím v pôvodne aktívnom ramene stratila (Turco, nepublikované). Incidencia PVT závisí od štádia ACLD: Child A-B = 4,6%, C = 17%. Dôležité je, že liečba nízkomolekulovým heparínom nezvyšuje riziko krvácania pri profylaktickej ligácii pažerákových varixov (Cerrini, 2016). Kým sa dokončia prospektívne štúdie o profylaxii progresie a dekompenzácie ACLD v štádiu Child-Pugh B7-C10 CHILDBENOX (enoxaparín) a CIRROXABAN (rivaroxaban), je možné oprieť sa pri zvažovaní indikácie preventívnej antikoagulačnej liečby o publikáciu Sarina z Gastro 2017: je to história PVT a dekompenzovaná ACLD (oveľa menej protrombotické milieu), podľa niektorých iných autorov aj abdominálne zákroky, rýchlosť toku vo v. portae < 15 cm/s, znaky chronického zápalu (podľa trvalo vyššieho CRP) (Turco, nepublikované;

Zocco, 2009). Kombinácia MELD>14 a vyššieho CRP sa ukázalo ako mimoriadne silný prediktor novej trombózy, podobne ako predĺžený protrombínový čas (Turco, 2017; Nery, 2015). Napriek tomu, že stále nie je možné vydať jasné odporúčania je zjavné, že pacienti s ACLD by nemali byť ukrátení o antikoagulačnú liečbu v žiadnej z jej indikácií (napr. prevencia hlbokkej žilovej trombózy), a to na základe žiadnych výsledkov štandardných hemokoagulačných vyšetrení.

4) **Skríningová endoskopia** na zistenie varixov u pacientov s cirhózou nemusí byť urobená, ak pacient nemá rizikové faktory významnej portálnej hypertenzie – trombocytopénii a splenomegáliu, navrhujú francúzski autori a odporúčajú ďalšie podobné štúdie.

5) **Rezistentný ascites**. TIPS má byť z indikácie rezistentný ascites kontraindikovaný u pacientov so skrytou hepatálnou encefalopatiou, ktorá sa zistí testom spájania čísel, stroop testom, alebo údajom od príbuzného (P. Ginés, PGC). Nie všetky autority sú zástancami alfa-pumpy v liečbe rezistentného ascitu a niektorí sa pre obavu z komplikácie od tejto metodiky vyslovne odkláňajú. Betablokátory sú bezpečné, ak sa použijú dávky, neohrozujúce MAP. Terlipresín v kontinuálnej infúzii pri HRS má rovnaký efekt a menej nežiaducich účinkov, ako v bolusoch.

NOVINKY Z EASL 2017: HEPATÁLNA ENCEFALOPATIA

Ján Strachan

V dňoch 19. – 23. apríla 2017 sa v multikulturálnom Amsterdame v Holandsku konal Medzinárodný hepatologický kongres (The International liver congress 2017- EASL). Podujatia sa zúčastnilo približne desaťtisíc účastníkov. Boli prezentované nové odporúčania (guidelines) pre manažment hepatitídy B, endoskopie u pacientov s primárnou sklerotizujúcou cholangitídou, manažment a liečbu primárnej bilárnej cholangitídy a odporúčania pre manažment akútneho zlyhania pečene (acute liver failure). Okrem nosných tém bolo prezentovaných niekoľko prác a posterov ohľadom hepatálnej encefalopatie. Prvý deň kongresu v sympóziu o hepatálnej encefalopatii (HE) prof. Krag poukázal na dôsledky hepatálnej encefalopatie, teda na zvýšenú mortalitu pacientov s HE a zhoršenú kvalitu života. Následne bola prezentovaná práca o znížení rehospitalizácií pacientov s HE pomocou využitia mobilnej aplikácie (Patient Buddy App), ktorá je zameraná na dennú komunikáciu medzi pacientom a opatrovateľom (caregiver) (Bajaj). Na seminári o HE boli prezentované už známe guidelines z roku 2014. Otázka diagnostiky skrytej (covert) HE zostala v podstate nezodpovedaná, najčastejšie sa používajú MMSE test, PHES (Psychometric Hepatic Encephalopathy Score) test, EEG a Critical Flicker Frequency test, zlatý štandard diagnostiky skrytej HE nie je známy (Montagnese). Pravdepodobne najväčší rozruch v oblasti terapie HE spôsobila prezentácia Dr. Bajaja, ktorý predstavil výsledky štúdie zameranej na fekálnu transplantáciu (FT) u pacientov s cirhózou pečene a HE. Cieľom štúdie bolo stanovenie bezpečnosti FT, randomizovaných bolo 20 pacientov - mužov s cirhózou pečene a rekurentnou HE. 10 pacientov dostávalo laktulózu a rifaximin, 10 pacientov dostalo FT. Pacienti boli sledovaní 5., 6., 12., 35. a 150. deň. Výsledkom bolo zistenie, že FT sa javí ako bezpečná metóda, redukuje počet hospitalizácií, zlepšuje kognitívne funkcie a obnovuje antibiotikami-asociovanú črevnú dysmikrobiu u pacientov s rekurentnou HE. V posterovej sekcii Nardelli poukázal na riziko vzniku HE po TIPS u sarkopenických pacientov. Potvrdil významný rozdiel vo výskyte post-TIPS hepatálnej encefalopatie u sarkopenických pacientov v porovnaní s pacientami, ktorí pred zrealizovaním TIPS sarkopenickí neboli. Sarkopénia by sa preto mala zohľadňovať pri indikácii TIPS. Na zváženie je zlepšenie nutričného statusu pacienta pred zrealizovaním TIPS, za účelom zníženia rizika rozvoja HE.



Diagnostika nealkoholovej tukovej choroby pečene



SLOVAK SOCIETY OF
HEPATOLOGY | SHS | SLOVENSKÁ
HEPATOLOGICKÁ
SPOLOČNOSŤ

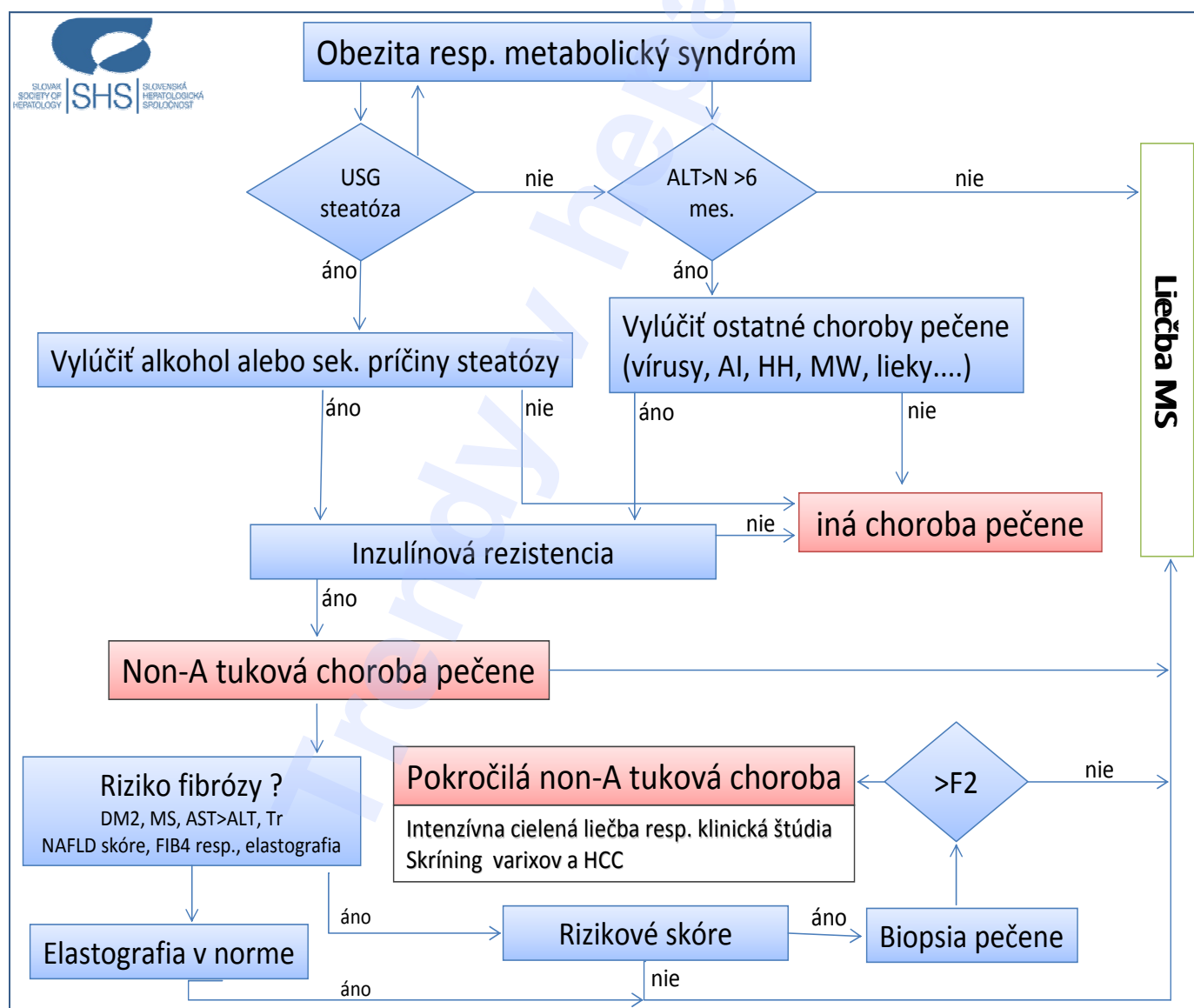
Pracovná skupina pre diagnostiku

Tomáš Koller

vedúci pracovnej skupiny SHS

V. interná klinika LFUK Bratislava

Univerzitná Nemocnica Bratislava Ružinov



Poznámky:

Trendy v hepatológii

Poznámky:

Lined area for notes, featuring horizontal ruling lines and a large, faint, diagonal watermark reading "Trendy v hepatológii".

TRENDY
v hepatológii
1/2017

Trendy v hepatológii