

TRENDY V HEPATOLOGII

ROČNÍK 6

ČÍSLO 2/2014

TIRÁŽ

6. ročník, číslo 2/2014
REGISTRÁCIA MK SR
pod číslom EV3591/09
ISSN: 1337-9836
Skratka časopisu: Trendy Hepatol

Šéfredaktor:

prof. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.

Redakčná rada:

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

prof. MUDr. Ivan Schréter, CSc.
prof. MUDr. Štefan Hrušovský, CSc., Dr.SVS.
prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.
MUDr. Ľubomír Skladaný, PhD.
MUDr. Marian Oltman, PhD.
Doc. MUDr. Pavol Kristian, 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

Redaktorka:

MUDr. Adriana Obšitníková, CSc.

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 4x ročne, 250 kusov
e-verzia: na www.hepatologia.sk

Časopis vychádza
za podpory:

Vydané: 12.05.2014

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



OBSAH

Editoriál	3
Prof. MUDr. Viera Kupčová, CSc.	
Hepatitída B v rómskej populácii – epidemiológia	4
MUDr. Sylvia Dražilová	
Liečba hepatitídy B v rómskej populácii	10
MUDr. Sylvia Dražilová, prof. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.	
Hepatitída E – ochorenie so závažným priebehom v gravidite. Kazuistika	15
MUDr. Zuzana Paraličová, PhD., prof. MUDr. Ivan Schréter, CSc.	
Atypický priebeh kožnej reakcie počas antivírusovej liečby hepatitídy C trojkombináciou. Kazuistika	19
MUDr. Róbert Linter, prof. MUDr. Viera Kupčová, CSc.	
Diabetická hepatopatia a oxidačný stres	26
Prof. MUDr. Ladislav Turecký, CSc., prof. MUDr. Viera Kupčová, CSc., MUDr. Eva Uhlíková	
Hiátová hernia – neobvyklá príčina šoku	33
MUDr. Martina Jakabovičová, MUDr. Zuzana Sedláková, MUDr. Zuzana Ďuranová, Doc. MUDr. Mária Szántová, PhD, MUDr. Jozef Sedlačko, MUDr. David Liška	
Abstrakty - 41. májové hepatologické dni 30.5. – 1.6.2013, Podbanské	39

Vážení priatelia, kolegyne a kolegovia,

toto číslo je venované ochoreniam, ktorých príčinou sú:

- vírusové agensy (vírus hepatitídy B, E, C)*
- metabolické ochorenia (steatóza, steatohepatitída, steatofibróza – najmä v súvislosti s diabetom 2. typu a metabolickým syndrómom)*
- zriedkavejšie sa vyskytujúce chorobné stavy so symptomatológiou v oblasti abdomenu a možnosťou vzniku závažných komplikácií a potrebou urgentného riešenia.*

Chronická infekcia vírusom hepatitídy B je stále závažný medicínsky problém v rómskej komunite Slovenska. V tejto časti populácie zvyšuje morbiditu, mortalitu a náklady na zdravotnú starostlivosť. Prevalencia hepatitídy B v rómskej populácii žijúcej v osadách je v súčasnosti až 12,5%, čo má závažné epidemiologické, medicínske a socioekonomické dôsledky.

Hepatitída E je ochorenie, ktorého význam celosvetovo narastá. Endemicky je dominantný výskyt v juhovýchodnej Ázii a v Afrike, pribúdajú však aj ochorenia v Európe a Severnej Amerike. Ochorenie môže mať závažný priebeh najmä v gravidite, kde niekedy môže viesť až k fulminantnému pečňovému zlyhaniu.

Infekcia vírusom hepatitídy C predstavuje závažný celosvetový medicínsky problém najmä v dôsledku možnej progresie do cirhózy pečene a hepatocelulárneho karcinómu. Ide o ochorenie s variabilným priebehom, s rozdielnou závažnosťou stupňa poškodenia pečene, s rozdielnou toleranciou liečby, ako aj s odlišnosťami priebehu a úspešnosti liečby. Je potrebné zdôrazniť individuálny prístup a pravidelné hodnotenie a usmerňovanie terapie - za účelom dosiahnutia žiadaného výsledku.

Diabetes mellitus 2. typu je závažné metabolické ochorenie, ktoré je relatívne často spojené so steatózou, steatohepatitídou, alebo steatofibrózou. Diabetes, ale najmä prítomnosť metabolického syndrómu, môže mať významný vplyv aj pri antivírusovej liečbe chronickej hepatitídy C.

Zriedkavejšie sa vyskytujúci klinický nález s abdominálnou symptomatológiou môže byť spôsobený aj neočakávanými príčinami a ochoreniami, pri ktorých včasná diagnostika a urgentne vykonaný operačný zákrok môže byť život zachraňujúcim výkonom.

Verím, že tieto práce prinesú nové poznatky a budú obohatením pre širokú skupinu lekárov.

*Prof. MUDr. Viera Kupčová, CSc.
zostavovateľka*

HEPATITÍDA B V RÓMSKEJ POPULÁCIÍ – EPIDEMIOLOGIA

Sylvia Dražilová

Interné oddelenie, Nemocnica Poprad, a.s.

Súhrn

Chronická infekcia vírusom hepatitídy B je závažný medicínsky problém v rómskej komunite Slovenska zvyšujúci morbiditu, mortalitu a náklady na zdravotnú starostlivosť. Prevalencia hepatitídy B v rómskej populácii žijúcej v osadách je 12,5%. V článku sú rozobraté socioekonomické, epidemiologické a medicínske aspekty hepatitídy B v rómskej populácii.

Kľúčové slová

Hepatitída B – rómska populácia - epidemiológia

HEPATITIS B IN ROMA POPULATION – EPIDEMIOLOGY

Sylvia Dražilová

Department of Internal Medicine, Hospital Poprad

Abstract

Chronic infection with hepatitis B is the major medical problem in Roma community living in Slovakia which increases morbidity, mortality and medical costs. Prevalence of hepatitis B in Roma population living in settlements is 12.5%. Socioeconomic, epidemiological and medical aspects of hepatitis B in Roma population are discussed in this paper.

Key Words

Hepatitis B – Roma population – epidemiology

Hepatitída B – epidemiológia a cesty prenosu

Hepatitída B je choroba, ktorá je celosvetovo veľmi rozšírená a patrí k najčastejším príčinám mortality. Chronické vírusové hepatitídy sú celosvetovo najčastejšou príčinou cirhózy vo svete (8). V priebehu života sa infikuje viac ako 2 miliardy ľudí. Každoročne zomrie viac ako milión ľudí na HBV- podmienenú chronickú pečeňovú chorobu zahŕňajúc cirhózu pečene a HCC. HCC je jeden z najčastejších nádorov na svete a HBV infekcia je zodpovedná za 75% prípadov tohto ochorenia (16).

Prevalencia hepatitídy B sa celosvetovo veľmi líši a je ovplyvnená predovšetkým predovšetkým vekom, v ktorom dochádza k infekcii.

Krajiny podľa prevalencie hepatitídy B možno rozdeliť do troch skupín:

- s nízkym výskytom hepatitídy B (do 1%)
- so stredne vysokým výskytom hepatitídy B (2-7%)
- s vysokým výskytom hepatitídy B (nad 8%).

Približne 45% celkovej populácie žije v oblastiach s vysokou prevalenciou hepatitídy B (14). V krajinách s vysokou prevalenciou hepatitídy

B má 70 až 90% populácie sérologický dôkaz predchádzajúceho kontaktu s hepatitídou B (7). K infikovaniu došlo takmer vo všetkých prípadoch perinatálne alebo počas včasného detstva, čo má za následok vysoký výskyt chronickej hepatitídy B v tejto populácii. Hepatitída B bola vysoko endemická v rozvojových krajinách s vysokým počtom obyvateľov v juhovýchodnej Ázii a subsaharskej Afrike.

V krajinách so stredne vysokou prevalenciou hepatitídy B má 10 – 60% populácie sérologický dôkaz kontaktu s hepatitídou B a kombinuje sa cesta prenosu perinatálna, vo včasnom detstve i v dospelosti (22). Ide o krajiny východnej a južnej Európy, Blízky Východ, Japonsko a časť Južnej Ameriky.

Najvyspelejšie krajiny sveta (USA, Nový Zéland, Austrália, západná Európa) majú nízku prevalenciu (menej ako 1%) a k infikovaniu dochádza v dospelosti predovšetkým u rizikovej populácie: intravenózných narkomanov, homosexuálov, heterosexuálov s rizikovým sexuálnym správaním, zdravotníckych pracovníkov, hemodialyzovaných pacientov a recipientov krvných transfúzií. V priebehu života sa dosta-

lo do kontaktu s vírusom 5 - 7% populácie (7). Prevalencia hepatitídy B vo svete je znázornená v tabuľke 1.

Vakcinačný program odporúčaný WHO od roku 1991 dramaticky znížil incidenciu HBV infekcie u novorodencov, detí aj dospelých v mnohých krajinách (13).

Hepatitída B sa prenáša 3 základnými spôsobmi prenosu:

- krvnou cestou
- sexuálnym stykom
- z matky na dieťa.

Najčastejší spôsob prenosu je pravdepodobne sexuálny styk. Zvlášť rizikový je pravidelný sexuálny kontakt s osobou infikovanou vírusom hepatitídy B (1) a časté striedanie partnerov. Veľmi rizikový pre prenos infekcie je homosexuálny pohlavný styk. Prenos infekcie u homosexuálov sa zvyšuje pri análnom styku, so zvyšujúcim sa počtom partnerov a dĺžkou obdobia pohlavnej aktivity; 75% homosexuálnych mužov bolo infikovaných po piatich rokoch pohlavnej aktivity (1). Podobné faktory zohrávajú úlohu pri zvýšenom riziku prenosu infekcie u heterosexuálnych mužov a žien.

Vírus hepatitídy sa prenáša aj krvnou cestou, pričom nebezpečné sú hlavne nasledujúce medicínske a nemedicínske výkony:

- transfúzia krvi a krvných derivátov
- pichnutie sa ihlou alebo potriesnenie krvou osoby infikovanej vírusom hepatitídy B alebo nevyšetrenej osoby
- krvavé chirurgické a mikrochirurgické výkony
- intravenózna aplikácia drog
- tetovanie a pírting
- hemodialýza
- manikúra a pedikúra
- používanie žiletky a zubnej kefky infikovanej osoby.

Vírus hepatitídy B sa môže z matky na dieťa prenášať pred pôrodom, počas pôrodu alebo po pôrode. HBeAg pozitívne matky prenesú infekciu vírusom hepatitídy B na dieťa častejšie ako anti-HBe, HBsAg pozitívne matky (Stevens a spol., 1985). Pri vyššej virémii je väčší predpoklad prenosu infekcie z matky na dieťa. Riziko prenosu infekcie z HBeAg pozitívnej matky na dieťa dosahuje 70 – 90% v prvých šiestich mesiacoch dieťaťa, viac ako 90% týchto detí

Tab. 1: Prevalencia hepatitídy B vo svete (upravené podľa Maynarda, 1990 a Alterovej a spol., 1990)

	Vysoká prevalencia hepatitídy B	Stredne vysoká prevalencia hepatitídy B	Nízka prevalencia hepatitídy B
Prevalencia chronickej infekcie	8 – 15%	2 – 7%	0,1 – 1%
Prevalencia minulej infekcie	40 – 90%	16 – 55%	4 – 15%
Perinatálna infekcia	častá (viac ako 20%)*	zriedkavá (10 - 60%)*	vzácná (menej ako 10%)*
Včasný detský vek v čase infikovania	veľmi častý (viac ako 60%)**	častý (10 – 60%)**	vzácný (menej ako 10%)**
Adolescentný a dospelý vek v čase infikovania	zriedkavý (10 – 20%)	častý (20 – 50%)	veľmi častý (70 – 90%)
Geografická distribúcia	Juhovýchodná Ázia, Čína, pacifické ostrovy, subsaharská Afrika, Aljaška (Eskimáci)	Oblasť Stredozemného mora, východná Európa, Centrálna Ázia, Japonsko, južná a Latinská Amerika, Blízky východ	USA, Kanada, západná Európa, Austrália, Nový Zéland

* predpokladané percento celkových infekcií medzi deťmi do jedného roka

** predpokladané percento celkových infekcií medzi deťmi medzi 1. – 5. rokom

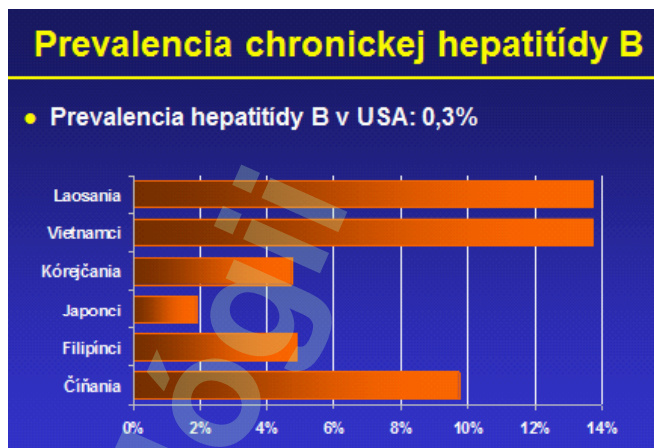
ostáva chronicky infikovaných (21), čo súvisí pravdepodobne s nezrelosťou imunitného systému novorodenca. Jedným z možných dôvodov vysokej miery chronicity je transplacentárny prechod HBeAg, ktorý navodí stav imunotolerancie plodu voči HBV. Riziko perinatálneho prenosu infekcie u detí HBeAg negatívnych matiek je 10 – 40%, 40 – 70% takto získaných infekcií prechádza do chronicity (21).

Rómska populácia – sociálny aspekt

Podľa rozličných zdrojov sa odhaduje, že na Slovensku žije 430 000 Rómov, čo predstavuje 8% slovenskej populácie (15,23). Problémom tejto populácie je extrémne vysoká miera územnej segregácie, chudoby a vnímanej diskriminácie (23). Navyše všetky dostupné údaje naznačujú, že zdravie väčšiny Rómov sa v súčasnosti zhoršuje, čo platí najmä pre tých, ktorí žijú v rastúcich veľkých a izolovaných rómskych osadách (23). Rómovia sú viac vystavení nákazlivým chorobám ako sú osýpky, hepatitída A, tuberkulóza (19). Rómska populácia vo väčšine prípadov vykazuje vyšší výskyt pozitívnych sérologických nálezov pre hepatitídu A, B, C, E v porovnaní s majoritnou populáciou (27). V literatúre je možné identifikovať viacero hypotéz pokúšajúcich sa vysvetliť horšie zdravie rómskej populácie v porovnaní s majoritnou populáciou; pozorované rozdiely v zdraví môžu byť dôsledkom rozdielov v životných podmienkach, kultúrnych rozdielov, stresu z diskriminácie, podmienok v rannom detstve a genetických odlišností.

Epidemiológia hepatitídy B v rómskej populácii

Prevalencia hepatitídy B v majoritnej populácii nie je vždy v korelácii s jej prevalenciou v minoritnom etniku. Príkladom sú Spojené štáty americké, kde je prevalencia hepatitídy B okolo 0,3%, avšak prevalencia hepatitídy B v komunitách pochádzajúcich z južnej Ázie je podstatne vyššia (Číňania 10%, Vietnamci 14%, Laosania 14%) (5). Prevalenciu migrantov žijúcich v USA dokumentuje obrázok 1. V USA dostáva trvalý pobyt cca 40 000 migrantov infikovaných vírusom hepatitídy B ročne (24). Podobnú situáciu očakávame aj na Slovensku s vysokým zastúpením rómskej populácie.



Obr. 1: Prevalencia chronickej hepatitídy B v USA podľa etnických skupín. Upravené podľa Do S. Asian Am Pac Isl J Health 2001;9:141-53

V komunitách, relatívne uzavretých voči väčšinovej populácii, môže pretrvávať vysoká prevalencia chronickej infekcie vírusom hepatitídy B v prípade, že nie sú vykonané adekvátne protiepidemiologické opatrenia. V prípade, že dôjde k premiešaniu pôvodne uzavretej komunity s majoritným obyvateľstvom, infikovaní pacienti z menšinovej populácie môžu byť zdrojom infekcie pre neočkovanú väčšinovú populáciu, pričom najpravdepodobnejší je prenos hepatitídy B pohlavným stykom.

Údaje o prevalencii hepatitídy B a C v rómskej komunite v strednej Európe nie sú dostatočne zmapované. V r. 2008 maďarskí autori zisťovali výskyt hepatitídy B v maďarskej populácii. Skúmali 64 pacientov, žijúcich v Dzumbuji, z toho 50 Rómov. Výskyt prekonanej HBV infekcie bol v rómskej populácii 26%, u ostatných osôb 28,6%. Žiaden pacient nemal akútnu hepatitídu (6). V roku 2010 bola incidencia hepatitídy B u Rómov v Bulharsku 5,14 novozistených prípadov na 100 000 obyvateľov, čo je 6-násobne vyššie ako je európsky priemer (0,87/100 000) a tiež vyššie ako incidencia u nerómov žijúcich v Bulharsku (4,68/100 000) (6). V posledných rokoch bola publikovaná ešte jedna zaujímavá štúdia, v ktorej grécki autori vyšetrili 216 detí, z toho 118 Rómov s priemerným vekom 9 rokov. 22% rómskych detí prekonalo hepatitídu B a boli anti-HBc pozitívne, 4% rómskych detí boli nosičmi HBsAg. V populácii nerómskych detí sa hepatitída B nevyskytla ($p < 0,0001$) (17). Nepriaznivé životné podmienky, časté sťahovanie, absencia zdravotného poistenia ako i dostupnosti zdravotníckej starostlivosti význam-

ne súviseli so séroprevenciou HBV infekcie v tejto skupine rómskych detí v Grécku (17).

Etnická skupina Rómov nie je homogénna, spôsob života môže ovplyvňovať prevalenciu hepatitídy B. Španielski autori porovnávali prevalenciu hepatitídy B u Rómov žijúcich v najväčšej chudobe v porovnaní s ostatnými Rómami. Sérologické markery boli stanovené u 245 Rómov žijúcich v najväčšej chudobe (65% celkovej rómskej populácie) a u 127 ostatných Rómov (45% celkovej rómskej populácie). HBsAg antigén bol pozitívny u 27% Rómov žijúcich v najväčšej chudobe a negatívny u ostatných Rómov ($p < 0,001$). Protilátky boli pozitívne u 72% Rómov žijúcich v najväčšej chudobe a 12% ostatných Rómov ($p < 0,001$) (26). V štúdiu HEPAMETA, ktorá bola vykonaná na najchudobnejšej vzorke rómskej populácie, žijúcej v komunite, bolo infikovaných vírusom hepatitídy B v súčasnosti alebo v minulosti 52,8% pacientov (12,5% HBsAg pozitívnych pacientov, 40,4% HBsAg negatívnych, avšak anti-HBcIgG pozitívnych pacientov) (25).

Hepatitída B môže byť v rómskej populácii prenášaná z matky na dieťa a krvnou cestou. Pri vysokej prevalencii hepatitídy B v rómskych osadách východného Slovenska pravdepodobne prevažuje horizontálny prenos infekcie v detstve nad vertikálnym prenosom. U rómskych matiek je výskyt chronickej infekcie vírusom hepatitídy B niekoľkonásobne vyšší ako vo väčšinovej populácii. V španielskej štúdii vyšetrenie HBsAg u 3404 tehotných ukázalo 84 pozitívnych prípadov (2,46%), čo je nad priemer španielskej populácie. Tehotné rómske ženy mali štatisticky vyššie riziko chronickej HBV infekcie (8,4%) v porovnaní s nerómskou populáciou (1,4%, $p < 0,001$) (4). Slovenskí autori zistili, že prevalencia HBsAg pozitivity u tehotných žien v oblastiach, kde Rómovia tvoria < ako 5% celkovej populácie, bola 0,98%, zatiaľ čo v oblastiach, kde Rómovia tvorili $\geq 5\%$ celkovej populácie, bola prevalencia hepatitídy B u tehotných žien 2,72% ($p < 0,01$) (12).

Aj vertikálny prenos hrá dôležitú úlohu pri prenose infekcie vírusom hepatitídy B. Uvedenú skutočnosť podporujú 2 zistenia v štúdii HEPAMETA. Muži tvorili 50,6% HBsAg pozitívnych pacientov a iba 30,8% anti-HBcIgG negatívnych pacientov ($p = 0,005$). HBsAg pozitívni aj anti-

HBcIgG pozitívni HBsAg negatívni pacienti boli signifikantne starší v porovnaní s pacientmi, ktorí nemali sérologické markery prekonanej hepatitídy B (25).

Rizikové správanie pre prenos hepatitídy B môže zvyšovať prevalenciu chronickej infekcie týmto vírusom. HBsAg pozitívni pacienti boli dvakrát častejšie väznení v porovnaní s anti-HBcIgG negatívnymi pacientmi (12,7% vs. 6,4%, NS) (25). Anti-HBcIgG pozitívni, HBsAg negatívni pacienti boli signifikantne častejšie väznení v porovnaní s Rómami s negatívnymi markermi hepatitídy B (13,7% vs. 6,4%, $p = 0,016$) (25). Je potrebné podotknúť, že u väzňov je vyšší výskyt hepatitídy B a C v porovnaní s bežnou populáciou (11).

HBsAg pozitívni pacienti boli častejšie tetovaní v porovnaní s anti-HBcIgG negatívnymi pacientmi (44,2% vs. 33,7%, NS) (25). HBsAg pozitívni pacienti absolvovali častejšie aj tetovanie mimo tetovacieho salónu. Anti-HBcIgG pozitívni, HBsAg negatívni pacienti v porovnaní s pacientmi s negatívnymi markermi hepatitídy B mali častejšie tetovanie (44,3% vs. 33,7%, $p = 0,035$) aj tetovanie mimo tetovacieho salónu (43,6% vs. 32,3%, $p = 0,025$) (25). V metaanalýze vykonanej kanadskými autormi odds ratio asociácie tetovania a hepatitídy B bolo 1,48 (1,30 – 1,68) (9). V rómskej komunite môžu vzniknúť epidémie infekcie hepatitídy B po tetovaní spoločnými ihlami (21). Vnútrožilové užívanie drog ani podávanie krvných transfúzií neboli v štúdii HEPAMETA rizikové pre prenos infekcie vírusom hepatitídy B (25).

Hepatitída B sa prenáša pohlavným stykom. V štúdii HEPAMETA však neboli zistené signifikantné rozdiely v počte pacientov, ktorí majú viac ako 4 sexuálnych partnerov a v počte pacientov, ktorí prijali peniaze za sex, medzi jednotlivými skupinami (25). Použitie prezervatívu môže znížiť výskyt hepatitídy B. Pravidelné použitie prezervatívu môže znížiť anti-HBc pozitivitu takmer trojnásobne (3). V štúdii HEPAMETA však prezervatív často alebo stále používalo 20% HBsAg pozitívnych Rómov a iba 7,4% Rómov, ktorí nemali markery hepatitídy B ($p = 0,006$) (25). Avšak 26,8% Rómov, ktorí používali prezervatív stále alebo často, malo a iba 10,4% Rómov, ktorí požívali prezervatív zriedka alebo nikdy, malo viac ako 4 sexuálnych partnerov ($p = 0,002$) (25). Uvedené fakty možno

interpretovať tak, že Rómovia, ktorí používajú prezervatív pravidelne, častejšie striedajú sexuálnych partnerov a vzhľadom na vysokú prevalenciu hepatitídy B v rómskej populácii sú napriek použitiu bariérovej mužskej antikoncepcie častejšie ohrození prenosom hepatitídy B.

Očkovanie proti hepatitíde B môže zásadným spôsobom znížiť prevalenciu hepatitídy B. Cieľom vakcinácie proti hepatitíde B je dosiahnutie adekvátneho titra anti-HBs protilátok. Vo vyššie citovanej gréckej štúdii boli markery efektívnej vakcinácie proti hepatitíde B (anti-HBs pozitivita, anti-HBc negativita) zistené u 14% Rómov a u 96% ostatných detí ($p < 0,0001$) (17). Aj v maďarskej štúdii boli zistené markery efektívnej vakcinácie iba u 6% Rómov a u 28,6% ostatných osôb ($p < 0,01$) (6). Na Slovensku bolo povinné očkovanie novorodencov proti hepatitíde B uzákonené v roku 1998. Pacienti v štúdii HEPAMETA neboli povinne očkovaní v novorodeneckom veku a iba malé množstvo pacientov (15 respondentov, t.j. 3,3%) udalo, že absolvovali v priebehu života očkovanie proti

hepatitíde B. Medzi rómskymi deťmi žijúcimi v Ríme bola nízka preočkovanosť proti hepatitíde B. V krátkom časovom období v priebehu roku 2002 bolo zaočkovaných 2000 z 2400 detí vo veku do 13 rokov z 32 rómskych komunít (2). Nárazové očkovanie anti-HBc negatívnych a HBsAg negatívnych rómskych pacientov proti hepatitíde B by mohlo zabrániť ďalšiemu šíreniu infekcie vírusom hepatitídy B v rómskych komunitách na východnom Slovensku.

Záver

Hepatitída B v rómskej populácii ma výrazne vyššiu prevalenciu ako vo väčšinovej populácii. Súvisí to so štýlom života Rómov. Očkovanie novorodencov vykonávané v Slovenskej republike od roku 1998, aj napriek horšej compliance v rómskych osadách, v budúcnosti zníži výskyt hepatitídy B u Rómov. K ďalšej redukcii hepatitídy B v rómskej populácii môže dôjsť až po zlepšení sociálno-ekonomických podmienok vrátane dostupnosti zdravotnej starostlivosti v tejto skupine obyvateľstva.

Literatúra

1. Alter MJ, Margolis HS. The emergence of hepatitis B as a sexually transmitted disease. *Med Clin No Amer* 1990;74:1529-41.
2. Baglio G, Cacciani L, Napoli PA, et al. A vaccination campaign for gypsy children in Rome. *Ann Ig* 2005;17(3):197-207.
3. Bernabe-Ortiz A, Carcamo CP, Scott JD, et al. HBV infection in relation to consistent condom use: a population-based study in Peru. *PloS one* 2011;6(9):e24721.
4. Cruz M, Dieguez A, Fos E, Hierro F. Epidemiologic survey on hepatitis B in Gypsy women. *Eur J Epidemiol* 1988;4(3):314-7.
5. Do S. The natural history of hepatitis B in Asian Americans. *Asian American and Pacific Islander Journal of Health* 2001;9(2):141-53.
6. Gyarmathy VA, Ujhelyi E, Neaiquis A, et al. HIV and selected blood-borne and sexually transmitted infections in a predominantly Roma (Gypsy) neighbourhood in Budapest, Hungary: a rapid assessment. *Centr Eur J Public Health* 2008;16(3):124-127.
7. Hou J, Liu Z, Gu F. Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection. *Int J Med Sci* 2005;2(1):50-57.
8. Husa P. Novinky v léčbě chronických virových hepatitid. *Interní Med* 2007;9(5):217-220.
9. Jafari S, Buxton J, Afshar K, Copes R, Baharlou S. Tattooing and risk of hepatitis B: a systemic review and meta-analysis. *Can J Public Health* 2012;103(3):207-12.
10. Karadzhova P. Awareness of Hepatitis B among Roma patients in Bulgaria. *Eur J Public Health* 2013;23(suppl 1):S225-S226.
11. Kirwan P, Evans B. Sentinel Surveillance of Hepatitis Testing Study Group, Brant L. Hepatitis C and B testing in English prisons is low but increasing. *J Public Health (Oxf.)* 2011;33(2):197-204.
12. Kristián P, Dankulinová Veselská Z, et al. Regional and ethnic aspects of viral hepatitis B among pregnant women. *Centr Eur J Public Health* 2013;21(1):22-5.
13. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004;11:97-107.
14. Mahoney FJ. Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection. *Clin Microbiol Rev* 1999;12(2):351-366.
15. Marcinčin A, Marcinčinová L. Straty z vylúčenia Rómov. Kľúčom k integrácii je rešpektovanie inakosti. Nadácia otvorenej spoločnosti 2009:1-81. Elektronická publikácia, dostupné na: <http://www.iz.sk/download-files/sk/osf-straty-z-vylucenia-romov.pdf>

16. McGlynn KA, Tsao L, Hsing AW, et al. International trends and patterns of primary liver cancer. *Int J Cancer* 2001; 94(2):290–296.
17. Michos A, Terzidis A, Kalampoki V, et al. Sero-prevalence and risk factors for hepatitis A, B, and C among Roma and non-Roma children in a deprived area of Athens, Greece. *J Med Virol* 2008;80(5):791–797.
18. Rosario Pac M, Arnedo A, Montaner MD, Prieto P, Garcia J, Izuel M, et al. Epidemic outbreak of hepatitis B from the tattoo in gypsy families. *Rev Esp Salid Publica* 1996;70(1):63–9.
19. Schaaf M. Roma health. In Koller T, ed. *Poverty and social exclusion in the WHO European region: health systems respond*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe:226–256.
20. Stevens CE, Toy PT, Tong MJ, et al. Perinatal hepatitis B virus transmission in the United States. Prevention by passive-active immunization. *JAMA* 1985;253(12):1740–1745.
21. Stevens CE, Neurath RA, Beasley RP, et al. HBeAg and anti HBs detection by radioimmunoassay. Correlation with vertical transmission of hepatitis B virus in Taiwan. *J Med Virol* 1979;3:237–41.
22. Tanaka J. Hepatitis B epidemiology in Latin America. *Vaccine* 2000;18:17–19.
23. Vašečka M., Dzambazovic R. Socialno-ekonomická situácia Romov na Slovensku ako potencionálnych migrantov a žiadateľov o azyl v krajinách EU. In: *Socialna a ekonomická situácia potencionálnych žiadateľov o azyl zo Slovenskej Republiky*. International Organization for Migration (IOM) 2000;17–62.
24. Wasley A, Grytdal S, Gallagher K. Surveillance for acute viral hepatitis-United States, 2006. *MMWR Surveill Summ* 2008;57(2):1–24.
25. Veselíny E, Janíčko M, Dražilová S, et al. High hepatitis B, but low hepatitis C prevalence in Roma settlements in East Slovakia. *Centr Eur J Publ Health* 2014;22(suppl):S51–S56.
26. Virto Ruiz MT, Marin Alcala MP, et al. Endemic hepatitis B in 2 marginal ethnic minorities. Comparative study. *Med Clin (Barc.)* 1993;101(7):245–8.
27. Zeman CL, Depken DE, Senchina DS. Roma health issues: A review of the literature and discussion. *Ethnicity and Health* 2003;(3):223–249.

LIEČBA HEPATITÍDY B V RÓMSKEJ POPULÁCII

Sylvia Dražilová¹, Peter Jarčuška²¹Interné oddelenie, Nemocnica Poprad, a.s.²1. interná klinika UPJŠ LF a UNLP, Košice**Súhrn****Cieľ práce:** Cieľom práce bolo zhodnotiť úspešnosť liečby chronickej hepatitídy B v rómskej populácii.**Metodika:** Retrospektívne sme hodnotili súbor 39-tich rómskych pacientov sledovaných pre chronické vírusové hepatitídy B a C na našom pracovisku v rokoch 2010 až 2012. U všetkých pacientov sme sledovali nasledovné premenné: vek, pohlavie, bydlisko, zdrojový lekár, pokročilosť ochorenia a komorbiditu. Ďalej sme u 33 rómskych pacientov s chronickou hepatitídou B hodnotili zvolenú liečebnú modalitu, compliance k liečbe, úspešnosť liečby pegylovaným interferénom alfa 2a a výskyt nežiaducich účinkov pri liečbe pegylovaným interferénom alfa 2a.**Výsledky:** Liečbu pegylovaným interferénom alfa 2a ukončilo v čase hodnotenia súboru 16 rómskych pacientov, všetci mali anti-HBe- pozitívnu mutáciu vírusu. Virologickú odpoveď pri ukončení liečby dosiahlo desať pacientov, 6 mesiacov po ukončení liečby pretrvávajú u šiestich pacientov, u jedného pacienta došlo ku virologickému relapsu, ktorý si vyžiadal liečbu nukleotidovým analógom. Tria pacienti nedosiahli virologickú odpoveď pri ukončení liečby, dvaja pacienti ukončili liečbu predčasne, jeden pacient neprišiel na kontrolu pri ukončení liečby. Stratú HBsAg nedosiahol žiadny pacient. Výskyt nežiaducich účinkov pri liečbe pegylovaným interferénom alfa a ich spektrum bolo porovnateľné s nerómskou populáciou.**Kľúčové slová**

Chronická hepatitída B – rómske etnikum - pegylovaný interferón alfa 2a

THERAPY OF HEPATITIS B IN THE ROMA POPULATION

Sylvia Dražilová¹, Peter Jarčuška²¹Dept of Internal Medicine, Hospital Poprad²1st Dept of Internal Medicine, University Hospital, Košice**Abstract****Aim of the study:**

The aim of the study was to evaluate the therapy success of chronic hepatitis B in Roma population.

Methods: We retrospectively evaluated the group of 39 Roma patients with chronic hepatitis B and C who were treated in our department within the years 2010 – 2012. We monitored the following factors: age, sex, residence, referring physician, advancement of disease, comorbidities in each patient. Selected therapeutic modality, compliance to treatment, pegylated interferon alfa 2a therapy success and incidence of adverse events in the pegylated interferon alfa 2a therapy in 33 Roma patients with chronic hepatitis B had been monitored.

Results: 16 patients completed the therapy with pegylated interferon alfa 2a, all patients were HBeAg negative. We achieved virologic response at the end of therapy by 10 patients. The response which persisted 6 months after treatment was completed in 6 patients. In 1 patient virological relapse was developed and the treatment with nucleotide analogue was initialized. Virological response at the end of therapy was not achieved in 3 patients. In 2 patients was therapy stopped prematurely, 1 patient did not come to the control examination at the end of the therapy. Loss of HBsAg was not observed. The incidence of adverse events by interferon therapy and the range of the events could be comparable with non-Roma population.

Key words

Chronic hepatitis B – Roma ethnicity – pegylated interferon alfa 2a

Úvod

Hepatitída B je celosvetovo veľmi rozšírená infekcia s variabilnou prevalenciou v jednotlivých krajinách. Prevalencia hepatitídy B v majoritnej populácii nie je vždy v korelácii s jej prevalenciou v minoritnom etniku. Príkladom sú USA, kde je prevalencia hepatitídy B 0,3%, ale prevalencia hepatitídy B u migrantov žijúcich v USA dosahuje 14% (4). Podobnú situáciu očakávame aj na Slovensku s vysokým zastúpením rómskej populácie.

Rómske etnikum predstavuje špecifický spoločenský problém sformovaný odlišnosťami životného štýlu, kultúrno-historickými, psychosociálnymi a ekonomickými faktormi. Presný počet Rómov nie je známy. Vo svete ich žije približne 12 miliónov, v Európe asi 5 miliónov. Podľa posledných odhadov na Slovensku je v súčasnosti zhruba 400 000 Rómov, čo predstavuje približne 7% z celkového počtu obyvateľov (1,12). Slovensko patrí medzi krajiny s najvyšším podielom rómskej populácie v Európe (2). Nízka zaočkovanosť, zlé životné podmienky, podvýživa a nedostatočná hygiena má za následok, že Rómovia sú viac vystavení nákazlivým chorobám (14). Výskyt vírusovej hepatitídy B v populácii je 2%, ale známe sú indície naznačujúce niekoľkonásobne vyšší výskyt tejto diagnózy v segregovaných a izolovaných komunitách rómskeho obyvateľstva (8). V štúdií Hepameta realizovanej v r. 2011 v rómskych komunitách východného Slovenska bolo 12,5% Rómov HBsAg- pozitívnych a až 52,8% Rómov bolo anti-HBc-total- pozitívnych (15). V literatúre sme nenašli žiadne údaje o efekte liečby chronickej hepatitídy B u tohto etnika.

Metodika

Retrospektívna analýza údajov z databázy Hepatologickej ambulancie pri internom oddelení, Nemocnica Poprad a.s. **Vstupné kritériá:** 1. pacient s chronickou vírusovou hepatitídou B, 2. Róm, sebaidentifikáciou s overením ošetroujúcim lekárom 3. spĺňa kritériá EASL Clinical Practice Guidelines pre liečbu HBV. **Sledované premenné:** vek, pohlavie, bydlisko, zdrojový lekár, štádium pečenej choroby, komorbidity, biochemická odpoveď na liečbu pegylovaným interferónom alfa 2a, virologická odpoveď na liečbu pegylovaným

interferónom alfa 2a, virologická odpoveď na liečbu nukleotidovým analógom, compliance, nežiaduce účinky.

Výsledky

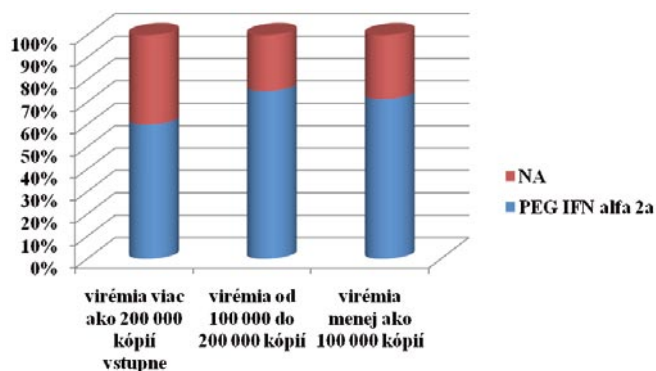
V rokoch 2010 až 2012 bolo na našom pracovisku liečených 39 Rómov s chronickou hepatitídou B a C. U 33 z nich bola zistená chronická hepatitída B, u 5-tich chronická hepatitída C, jeden pacient mal duálnu infekciu HBV/HCV. Súbor tvorí 34 mužov priemerného veku 37,3 roka, vekového rozsahu od 24 do 63 rokov a 5 žien priemerného veku 37,0 rokov, vekového rozsahu od 27 do 35 rokov.

27 pacientov k nám bolo zaslaných od svojho praktického lekára, štyria z internej, traja z gastroenterologickej, traja z nefrologickej a dvaja z diabetologickej ambulancie. Jedenásť pacientov žije v komunite v Rudňanoch, osem pacientov je zo Smižian, štyria z Markušoviec, traja zo Spišského Štiavniku, šesť pacientov pochádza z inej komunity a sedem žije mimo komunity.

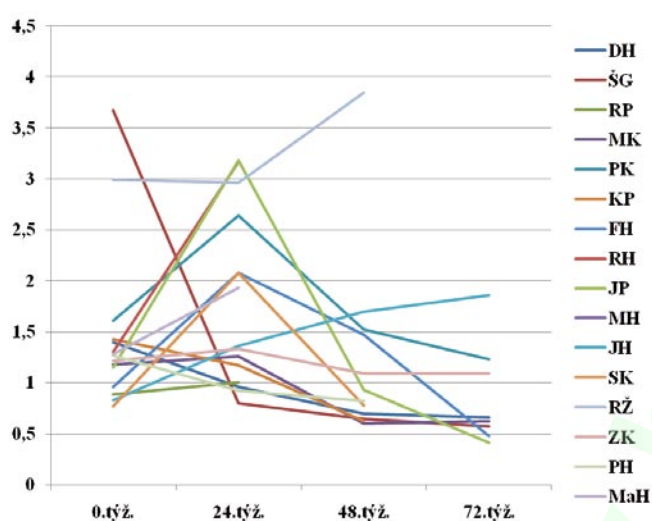
U 28 pacientov bolo zistené ochorenie v štádiu chronickej hepatitídy, 10 pacientov malo v čase stanovenia diagnózy cirhózu pečene a u jedného pacienta sme konštatovali pokročilý hepatocelulárny karcinóm v teréne cirhózy pečene.

Z 33 pacientov s chronickou hepatitídou B sme 22 liečili pegylovaným interferónom alfa 2a v dávke 180 mcg s.c. 1x týždenne v trvaní 48 týždňov (16 pacientov ukončilo liečbu, 6 pacientov bolo v čase hodnotenia súboru liečených), priemerný vek pacientov bol 35,0 rokov, vekový rozsah od 24 do 49 rokov. U 11 pacientov priemerného veku 39,1 roka, vekového rozsahu od 32 do 47 rokov sme zvolili nukleotidový analóg. 28 pacientov malo anti-HBe- pozitívnu mutáciu, 5 pacientov divoký typ vírusu. Vstupné virémie liečených pacientov znázorňuje graf 1.

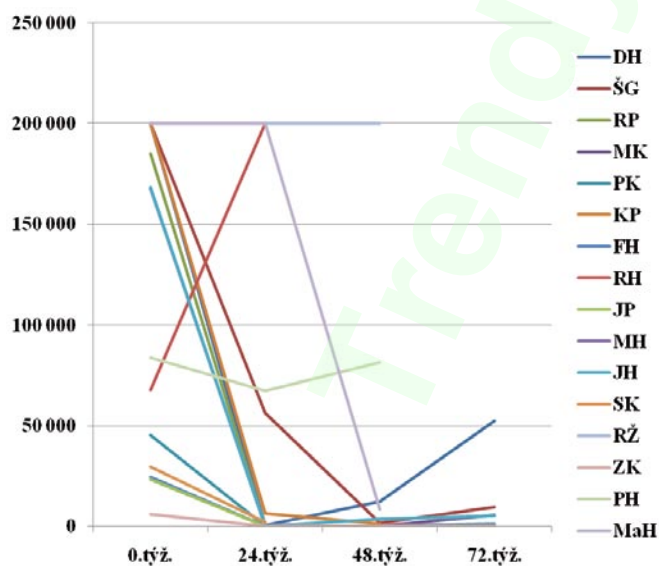
U rómskych pacientov liečených pre chronické vírusové hepatitídy sme zistili nasledovné komorbidity: chronickú renálnu insuficienciu u dvoch pacientov, metabolický syndróm u siedmich pacientov, alkoholovú chorobu pečene u dvoch pacientov, ulceróznú kolitídu u jedného pacienta, alveolárnu echinokokózu a chronickú renálnu insuficienciu u jedného pacienta, artériovú hypertenziu u dvoch



Graf 1: Vstupné virémie pacientov liečených pre HBV



Graf 2: Hodnotenie biochemickej odpovede - pacienti s ukončenou liečbou PEG IFN alfa 2a



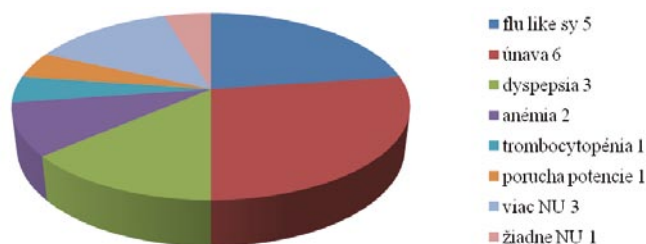
Graf 3: Hodnotenie virologickej odpovede - pacienti s ukončenou liečbou PEG IFN alfa 2a

pacientov, vredovú chorobu gastroduodéna u jedného pacienta, 23 pacientov nemalo žiadne komorbidity.

Efekt liečby pegylovaným interferénom alfa 2a u rómskych pacientov s chronickou hepatitídou B hodnotia grafy 2 a 3, kde je znázornená biochemická odpoveď a virologická odpoveď odliečených pacientov. Liečbu pegylovaným interferénom alfa 2a ukončilo 16 rómskych pacientov, všetci mali anti-HBe pozitívnu mutáciu vírusu. Kritériom virologickej odpovede bol pokles hladiny HBV DNA na menej ako 2000IU/ml, t.j. menej ako 10 000 kópií v ml. Virologickú odpoveď pri ukončení liečby dosiahlo desať pacientov, t.j. 62,5% súboru, 6 mesiacov po ukončení liečby pretrvávala u šiestich pacientov, t.j. u 37,5% súboru, u jedného pacienta došlo ku virologickému relapsu, ktorý si vyžiadal liečbu nukleotidovým analógom. Traja pacienti nedosiahli virologickú odpoveď pri ukončení liečby, dvaja pacienti ukončili liečbu predčasne, jeden po 40-tich týždňoch liečby, jeden po 16-tich týždňoch liečby. Jeden pacient neprišiel na kontrolu pri ukončení liečby. Stratú HBsAg nedosiahol žiadny pacient.

Z 11-tich pacientov dlhodobo liečených nukleotidovými analógmi sme u 10-tich volili tenofovir, u jedného pacienta sme pre prítomnú diabetickú nefropatiu preferovali entekavir. Z troch HBeAg- pozitívnych pacientov dosiahol po roku liečby sérokonverziu na anti-HBe jeden pacient. 8 pacientov malo anti-HBe pozitívnu mutáciu vírusu. Virologickú odpoveď po roku liečby definovanú nedetekovateľnými hodnotami HBV DNA dosiahli dvaja pacienti, t.j. 18% súboru, parciálnu virologickú odpoveď, definovanú ako ≥ 1 log pokles hladiny HBV DNA avšak detekovateľná hladina HBV DNA, dosiahlo po roku liečby 6 pacientov, t.j. 54,5% súboru.

Prvým predpokladom úspešnosti liečby je compliance pacienta. V snahe zvýšiť compliance rómskych pacientov úzko spolupracujeme s obvodnými lekármi a rómskymi komunitnými pracovníkmi. Takýmto spôsobom sme dosiahli plnú compliance k liečbe pegylovaným interferénom alfa 2a u trinástich pacientov, 7 pacientov bolo problémových, ale liečbu absolvovalo bez prerušenia, dvaja pacienti



Graf 4: Výskyt nežiaducich účinkov pri liečbe pegylovaným interferónom alfa 2a pre HBV u rómskej populácie

svojvoľne ukončili liečbu predčasne. V skupine jedenástich pacientov liečených nukleotidovými analógmi bolo plne spolupracujúcich osem rómskych pacientov, dvaja pacienti svojvoľne liečbu prerušili, jeden schválenú liečbu nezačal.

Výskyt nežiaducich účinkov u rómskych pacientov liečených pegylovaným interferónom alfa 2a uvádza graf 4, ich spektrum je rovnaké ako u nerómskej populácie.

Diskusia

Cieľom liečby chronickej hepatitídy B je dosiahnuť biochemickú, sérologickú, virologickú a histologickú odpoveď. Hlavným cieľom liečby chronickej hepatitídy B však zostáva prevencia vzniku závažných komplikácií, zlepšenie kvality života a zlepšenie prežívania pacientov s touto diagnózou. Interferón alfa má antivírusový, imunomodulačný, antiproliferatívny a antifibrotický efekt (3,10). Prediktívnymi hodnotami pre dosiahnutie virologickej odpovede pri liečbe interferónom sú nízka virémia a vyššia biochemická aktivita (13). U pacientov s chronickou hepatítidou B HBeAg pozitívnu došlo k vytvoreniu anti-HBe protilátok 24 týždňov po skončení 48 týždňov trvajúcej liečby u 32% pacientov liečených pegylovaným interferónom alfa a u 19% pacientov liečených lamivudínom ($p < 0,001$). Pokles HBV DNA pod 100 000 kópií/ml bol zistený 24 týždňov po skončení liečby u 32% pacientov liečených pegylovaným interferónom a u 22% pacientov liečených lamivudínom ($p < 0,01$). Strata HBsAg a sérokonverzia na anti-HBs bola pozorovaná iba v skupine pacientov, ktorí boli liečení pegylovaným interferónom (9). V multicentrickej štúdii u HBeAg- negatívnych pacientov s chronickou hepatítidou B došlo k poklesu HBV DNA pod 20 000 kópií/ml 24 týždňov po skončení 48 týždňovej liečby pegylovaným interferónom alebo

lamivudínom u 43% pacientov liečených pegylovaným interferónom alfa a iba u 29% pacientov liečených lamivudínom ($p = 0,004$). Pokles HBV DNA pod 400 kópií/ml bol zistený u 19% pacientov liečených pegylovaným interferónom a u 7% pacientov liečených lamivudínom ($p < 0,001$) (11). V našom súbore mali všetci pacienti, ktorí v čase hodnotenia súboru ukončili liečbu pegylovaným interferónom alfa 2a, anti-HBe pozitívnu mutáciu. Virologickú odpoveď dosiahlo pri ukončení liečby 62,5% pacientov, 24 týždňov po skončení 48 týždňovej liečby pretrvávala u 37,5% pacientov. V literatúre sme nenašli žiadne údaje o liečbe chronickej hepatitídy B v rómskej populácii, takže z tohto pohľadu možno vnímať našu štúdiu ako pilotnú.

Viacere informácie nasvedčujú, že genotyp vírusu hepatitídy B ovplyvňuje odpoveď na interferón. Podľa fylogenetických analýz môže byť HBV rozdelený do ôsmich genotypov (A až H) založených na odlišnostiach nukleotidových sekvencií. Genotyp vírusu sa javí ako nezávislý prediktor straty HBeAg aj HBsAg. Podľa viacerých štúdií (5,6,7,16) bola miera straty HBeAg a sérokonverzie HBsAg signifikantne vyššia u pacientov s genotypom A a B v porovnaní s genotypom C a D. Genotyp vírusu hepatitídy B nami liečených rómskych pacientov nám známy nie je a jeho vyšetrovanie je určite perspektívnou otázkou nielen s ohľadom na očakávaný liečebný efekt, ale aj na poznanie prirodzeného priebehu HBV infekcie, riziko indukcie chronicity, fulminantného priebehu a vzniku HCC, ktoré sú genotypom vírusu ovplyvnené.

Záver

Hepatitída B v rómskej populácii na Slovensku predstavuje závažný medicínsky problém, nakoľko existujú viaceré indície nasvedčujúce zvýšenej prevalencii tejto infekcie v segregovaných komunitách rómskeho obyvateľstva v porovnaní s majoritnou populáciou. Efekt liečby chronickej hepatitídy B pegylovaným interferónom alfa 2a ani nukleotidovými analógmi u tohto etnika v literatúre zdokumentovaný nie je, takže v tomto zmysle sú naše výsledky pilotné. Na detailné hodnotenie efektu liečby chronickej hepatitídy B u rómskeho etnika sú potrebné štúdie na väčších súboroch pacientov.

Literatúra

1. Bartošovič I, Hegyi L. Zdravotné problémy rómskeho etnika / Romani health problems. *Lek obz* 2010;59:512-513.
2. Bertková I, Petrášová D. Chorobnosť ako jeden z ukazovateľov zdravotného stavu rómskej populácie. *Slovenský lekár* 2004;14:(11-12):332-334.
3. Dienes HP, Hess G, Woorsdorfer M et al. Ultrastructural localization of interferon producing cells in the livers of patients with chronic hepatitis B. *Hepatol* 1991;13:321-326.
4. Do S. The natural history of hepatitis B in Asian Americans. *Asian American and Pacific Islander journal of health*. 2001 Summer-Fall;9(2):141-153.
5. Erhardt A, Blondin D, Hauck K, et al. Response to interferon alfa is hepatitis B virus genotype dependent: genotype A is more sensitive to interferon than genotype D. *Gut* 2005;54:1009-1013.
6. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005;365:123-129.
7. Kao JH, Wu NH, Chen PJ, et al. Hepatitis B genotypes and the response to interferon therapy. *J Hepatol* 2000;33:998-1002.
8. Kristian P, Schréter I. Epidemiológia hepatitídy B vo svete a na Slovensku. *Trendy hepatol* 2009;2:4-8.
9. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352(26):2682-2695.
10. Lebensztejn DM, Sobraniec-Lotowska ME, Bauer M, et al. Serum fibrosis markers as predictors of an antifibrotic effect of interferon alfa in children with chronic hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17(8):843-848.
11. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004;351(12):1206-1217.
12. Marcinčin A, Marcinčinová L. Straty z vylúčenia Rómov. Kľúčom k integrácii je rešpektovanie inakosti. Nadácia otvorenej spoločnosti, 2009.
13. Niederau C, Heitges T, Lange S, et al. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996;334(22):1422-1427.
14. Schaaf, M. (2010). Roma health. In Koller, T (Ed). Poverty and social exclusion in the WHO European Region: health systems respond. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe.
15. Veselíny E, Janíčko M, Dražilová S, et al. High hepatitis B, but low hepatitis C prevalence in Roma settlements in East Slovakia. *Centr Eur J Publ Health* 2014; accepted, in press.
16. Wai CT, Chu CJ, Hussain M, Lok AS. HBV genotype B is associated with better response to interferon therapy in HBeAg(+) chronic hepatitis than genotype C. *Hepatology* 2002;36:1425-1430.

MUDr. Sylvia Dražilová

Interné oddelenie, Nemocnica Poprad, a.s.

Banícka 803/28, 05845 Poprad

e-mail: drazilova.s@nemocnicapp.sk

HEPATITÍDA E – OCHORENIE SO ZÁVAŽNÝM PRIEBEHOM V GRAVIDITE. KAZUISTIKA

Zuzana Paraličová, Ivan Schréter

Klinika infektológie a cestovnej medicíny LF UPJŠ a UN L. Pasteura Košice

Súhrn

Hepatitída E je ochorenie, ktorého význam celosvetovo narastá. Endemicky dominuje v juhovýchodnej Ázii a v Afrike, pribúdajú však aj autochtónne ochorenia v Európe a Severnej Amerike. Najzávažnejšie prebieha hepatitída E u gravidných žien, u ktorých ochorenie často vedie k fulminantnému pečenevému zlyhaniu. Hepatitída E v gravidite často vedie k potratom, či predčasným pôrodom. Opíšueme prípad 30 ročnej ženy s importovanou hepatitídou E, ktorá ochorela 2 mesiace po príchode na Slovensko z Pakistanu. V klinickom obraze dominovalo zvracanie, anorexia a ikterus. V laboratórnom náleze bola ťažká anémia, elevácia transamináz (AST 9,2 μ kat/l, ALT 4,9 μ kat/l) a progredujúca hyperbilirubinémia (bilirubín 181-337 μ mol/l). Sérologickým vyšetrením sa vylúčili hepatitídy A, B a C. Na základe positivity protilátok anti-HEV IgM bola stanovená diagnóza hepatitídy E. Pacientka sa uzdravila, pričom dodatočne priznala graviditu so spontánnym abortom, ku ktorému došlo v prodromálnom štádiu ochorenia.

Kľúčové slová

Hepatitída E - gravidita

HEPATITIS E - DISEASE WITH SEVERE COURSE IN PREGNANCY. A CASE REPORT.

Zuzana Paraličová, Ivan Schréter

Dept. of Infectology and Travel Medicine, Faculty of Medicine, P. J. Šafárik University and L. Pasteur University Hospital, Košice

Abstract

Hepatitis E is a disease with increasing importance worldwide. It is predominantly endemic in Southeast Asia and Africa, but also autochthonous diseases in Europe and North America are increasing. The most severe clinical form of hepatitis E often affects pregnant women, frequently leading to fulminant hepatic failure. Hepatitis E in pregnancy often leads to miscarriage or preterm birth. We describe a case of a 30 year old woman who had hepatitis E two months after arriving to Slovakia from Pakistan. Vomiting, anorexia and jaundice were dominant clinical symptoms. The laboratory finding showed severe anaemia, elevation of transaminases (AST 9.2 μ kat/l, ALT 4.9 μ kat/l) and progressive hyperbilirubinemia (bilirubin from 181 to 337 mmol / l). Serological examination excluded hepatitis A, B and C. Based on the positivity of anti HEV IgM she was diagnosed with hepatitis E. The patient recovered, and subsequently confessed pregnancy with spontaneous abortion occurring in the prodromal stage of the disease.

Key words

Hepatitis E - pregnancy

Úvod

V súčasnej dobe je známych päť typov primárnych vírusových hepatitíd označovaných ako vírusová hepatitída A, B, C, D, a E. Do začiatku osemdesiatych rokov 20. storočia sa za jedinú enterálne prenosnú vírusovú hepatitídu považovala hepatitída A. S postupným zlepšovaním diagnostických metód sa v roku 1983 odhalilo nové ochorenie, non A non B hepatitída, ktoré sa prenáša enterálnou cestou a neskôr bolo pomenované ako hepatitída E (1). V rokoch 1990 - 1991 bol objavený jeho pôvodca - vírus hepatitídy E - a bol identifikovaný jeho genóm (2).

Hepatitída E je problémom v tropických krajinách s nízkou úrovňou hygieny, hlavne v juhovýchodnej Ázii a Afrike. V týchto oblastiach je najčastejšou príčinou klinicky manifestnej akútnej hepatitídy (3). V Európe a Severnej Amerike sa hepatitída E vyskytuje hlavne ako importovaná nákaza, pribúda však počet autochtónnych ochorení vyvolaných genotypom 3. Výrazný nárast hepatitídy E zaznamenali aj v Českej republike. Za posledných 5 rokov (2009-2013) tam bolo podľa EPIDAT SZÚ Českej republiky hlásených celkom 810 prípadov hepatitídy E. Z toho v jednom centre bolo za sledované ob-

dobie 4 rokov 2009 - 2012 z 51 prípadov akútnej hepatitídy E až 49 endemických a vo väčšine prípadov bol dokázaný genotyp 3, iba u dvoch pacientov išlo o importovanú nákazu (12). Na Slovensku doteraz nebol hlásený ani jeden prípad endemickej hepatitídy E.

Celkom je nateraz známych 5 genotypov vírusu. Genotyp 1 je dominantný v endemických oblastiach Ázie a Afriky a spôsobuje najviac humánných nákaz. Genotyp 3 má celosvetové rozšírenie, a často sa vyskytuje u ošipáných a iných druhov zvierat, z ktorých sa môže preniesť na človeka a spôsobiť ochorenie (4). Genotypy 2 a 4 sú menej rozšírené, genotyp 5 sa vyskytuje u vtákov, nespôsobuje ochorenie u ľudí. Genotypy 1 a 2 sú schopné infikovať len ľudí, nie sú schopné prejsť cez druhovú bariéru na zvieratá a sú pre človeka viac patogénne ako genotypy 3 a 4. Genotypy 3 a 4 sa vyskytujú u ľudí aj u ošipáných a iných zvierat a sú menej patogénne (5).

Priebeh ochorenia je podobný ako pri hepatitíde A a varíruje od asymptomatického až po ťažké ochorenie s fulminantným zlyhaním pečene. Hepatitída E je bez sérologického dôkazu nerozoznateľná od akútnej hepatitídy A. Charakteristickou črtou pre hepatitídu E je závažný priebeh v gravidite a možnosť transplacentárneho prenosu infekcie. Hepatitída E má veľmi závažný až fulminantný priebeh u gravidných žien, hlavne v 3. trimestri. Ochorenie u nich často vedie k zlyhaniu pečene a vo viac ako 25 % končí smrťou. Príčina závažného priebehu v gravidite nie je nateraz presne objasnená. Môže byť výsledkom hormonálnych a imunologických zmien a ukazuje sa súvislosť medzi redukciou exprese progesterónového receptora a fatálnym priebehom (6). Hepatitída E v gravidite okrem toho, že je spojená s častým úmrtím žien, býva spojená aj s vysokým podielom potratov, predčasných pôrodov a úmrtí živonarodených detí krátko po pôrode (7). U imunokompetentných osôb hepatitída E zvyčajne odznie spontánne, nevyžaduje antivírusovú liečbu a neprechádza do chronickej hepatitídy. Boli však popísané prípady chronickej hepatitídy E u osôb s výrazne oslabenou imunitou, hlavne u ľudí po transplantácii orgánov s imunosupresívnou liečbou (8,9).

Kazuistika

Opisujeme kazuistiku 30 ročnej ženy pôvodom z Pakistanu z provincie Pandžáb. Dva mesiace po príchode na Slovensko sa u ženy začali ťažkosti s trávením, opakované zvracanie, anorexia, bolesti pod pravým rebrovým oblú-

kom, bolesti krížov a ikterus. Zvýšené teploty neudávala. Dva dni pred objavením ťažkostí konzumovala huby. Vzhľadom na jazykovú bariéru bolo získavanie informácií od pacientky výrazne sťažené. Kontakt s hepatitídou pacientka neudávala. Pri vyšetrení praktickým lekárom bolo zrealizované vyšetrenie pečňových testov s nálezom: bilirubín $181\mu\text{mol/l}$, AST $9,48\mu\text{kat/l}$, ALT $6,89\mu\text{kat/l}$, hladiny GMT a ALP boli v norme. Následne bola vyšetrená na ambulancii Kliniky infektológie a cestovnej medicíny v Košiciach (KICM), kde vzhľadom na anamnestický údaj o konzumácii húb a vyššie hodnoty AST ako ALT, bolo vyslovené podozrenie na intoxikáciu hubami, pacientka bola odoslaná na vyšetrenie na internú kliniku, kde jej navrhli hospitalizáciu. Pacientka z ekonomických dôvodov (nemala zdravotné poistenie) hospitalizáciu odmietla a dostavila sa na ňu o 5 dní, kedy už subjektívne ťažkosti neudávala, došlo však k zvýrazneniu ikteru. V laboratórnom náleze počas pobytu na internej klinike bola výrazne elevovaná hladina konjugovaného bilirubínu so vzostupným trendom (celkový bilirubín $261\text{--}337\mu\text{mol/l}$). Boli zvýšené hladiny transamináz, výraznejšie AST, s klesajúcou tendenciou (AST $9,2\text{--}3,6\mu\text{kat/l}$, ALT $4,9\text{--}2,0\mu\text{kat/l}$). Hladiny cholestatických enzýmov GMT a ALP boli naďalej v normálnom rozmedzí. Z ďalších nálezov bola prítomná ťažká mikrocytová, hypochrómna anémia s hladinou hemoglobínu 75g/l a trombocytóza $563\times 10^9/\text{l}$. Bol predĺžený koagulačný čas, hodnota INR bola $1,55\text{--}1,7$. Glykémia bola v norme. Počas hospitalizácie boli zrealizované viaceré vyšetrenia za účelom zistenia príčiny ochorenia. Toxická príčina zistená nebola, zobrazovacie vyšetrenia (USG brucha, RTG hrudníka) boli v norme. Sérologickými vyšetreniami bola vylúčená hepatitída A, B i C. Pri opakovanom infektologickom vyšetrení bol navrhnutý odber protilátok na hepatitídu E, kedy bola zistená pozitívita protilátok anti-HEV IgM. Protilátky anti-HEV IgG boli negatívne, vyšetrenie HEV RNA metódou PCR zrealizované nebolo kvôli jeho nedostupnosti na Slovensku. Na základe sérologického dôkazu bola pacientka preložená na KICM, odkiaľ bola po 7 dňoch prepustená na vlastnú žiadosť s čiastočne zlepšenými výsledkami laboratórnych vyšetrení (bilirubín $223\mu\text{mol/l}$, AST $2,1\mu\text{kat/l}$, ALT $1,03\mu\text{kat/l}$). Liečba spočívala v diétno-režimových opatreniach, podávaní kyseliny urzodeoxycholovej, vitamínov B, K a hepatoprotektívnych látok. Príčina ťažkej anémie bola objasnená na základe doplnenia anamnestických údajov, keď

pacientka priznala, že bola pred ochorením gravidná a krátko pred vypuknutím choroby došlo k spontánnemu potratu s proťahovaným krvácaním. Pri kontrolnom vyšetrení v hepatologickej ambulancii 2 týždne po prepustení, bol evidentný pokles patologických hodnôt a po 2 mesiacoch boli všetky pečeňové testy aj trombocyty v norme, hladina hemoglobínu sa zvýšila na 95g/l, pacientka bola subjektívne bez ťažkostí. Prehľad laboratórnych výsledkov a ich dynamika sú znázornené v tabuľke 1.

Diskusia

Hepatitída E v gravidite okrem toho, že je spojená s častým úmrtím žien, býva spojená aj s vysokým podielom potratov, predčasných pôrodov a úmrtí živonarodených detí krátko po pôrode (7). Podľa publikovaných údajov, v treťom trimestri gravidity má jedna tretina žien infikovaných vírusom hepatitídy E ťažkú formu vedúcu k fulminantnému pečeňovému zlyhaniu. V endemických oblastiach predstavuje významnú príčinu mortality u tehotných žien, v Bangladéši je zodpovedná za takmer 10% úmrtí gravidných žien (10). Významná perinatálna morbidita a mortalita novorodencov spolu s častou detekciou vírusu hepatitídy E pomocou PCR metodík v puočníkovej krvi alebo v krvi novorodencov poukazuje na častý prenos infekcie vírusom hepatitídy E z matky na dieťa počas gravidity (11). U našej pacientky, ktorá ochorela na hepatitídu E v prvom trimestri gravidity, predpokladáme, že práve hepatitída E a možná infekcia plodu viedla u nej k potratu

s proťahovaným krvácaním. Zároveň priebeh ochorenia bol u pacientky klinicky manifestný s výrazným ikterom. Išlo o najzávažnejší priebeh ochorenia, spomedzi 4 pacientov, ktorí boli doteraz liečení na KICM s hepatitídou E. Tento závažnejší priebeh pravdepodobne takisto súvisí s pridruženou graviditou. Ochorenie nevedlo k zlyhaniu pečene. K zlyhaniu pečene dochádza hlavne u žien v posledných mesiacoch gravidity. Vzhľadom na závažný priebeh hepatitídy E v gravidite je cestovanie do endemických oblastí v období gravidity vysoko rizikové, nakoľko účinná vakcína nateraz nie je komerčne dostupná, napriek rastúcej sile dôkazov o účinnosti doteraz skúšaných rekombinantných vakcín (10). Bolo by veľkým prínosom hlavne pre ženy žijúce v krajinách s endemickým výskytom hepatitídy E, keby bola vakcína proti hepatitíde E komerčne dostupná. Nateraz je použitie vakcíny schválené v Číne od decembra roku 2011, ide o vakcínu čínskej výroby (10).

Záver

Hepatitída E je ochorenie, ktoré zvyčajne nemá závažný priebeh a mortalita u mužov a netehotných žien je <0,1%. Ochorenie je však veľmi závažné v gravidite, kedy často vedie k intrauterinnej infekcii s následným potratom alebo predčasným pôrodom dieťaťa a v treťom trimestri aj k častému fulminantnému zlyhaniu pečene a smrti matky. To zvyšuje mortalitu ochorenia v celkovej populácii na 1-4%. Veľkým prínosom by bolo zavedenie účinnej vakcíny na komerčný trh.

Tab. 1: Výsledky laboratórnych vyšetrení a ich časová dynamika

Dátum odberu	7.8.2012	14.8.2012	21.8.2012	5.9.2012
Bilirubín(μmol/l)	261	337	223	61
AST(μkat/l)	9,21	3,6	2,1	1,16
ALT(μkat/l)	4,92	2,0	1,03	0,85
GMT (μkat/l)	0,53	0,4	0,36	-
Hemoglobín(g/l)	75	72	75	88
Trombocyty(x10 ⁹ /l)	563	704	500	315
INR	1,55	1,70	-	-

Literatúra

1. Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS, Ketiladze ES, Braginsky DM, Savonov AP, et al. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology* 1983;20:23–31.
2. Reyes GR, Yarbough PO, Tam AW, Purdy MA, Huang CC, Kim JS, et al. Hepatitis E virus (HEV): the novel agent responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Gastroenterol Jpn* 1991;26(Suppl 3):142–7.
3. Purcell RH, Emerson SU. Hepatitis E: An emerging awareness of an old disease. *J Hepatol* 2008;48:494–503.
4. Wedemeyer H, Pischke S, Manns MP. Pathogenesis and Treatment of Hepatitis E Virus Infection. *Gastroenterology* 2012;142:1388–1397.
5. Aggarwal R, Naik S: Epidemiology of hepatitis E. Current status. *J Gastroenterol and Hepatol* 2009;24:1484–1493.
6. Navaneethan U, Al Mohajer M, Shata MT. Hepatitis E and pregnancy: understanding the pathogenesis. *Liver Int* 2008;28:1190–1199.
7. Kumar A, Beniwal M, Kar P, et al. Hepatitis E in pregnancy. *J Gynaecol Obstet* 2004;85(3):240–244.
8. Kamar N, Selves J, Mansuy JM, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 2008;358:811–17.
9. Gerolami R, Moal V, Colson P. Chronic hepatitis E with cirrhosis in a kidney-transplant recipient. *N Engl J Med* 2008;358:859–60.
10. Labrique AB, Sikder SS, Krain LJ, et al. Hepatitis E, a Vaccine-Preventable Cause of Maternal Deaths. *Emerging Infectious Diseases* 2012;18(9):1401–1404.
11. Schréter I, Paraličová Z. Vírusové hepatitídy v gravidite. *Gynekol Prax* 2012;10 (2):55–58.
12. Chalupa P, Vasickova P, Pavlik I, Holub M. Endemic hepatitis E in the Czech Republic. *Clin Infect Dis* 2014;58(4):509–16.

Trendy v hepatológii

ATYPICKÝ PRIEBEH KOŽNEJ REAKCIE POČAS ANTIVÍRUSOVEJ LIEČBY HEPATITÍDY C TROJKOMBINÁCIOU. KAZUISTIKA

Róbert Linter, Viera Kupčová

III. interná klinika LFUK a Univerzitetnej nemocnice, Nemocnica akad. L. Déreza Bratislava

Súhrn

Infekcia vírusom hepatitídy C predstavuje závažný celosvetový medicínsky problém najmä v dôsledku možnej progresie do cirhózy pečene a hepatocelulárneho karcinómu. Pravdepodobný počet celosvetovo infikovaných ľudí je približne 185 ± 15 miliónov. V práci je opísaný prípad 63-ročnej pacientky s chronickou hepatitídou C, dynamika ochorenia, aplikované diagnostické i liečebné postupy, ako aj možné vedľajšie účinky liečby. V práci popisujeme výskyt kožného exantému v priebehu liečby trojkombináciou (boceprevirom, interferónom alfa 2a a ribavirínom), dynamiku ústupu tohto nálezu a možné príčiny. Práca poukazuje na variabilitu priebehu liečby, úspešnosti liečby, potrebu neustáleho hodnotenia a usmerňovania terapie za účelom dosiahnutia žiadaného výsledku. Včasná diagnostika, adekvátne liečba s pravidelnou kontrolou klinického nálezu a vírusových markerov sú predpokladom pre predĺženie prežitia pacientov s chronickou vírusovou hepatitídou C.

Kľúčové slová

Hepatitída C - cirhóza pečene - boceprevir - interferón alfa - ribavirín

ATYPICAL COURSE OF SKIN REACTION DURING ANTIVIRAL TREATMENT OF HEPATITIS C BY TRIPLE THERAPY. CASE REPORT

Róbert Linter, Viera Kupčová

3rd Department of Internal Medicine, Medical Faculty, Comenius University and Déreza's Hospital of University Hospital, Bratislava

Abstract

Hepatitis C infection is a serious medical problem worldwide mainly due to the potential progression of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The estimated number of infected people worldwide is about 185 million $\pm$ 15 million. The paper describes a case of 63 year old patient with chronic hepatitis C, the disease dynamics, applied therapeutic and diagnostic procedures and possible side effects of treatment. In this work we describe the occurrence of skin exanthema during treatment with triple therapy (boceprevir, interferon alpha 2a, and ribavirin), the dynamics of the retreat of the findings and possible causes. This article demonstrates the variability of the course of treatment, the achievements of treatment and the need for continuous evaluation and regulation to achieve the desired result. Making early diagnosis and adequate therapy with continuous control of clinical findings and viral markers is essential for prolonging the survival rate of patients with chronic viral hepatitis C.

Key words

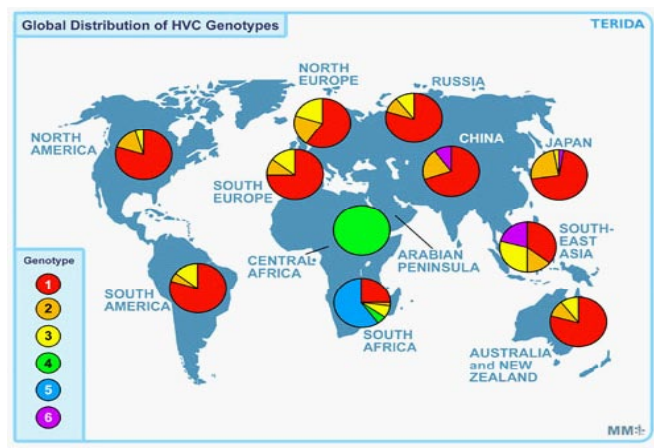
Hepatitis C - liver cirrhosis - boceprevir - interferon alpha - ribavirin

Úvod

Vírusová hepatitída C predstavuje infekčné ochorenie prednostne postihujúce pečenné bunky. HCV je jednou z hlavných príčin chronických pečenných ochorení. Ukázalo sa, že sa môže podieľať na viac ako 60% všetkých pečenných chorôb (10). Predpokladá sa, že celosvetový počet infikovaných predstavuje

približne 185 ± 15 miliónov ľudí, čo predstavuje 3% populácie (12). Hlavnými cestami šírenia HCV infekcie bol v minulosti prenos krvnými derivátmi, v súčasnosti intravenózne aplikácia drog, tetováž, piercing, sexuálny kontakt, iatrogénna cesta pri kontaminácii, vertikálny prenos z matky na plod, ale aj iné možné cesty prenosu ako transplantácia orgá-

nov, pravidelná hemodialýza a pod. (6). Infekcia vírusom hepatitídy C prebieha vo väčšine prípadov asymptomaticky. Akútne sa choroba manifestuje približne v 15%, pričom príznaky sú nešpecifické, prechod do chronickej formy sa udáva v širokom rozmedzí 50-80%. Často prichádza pacient k lekárovi až v pokročilom štádiu pečeňového ochorenia so znakmi cirhotickej prestavby, inokedy až s hepatocelulárnym karcinómom pečene (1).



Obr. 1: Celosvetová distribúcia jednotlivých genotypov HCV (<http://www.gregoryledet.com/tag=hep-c>)

História

Pôvodcom HCV infekcie je RNA vírus z čeľade Flaviridae, ktorého veľkosť je 55-65 nm. Genóm v podobe jednovláknovej RNA tvorí 9 600 báz kódujúcich zložený proteín, ktorý sa za pomoci enzýmov hostiteľskej bunky štiepi na aktívne štrukturálne a neštrukturálne proteíny potrebné k stavbe HCV víru. HCV vykazuje výraznú heterogenitu, najmä v oblasti vírusového obalu, ktorý je tvorený obalovými glykoproteínmi E1 a E2 (14). Rozoznávame 6 základných genotypov označovaných číslicami od 1 do 6 a približne 30 subtypov, z ktorých sa v Európe vyskytujú najmä prvé tri s jednoznačnou dominanciou genotypu 1b (16). Pôvodca ochorenia hepatitídy C bol prvýkrát identifikovaný v roku 1989 výskumným tímom doktora Michaela Houghtona. Dovtedy boli známe len dve skupiny vírusových hepatitíd A a B, avšak nie všetky hepatitídy spĺňali podmienky zaraďovania do uvedených skupín. Pre tieto hepatitídy sa preto vytvorila skupina pod názvom non-A a non-B hepatitídy, ktorých výskyt sa začal zvyšovať v skupine pacientov po transfúziách krvi. Presná identifikácia tohto RNA vírusu

z čeľade Flaviridae bola realizovaná až v roku 1992, prvýkrát vizualizovaná elektrónovým mikroskopom v roku 1995 (5).

Klinické prejavy

Vzhľadom na často sa vyskytujúci chronický priebeh infekcie, chýba u pacientov infikovaných vírusom HCV klinická manifestácia a ochorenie často prebieha asymptomaticky (11). V ojedinelých prípadoch (cca 15%) môže infekcia prebiehať formou akútnej hepatitídy C, kedy dominujú nešpecifické príznaky ako: dyspeptický syndróm, únava, slabosť, horúčka, nechutenstvo, nevykonnosť, bolesti brucha pri hepatomegálii a ikterus (vzácné). Akútna fáza sa však v mnohých prípadoch neprejaví a ochorenie prechádza do chronicity bez toho, aby si to pacient všimol. Prechod akútnej infekcie do chronickej predstavuje 70-80% (4). Aj keď príznaky chronickej hepatitídy C sú rovnako nešpecifické, objavujú sa dôsledky chronického poškodenia pečene vedúce k portálnej hypertenzii, portálnej gastropatii, poruche syntetickej i detoxikačnej funkcie pečene a postupne sa rozvíja obraz cirhózy pečene (13).

Diagnostika

Metódy diagnostiky HCV infekcie sa zakladajú na sérologickej a molekulárno-genetickej detekcii (9). Kým sérologické metódy sú zamerané na stanovenie protilátok proti HCV (anti-HCV), zatiaľ molekulárno-genetické detekujú metódou PCR prítomnosť genetického materiálu vírusu v podobe jednovláknovej molekuly RNA. Protilátky anti-HCV sú markerom expozície pacienta vírusom a poukazujú na veľkú pravdepodobnosť pretrvávania vírusu HCV v organizme. Protilátky anti-HCV nemajú neutralizačný efekt, nie sú nositeľom imunity organizmu (15). Na skríninové vyšetrenie protilátok anti-HCV sa používa ELISA metóda III. generácie, ktorá má senzitivitu okolo 97% a špecifickosť až 99%. Anti-HCV protilátky sú detekované väčšinou za 6 - 8 týždňov po získaní infekcie. K detekcii sekvencií vírusovej RNA v pečeni a v sére sa používa metóda polymerázovej reťazovej reakcie (PCR). PCR je supersenzitívna metóda využívajúca techniku replikácie a amplifikácie nukleových kyselín s následnou detekciou špecifických sekvencií. Pozitívny dôkaz HCV RNA metódou PCR znamená na rozdiel od dôkazu anti-HCV

protilátok – aktívnu infekciu HCV. Stanovenie jednotlivých genotypov vírusu hepatitídy C a kvantitatívne stanovenie HCV RNA PCR je kritériom pre rozhodovanie o trvaní liečby, stanovenie HCV RNA je dôležité aj pre vyhodnotenie účinnosti liečby.

Liečba

Cieľom liečby chronickej hepatitídy C je zabrániť progresii neskorších komplikácií infekcie HCV (najmä cirhózy pečene a hepatocelulárneho karcinómu), čo je možné trvalou eradikáciou infekcie HCV z organizmu (2). Za dôkaz trvalej eradikácie vírusu HCV (sustained virological response - SVR) sa považuje negatívna sérová HCV RNA metódou PCR v 24 týždni po skončení liečby, t.j. hodnota HCV RNA do 50 IU/ml (8). Naivní pacienti so splnenou indikáciou antivírusovej liečby sú liečení (okrem niektorých indikovaných prípadov) dvojkombináciou pegylovaného interferónu (PEG-IFN) a ribavirínu (11). Pred začatím liečby a po 12 týždňoch liečby sa stanoví sérová hladina HCV RNA kvantitatívne a zhodnotí sa dynamika oproti východiskovej hodnote. Pokiaľ klesne virémia v 12. týždni liečby o $2 \log_{10}$, čo predstavuje redukciu vírusovej nálože minimálne o 99%, odporúča sa pokračovať v liečbe do celkových 24 (pri infekcii genotypom 2 alebo 3) alebo 48 týždňov (pri infekcii genotypom 1 alebo 4). Pokiaľ sa nedosiahne v 12. týždni redukcia vírusovej nálože HCV RNA o 99% (early virological response - EVR), je potrebné prehodnotiť liečbu, pretože dosiahnutie SVR je minimálne pravdepodobné (okolo 3%) (3,9,15). Do liečby chronickej hepatitídy C boli už aj v SR zavedené nové antivirotiká - boceprevir a telaprevir. Tieto nové molekuly v kombinácii s doterajšou dvojkombináciou - pegylovaný interferón + ribavirín (PI+R) - zvyšujú trvalú virologickú odpoveď na viac ako 70%, čo znamená zvýšenie účinnosti liečby o 40% v porovnaní s doterajším štandardom (17). Trojkombinácia telaprevir resp. boceprevir + pegylovaný interferón + ribavirín sa považuje v súčasnosti celosvetovo za nový štandard liečby chronickej hepatitídy C u indikovaných pacientov (7).

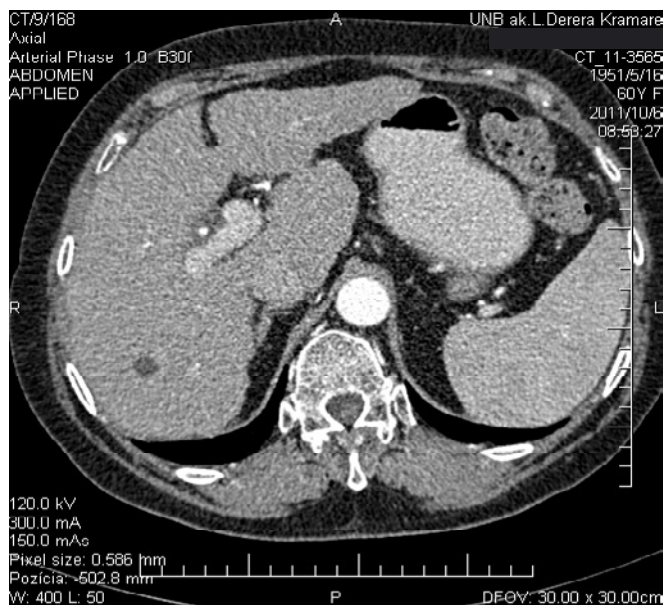
Popis prípadu

Anamnéza a predchorobie: Pacientka H. L. narodená v roku 1951, do roku 2003 s anamnézou diabetes mellitus 2. typu na PAD a arte-

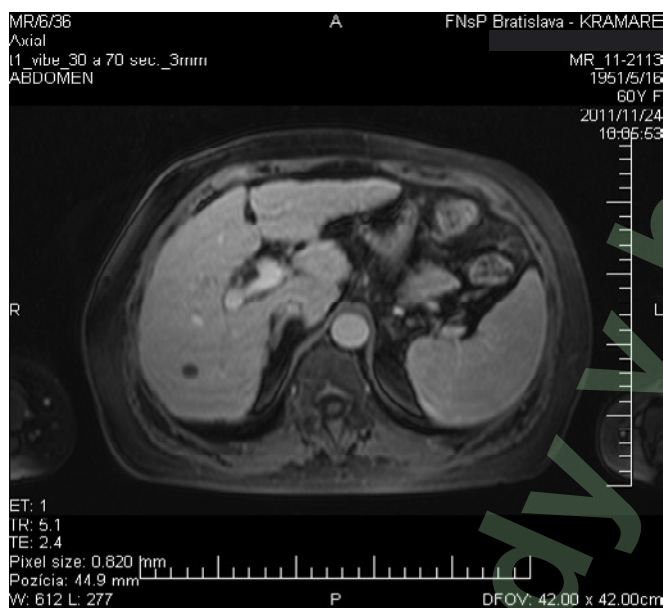
riálnej hypertenzie. V detstve okrem operácie pre akútnu apendiciditu prekonala len bežné ochorenia. V osobnej anamnéze okrem uvedených diagnóz je údaj o kompletnej hysterektómii s plastikou uretry.

Od marca 2003 sa u pacientky postupne prejavili rôzne nešpecifické ťažkosti (slabosť, únava, dyspeptické ťažkosti, pyróza), postupný pokles hmotnosti a laboratórny nález zvýšenej aktivity pečňových enzýmov ALT (3x), AST (3x), GMT (5x). V auguste 2004 bola odoslaná na hepatologickú ambulanciu, kde bola okrem elevovaných hepatálnych enzýmov potvrdená pozitivita anti-HCV a HCV RNA metódou PCR. V ostatnom náleze bola zistená trombocytopénia 106 000, USG nález miernej hepatosplenomegálie a objektívne palpovaná pečeň +3 cm, N II-III.

V októbri 2004 bola vykonaná necielená biopsia pečene, ktorá potvrdila stredne ťažký portálny zápal (skóre 3), stredne ťažkú periportálnu hepatitídu (skóre 2-3), bez konfluentnej nekrózy (skóre 0) a prítomnosť viacerých fokálnych sínusoidálnych infiltrátov (skóre 2-3). Fibróza sa nedala zodpovedne hodnotiť, periportálna expanzia však bola evidentná. Špeciálne farbenia pre malú reprezentatívnosť sa nerobili. Aj keď sa jednalo o nereprezentatívny materiál, usudzovalo sa z neho na chronickú (v.s. HCV) hepatitídu s miernym/stredným stupňom aktivity (celkové skóre 7-9) a podľa analýzy vzorky histologického nálezu patológa na štádium minimálnej fibrózy (štádium 1). Následne od decembra 2004 bola začatá liečba kombináciou pegylovaného interferónu alfa 2b + ribavirínu v trvaní 48 týždňov, liečba však nebola úspešná. V apríli 2005 a februári 2006 bola opakovane potvrdená vysoko pozitívna HCV RNA s genotypom 1b. V júni 2009 na USG brucha bola pečeň hraničnej veľkosti, štruktúra charakteru steatofibrózy. Žlčovody neboli dilatované. Pankreas a obličky boli až na drobnú cystu (20 mm) v dolnom póle vľavo bez zmien, slezina na hornej hranici normy 13,5 x 6,5 cm. Cholecysta bola echoprázdna s prítomnosťou sludge vo funde. **Záver:** Parenchymatózna lézia heparu a cysta renis l. sin.



Obr. 2: CT brucha 9/2011



Obr. 3: MR brucha 5/2012

V septembri 2009 vykázalo HCV RNA – kvantitatívnym vyšetrením 9 612 000 kópií/ml. U pacientky bola indikovaná opakovaná liečba pegylovaným IFN alfa 2a + ribavirínom v trvaní 72 týždňov. V apríli 2010 sa dosiahol prechodne výsledok negatívneho HCV RNA, ktoré bolo však v marci 2011 opäť pozitívne – relaps ochorenia. Kontrolné USG brucha realizované v auguste 2011 poukázalo na miernu progresiu hepatomegálie v medioklavikulárnej čiare na 15,4 cm so zrnitejšou echoštruktúrou, bez ložiskových zmien a progresiu splenomegálie na 14,5 x 8,8 cm.

Pre mierny vzostup hladiny alfa-fetoproteínu AFP 7,44 (0,61-6,65) sme v októbri 2011 urobili CT vyšetrenie brucha, ktoré potvrdilo popri hepatosplenomegálii a cirhóze pečene aj okrúhlu cystu veľkosti 11 mm v segmente S6, drobnú hypervaskularitu v segmente S4b/S5 - ako dif. dg. dysplastický uzol event. dobre diferencovaný HCC, ako aj oválne ložisko medzi ľavým lalokom pečene a žalúdkom, ktorý skôr pripomínal prestavbový uzol pečene. Periportálne a perikardiálne boli prítomné zmnožené, ale len hranične široké LU. Pre nejednoznačný nález, či sa jedná o benígny uzol alebo hepatocelulárny karcinóm (HCC), sme sa rozhodli pacientku dispenzarizovať a s odstupom času vyšetrenie opakovať. V máji 2012 sme realizovali MR brucha, kde sa inkriminovaný hypervaskulárny uzol v segmente S4b/S5 nezobrazil a oválne ložisko v tesnom kontakte s lobus caudatus javilo známky prestavbového uzla pečene.

U pacientky sme pokračovali v sledovaní celkového stavu a laboratórnych parametrov. Na základe stanovenej kvantity HCV RNA, ktorá bola v apríli 2012 8 880 000 IU/ml, sme v auguste 2012 zahájili liečbu trojkombináciou pegylovaný IFN alfa 2a + ribavirín + boceprevir. Po 12 týždňoch liečby - v novembri 2012 - sme dosiahli negatívne hodnoty HCV RNA. Hodnoty pečeneových enzýmov boli v norme: AST- 0,37; ALT- 0,42; ALP- 0,93; GMT- 0,53.

V uvedenom mesiaci sa však u pacientky objavili svrbivé makulo-papulózne vyrážky prevažne na trupe, v gluteálnej oblasti, na ramenách, v záhyboch v podpazuší, aj pod kolenami, pocit opuchu tváre a mierne edémy dolných končatín. Pacientka bola opakovane vyšetrovaná za ambulantných podmienok, bola nasadená liečba antihistaminikami, spolu s lokálnou liečbou kortikoidmi v podobe krémov a emulzií, ktorá spočiatku nepriniesla žiadany efekt, skôr bola zaznamenaná progresia kožného exantému. Pacientku sme preto dňa 15.11.2012 hospitalizovali na III. internej klinike LFUK za účelom doriešenia kožného výsevu a zistenia príčiny ťažkostí. V objektívnom náleze boli prítomné mierne subfebrility, mikrobiologicky záchyt E. coli v moči a na koži horných končatín kultivačne Propionibacterium acnes. V laboratórnom obraze bola prítomná zvýšená hodnota CRP (44,8 ...7,47), mierna leukopénia, ľahká eozinofília. Konzultovaný dermatológ vyhodnotil kožný



Obr. 4-5: Makulo-papulózny exantém na koži pacientky

exantém ako Toxicoderma maculopapulosa nejasej etiológie a neodporučil prerušiť terapiu základného ochorenia. Terapeuticky sme lokálne podávali kortikoidy (Locoid lipokrém a masť) a p.o. Dithiaden a Telfast.

Pristúpili sme k histologickému vyšetreniu kože, ktoré hodnotilo vzorky ako histologický obraz urtikárie, bez známkov lymfocytovej kapilaritídy. U pacientky sme pokračovali v liečbe základného ochorenia, bez prerušenia, ako aj v terapii odporúčanej dermatológom, sanovali sme defektný chrup a preliečili sme močový infek antibiotikami podľa citlivosti. Pri prepustení sme zaznamenali ústup svrbenia, postupné splývanie, blednutie exantému a ústup na trupe, s miernym pretrváváním na končatinách, ktoré tiež neskôr ustúpilo.

Na konci liečby (48. týždeň) bolo HCV RNA met. PCR u pacientky negatívne.

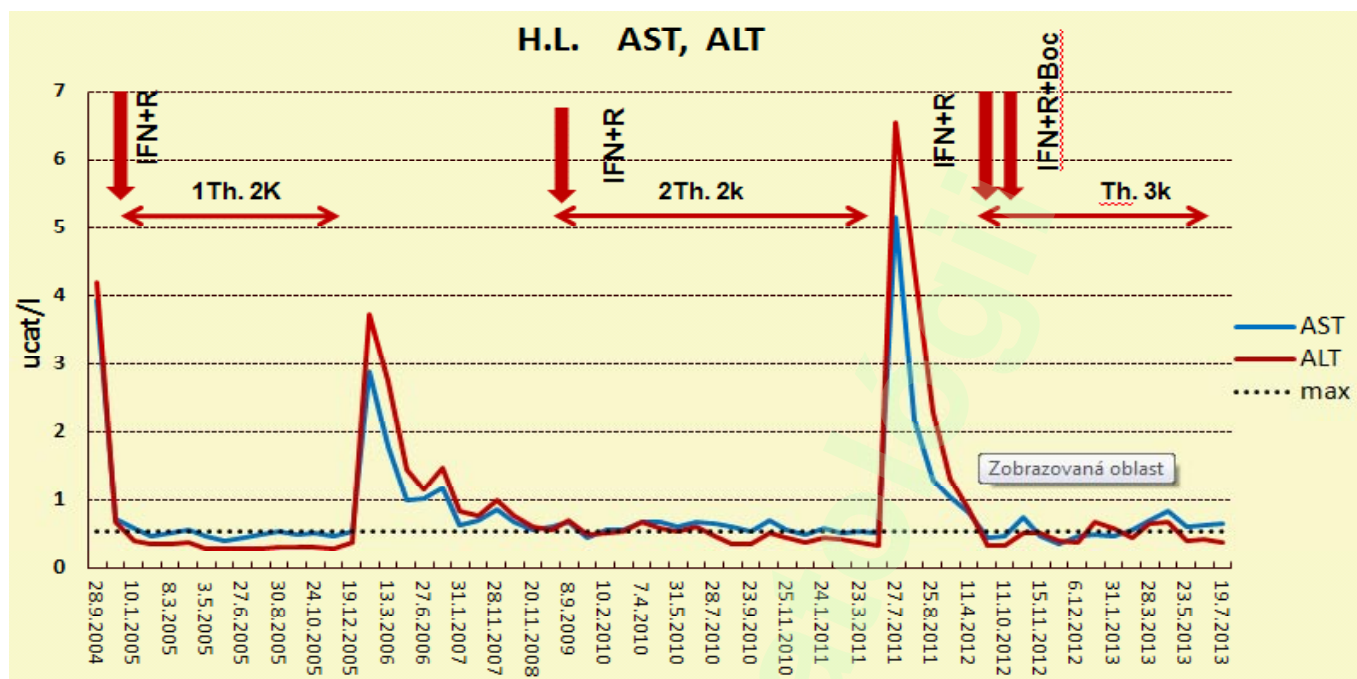
Diskusia a záver

Vírusová hepatitída C je pomaly progredujúce ochorenie, ktoré prechádza v 80% prípadov do chronickej formy. Chronické ochorenie môže viesť k ťažkému poškodeniu pečene a vzniku cirhózy, alebo až hepatocelulárneho karcinómu. Progresia ochorenia je vo väčšine prípadov pomalá a trvá 10 až 20 rokov.

U našej pacientky bola zaznamenaná pomerne rýchla progresia ochorenia od r. 2004 do r. 2011. Otázkou zostáva, či u nej ochorenie progredovalo len v dôsledku samotnej vírusovej infekcie, alebo sa na rýchlejšej progresii ochorenia spolupodieľali aj iné faktory, ako

napr. diabetes mellitus, obezita, resp. prítomnosť metabolického syndrómu. Vírus s genotypom 1b je známy horšou odpoveďou na liečbu dvojkombináciou a len u časti pacientov sa podarí dosiahnuť trvalú virologickú odpoveď (tzv. sustained virological response – SVR). Najmä u pacientov s vyšším stupňom fibrózy býva niekedy odpoveď len prechodná, ako tomu bolo aj u tejto pacientky.

Za zmienku stojí aj posúdenie adekvátnej výpovednosti výsledkov posúdenia stupňa fibrózy na základe morfológického vyšetrenia pečene realizovaného na začiatku choroby. Necielená biopsia pečene bola vykonaná v októbri 2004, pričom patológ hodnotil, že ide o nereprezentatívny materiál, s nálezom zápalu strednej aktivity a štádiom minimálnej fibrózy. O sedem rokov neskôr - v októbri 2011 - boli na CT brucha prítomné už jednoznačné znaky cirhotickej prestavby pečene. Z hľadiska uvádzaných ložiskových zmien v pečeni - opakované ultrasonografie brucha realizované 3x za obdobie 2004-2011 nepotvrdili žiadne ložiskové postihnutie pečene. V októbri 2011 realizované CT brucha potvrdzuje drobnú hypervaskularitu veľkosti 8 mm v segmente S4b/S5. Kontrolné MR so zameraním na diagnostiku daného ložiska však nezachytilo žiadne ložisko popisované pri CT vyšetrení. Pravdepodobne sa teda jednalo o benígny, dysplastický uzol, v.s. prestavbový uzol. Kožná reakcia, ktorá sa u pacientky rozvinula po 3 mesiacoch od začatia liečby trojkombináciou (interferón alfa 2a, ribavirín, boceprevir) viedla spočiatku k pred-



Graf 1: Dynamika pečeňových enzýmov v priebehu opakovanej liečby dvojkombináciou (2K) a pri liečbe trojkombináciou (3K).
Legenda: IFN: pegylovaný interferón, R: ribavirín, Boc: boceprevir

pokladanému záveru dermatológov, že sa jedná o toxoalergickú reakciu kože. Suponovali sme toxoalergickú reakciu kože ako dôsledok možnej neskorej formy intolerancie na hlavnú zložku bocepreviru, alebo na prídavné aditíva preparátu. Príznaky však boli dobre tolerované a neboli indikáciou k prerušeniu liečby. Po aplikácii antihistaminík a lokálnej terapii došlo k postupnému ústupu exantému aj pri pokračovaní antivírusovej liečby základného ochorenia. Medzi hlavné nežiaduce účinky bocepreviru patria anémia, neutropénia, nauzea, dysgeuzia a bolesti hlavy. V klinických štúdiách s boceprevirom, ktoré zahŕňali 1 500 pacientov, bol výskyt kožnej urtikárie a exantému hodnotený ako menej častý t. j. 0,1% - 1%. U našej pacientky sa príznaky objavili po období 12 týždňov liečby. Nie je vylúčené, že u pacientky došlo k interakcii liekov, ktoré sa metabolizujú pomocou enzýmu CYP 3A4/5, ktoré pacientka užívala z iných indikácií, čo mohlo viesť k nedostatočnej eliminácii bocepreviru a iných liekových metabolitov. V dôsledku vysokých až toxických hodnôt bocepreviru to následne mohlo umocniť jeho nežiaduce účinky s následnou klinickou manifestáciou. U pacientky sme pokračovali v antivírusovej liečbe bez prerušenia alebo zmeny dávkovania a aj napriek tomu došlo k zmierneniu až k ústupu kožných

príznakov. Zlepšenie klinických príznakov nastalo po aplikácii kortikoidov a antihistaminík, ktoré boli indikované dermatológom ako liečba toxoalergickej reakcie. Pri analýze liekovej anamnézy sme zaznamenali možnú súvislosť s antidiabetickými preparátmi, ktoré boli tesne pred objavením sa kožných príznakov zmenené rajónnym diabetológom. Je známe, že zo skupiny antidiabetík je metformín tým preparátom, ktorý vedie k mnohým interakciám s anti-HCV liečbou, čo bolo zaznamenané i v mnohých štúdiách. V našom prípade sa však jednalo o preparáty s účinnou látkou Glimepirid a to GLIBEZID, ktorého zámena za MELYD bola indikovaná z dôvodu dosiahnutia optimálnej gramáže a za účelom korekcie glykémie. Aj napriek tomu, že je účinná látka tá istá, zloženie liekov sa líši najmä pomerom aditív. Nie je vylúčené, že aj tieto mohli viesť k interakcii s liekmi, ktoré pacientka súčasne užívala, s následnou kožnou manifestáciou. Na interakcii sa mohli podieľať tak antivirotické lieky, ako aj iné preparáty (beta-blokátory, ACE inhibítory, blokátory kalciového kanála), ktoré pacientka užívala. Z hľadiska antidiabetík - počas súčasného užívania preparátov obsahujúcich glimepirid súbežne s kombinovanou antivirotickou liečbou - doteraz neboli v žiadnych štúdiách zaznamenané podobné nežiaduce účinky. Pri

liečbe trojkombináciou boli popísané viaceré liekové interakcie. Preto je potrebná zvýšená ostražitosť a dôsledné monitorovanie pacientov v priebehu liečby trojkombináciou nielen z hľadiska subjektívnych ťažkostí pacienta, ale aj celkového klinického stavu, ako aj laboratórnych ukazovateľov.

V článku opisovaná pacientka nakoniec 72. týždeň (6 mesiacov po ukončení liečby trojkombináciou) dosiahla trvalú virologickú odpoveď (SVR) a je v dobrom klinickom stave.

Práca bola realizovaná s podporou grantu VEGA MŠSR a SAV: č. 1/0969/12

Literatúra

1. Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML, et al. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 kD)/ribavirin. *J Hepatol* 2005a;43(3):385-433.
2. Fried MW, Schiffman ML, Reddy KR et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;345(12):875-912.
3. Hadziyannis S, Sette H, Morgan T, et al. Peginterferon alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140 (5):286-355.
4. Hiroishi K, Ito T, Imawari M. Immune responses in hepatitis C virus infection and mechanisms of hepatitis C virus persistence. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:1423-1482.
5. Irshad M, Khushboo I, Singh S. Hepatitis C virus (HCV): Scott JD, Gretch DR. Molecular diagnostics of hepatitis C virus infection. A systematic review. *JAMA* 2007;297:725-758.
6. Jarčuška P, Bodnarová B, Veseliny E, Zakuciova M. Ribavirín v liečbe chronickej hepatitídy C. *Gastroprax* 2007;6(4):187-198.
7. Jensen DM, Marcellin P, Freilich B, et al. Re-treatment of Patients With Chronic Hepatitis C Who Do Not Respond to Peginterferon-2b. A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2009;150(7):488-561.
8. Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40 kd)/ribavirin therapy. *Hepatology* 2006;43 (5):914-960. Elektronická publikácia dostupné na: <http://www.gregoryledet.com/tag=hep-c>
9. Kaiser S, Lutze B, Hass HG, et al. High sustained virological response rate in HCV genotype 1 relapser patients retreated with peginterferon alfa-2a (40 kD) plus ribavirin for 72 weeks. *Hepatology* 2008;48(suppl):1005-1140.
10. Kwo P, Lawitz E, McCone E, et al. HCV Sprint-1 Final Results: SVR 24 from a Phase 2 Study of Boceprevir Plus PEGINTRON™ (Peginterferon Alfa-2B) / Ribavirin Treatment - Naive Subjects with Genotype-1 Chronic Hepatitis C. *J Hepatol* 2009;50(suppl1):S4.
11. Ladero JM, Lopez-Alonso G, Devesa MJ, et al. "12 weeks' stopping rule" in the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C: two prognostic categories under the same label? *Scand J Gastroenterol* 2008;43(8):959-983.
12. Lindsay et al. Pegylated interferon alfa-2b compared to interferon alfa-2b for the initial treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;34:335-403.
13. McHutchison JG, Lawitz EJ, Schiffman LM, et al. Peginterferon Alfa-2b or Alfa-2a with Ribavirin for Treatment of Hepatitis C Infection. *N Engl J Med* 2009;361(6):570-593.
14. McHutchinson JG, Gordon SC, Schiff ER, et al and the Hepatitis Interventional Therapy Group. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;339:1385-1492.
15. Poynard T, Colombo M, Bruix J, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin: effective in patients with hepatitis C who failed interferon alfa/ribavirin therapy. *Gastroenterology* 2009;136(5):1488-1616.
16. Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL, et al. Hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial group. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology* 2004;126(4):985-1023.
17. Schiff E, Poordad F, Jacobson I, et al. Boceprevir (B) combination therapy in null responders (NR): Response dependent on interferon responsiveness. *J Hepatol* 2008;34(suppl 2):S46.

MUDr. Robert Linter

III. interná klinika LFUK a UNB, Univerzitná nemocnica Bratislava, Nemocnica akad. L. Dérera
Limbová 5, 833 05 Bratislava
linter86@gmail.com

DIABETICKÁ HEPATOPATIA A OXIDAČNÝ STRES

Ladislav Turecký¹, Viera Kupčová², Eva Uhlíková¹¹Ústav lekárskej chémie, biochémie a klinickej biochémie LFUK v Bratislave²III. interná klinika LFUK a Univerzitnej nemocnice, Nemocnica akad. L. Déreza, Bratislava**Súhrn**

Diabetes mellitus je metabolická choroba, ktorá je relatívne často spojená s rozvojom tukového ochorenia pečene alebo steatohepatitídy. Je to hlavne diabetes mellitus 2. typu, ktorý je spojený s rozvojom tukovatenia pečene. Zvýšený oxidačný stres a lipoperoxidácia pravdepodobne zohrávajú dôležitú úlohu vo vývoji tohto typu poškodenia pečene. V tkanive pečene môže byť viacero potenciálnych zdrojov reaktívnych radikálov kyslíka, z nich medzi hlavné patria monooxygenázový systém cytochrómu P-450 a peroxizómový systém. Cieľom našej práce bolo zistiť na modeli experimentálneho streptozotocínového diabetu vyvolaného u novonarodených potkanov, ktorý sa považuje za model zodpovedajúci diabetu 2. typu, či dochádza k zvýšeniu oxidačného stresu v tkanive pečene experimentálnych zvierat. Zároveň nás zaujímali biochemické zmeny v systémoch schopných produkovať reaktívne radikály v pečeni – monooxygenázový systém cytochrómu P-450 a peroxizómy. Ako ukázali výsledky našej štúdie, v pečeni diabetických zvierat dochádzalo k nárastu aktivity nestimulovanej ako aj stimulovanej lipoperoxidácie (40%, resp. 70%). Zistili sme aj významný nárast množstva cytochrómu P-450 v pečeni diabetických potkanov ako aj enzýmovej aktivity cytochrómu P-450. Zistili sme významnú pozitívnu koreláciu medzi aktivitou lipoperoxidácie a množstvom cytochrómu P-450, resp. jeho enzýmovou aktivitou. Aktivita peroxizómovej katalázy bola mierne znížená. Výsledky našej štúdie potvrdili predpoklady o úlohe oxidačného stresu v patogenéze diabetickej steatózy pečene. Pravdepodobným zdrojom radikálov kyslíka je monooxygenázový systém cytochrómu P-450. Na rozvoji oxidačného stresu sa pravdepodobne podieľa aj peroxizómový systém. Zvýšenie aktivity peroxizómovej beta-oxidácie vyšších mastných kyselín známe z literatúry, spolu so zníženou aktivitou katalázy, by mohlo byť taktiež dôležitým zdrojom reaktívnych radikálov kyslíka.

Kľúčové slová

Diabetes mellitus – lipoperoxidácia – cytochróm P450 – peroxizómy – steatóza pečene

DIABETIC HEPATOPATHY AND OXIDATIVE STRESSLadislav Turecký¹, Viera Kupčová², Eva Uhlíková¹¹Institute of Medical Chemistry, Biochemistry and Clinical Biochemistry²3rd Department of Internal Medicine, Medical School, Comenius University, Déreza's Hospital, University Hospital, Bratislava**Abstract**

Diabetes mellitus is a metabolic disease which is relatively frequent associated with development of fatty liver disease or steatohepatitis. It is mainly diabetes mellitus type 2 which is associated with the development of fatty liver disease. Increased oxidative stress and lipoperoxidation probably play an important role in the development of these hepatopathies. There are several possible sources of reactive oxygen species in liver tissue, mainly monooxygenase system of cytochrome P-450 and peroxisomal system. The aim of our study was to investigate the activity of lipoperoxidation in liver tissue of diabetic rats and to investigate the activity of cytochrome P-450 and of peroxisomal system. The results of analysis of lipid peroxidation showed that there was 40% increase in activity of non-stimulated lipoperoxidation and 70% increase in activity of stimulated lipid peroxidation in diabetic animals. There was also significant increase in the concentration of liver cytochrome P-450. The enzymatic activity of monooxygenase system of cytochrome P-450 was also increased. There was significant positive correlation between the activity of lipoperoxidation and the cytochrome P-450

and its enzymatic activity. The activity of peroxisomal catalase was slightly decreased. The results of our study confirmed the role of oxidative stress in the pathogenesis of diabetic fatty liver disease. The probable source of reactive oxygen species is monooxygenase system of cytochrome P-450. Possible role in the development of oxidative stress had also peroxisomal system. The increased activity of peroxisomal β -oxidation in association with decreased catalase activity could also be an important source of reactive oxygen radicals.

Key words

Diabetes mellitus – lipoperoxidation – fatty liver disease – peroxisomes – cytochrome P-450

Úvod

Nealkoholové stukovatenie pečene (nonalcoholic fatty liver disease – NAFLD) je označením pre klinicko-patologický syndróm zahrňajúci široké spektrum porúch pečene od jednoduchej steatózy až po nealkoholovú steatohepatitídu (1). Výskyt NAFLD v industriálnych krajinách predstavuje okolo 20% z celkovej populácie (2). Predošlé predstavy, že steatóza predstavuje neškodnú poruchu, ktorá už ďalej neprogreduje, už v súčasnosti neplatia. Steatóza pečene je najčastejšou príčinou zvýšenej aktivity aminotransferáz u asymptomatických pacientov (3) a potenciálnym prekursorom prechodu do fibrózy pečene. Jednoduchá steatóza pečene má potenciál progredovať do NASH (nealkoholová steatohepatitída) (4). Jedným z dôležitých rizikových faktorov vývoja NAFLD je diabetes mellitus, hlavne diabetes mellitus 2. typu. Matteoni a spol. (5) udáva vo svojom súbore pacientov s NAFLD až 33% diabetikov. Častým klinickým nálezom u diabetikov je hepatomegalia bez splenomegalie, pričom zväčšenie pečene nekoreluje ani s dĺžkou trvania diabetu ani s klinickými prejavmi diabetu (6). Väčšina pacientov s diabetom a hepatálnou steatózou patrí k diabetu 2. typu a je obézná. Pri diabete 1. typu je steatóza pečene zriedkavejšia. Cirhóza pečene je u diabetikov asi 3-krát častejšia ako v bežnej populácii (6).

Jedným z dôležitých faktorov v patogenéze NASH je pravdepodobne zvýšenie oxidačného stresu (7,8). Zdrojom reaktívnych radikálov kyslíka v tkanive pečene môže byť mikrozómový monooxygenázový systém cytochrómu P-450, peroxizómový systém, NADPH-oxidáza a taktiež mitochondrie.

Cieľom našej štúdie bolo zistiť na modeli experimentálneho streptozotocínového diabetu vyvolaného u novonarodených potkanov, ktorý sa považuje za model zodpovedajúci dia-

betu 2. typu, či dochádza k zvýšeniu oxidačného stresu v tkanive pečene experimentálnych zvierat. Zároveň nás zaujímali biochemické zmeny v systémoch schopných produkovať reaktívne radikály kyslíka v tkanive pečene.

Materiál a metódy

Experimentálne podmienky

Pokusy sme robili na novonarodených potkanoch – samcoch kmeňa Wistar. Počet mláďat v hniezde sme v deň narodenia zredukovali na 10, aby sme zabezpečili ich štandardný nutričný stav.

Experimentálny diabetes mellitus sme vyvolávali intraperitoneálnym podaním streptozotocínu (Calbiochem AG, Švajčiarsko) novonarodeným potkanom na 2. a 9. deň života, vždy v dávke 45 mg/kg telesnej hmotnosti. Kontrolným zvieratám sme v uvedených dňoch života injikovali rovnaký objem tlmivého roztoku bez streptozotocínu. Zvieratá sme od matky odstavili na 28. deň života. Chovali sme ich po 5 v jednej klietke a krmili štandardnou laboratórnou diétou s voľným prístupom k jedlu a vode.

Zvieratá sme zabíjali vo veku 12 týždňov. Po odbere krvi sme vybrali pečeň a pripravili 10% (w/v) homogenát vo vychladenom izotonickom 0,25 mol.l⁻¹ roztoku sacharózy s obsahom 1 mmol.l⁻¹ EDTA, ktorého pH sme upravili na hodnotu 7,3 – 7,4. Tkanivo sme homogenizovali v Potter-Elvehjemovom homogenizátore s teflonovým piestom.

Analytické metódy

Stanovenie hladiny glukózy, cholesterolu a triacylglycerolov ako aj enzýmové aktivity alanín aminotransferázy, aspartát aminotransferázy a cholinesterázy sme vyšetrovali komerčnými diagnostickými súpravami podľa

návodu výrobcu. Stanovenie množstva malondialdehydu v tkanive pečene sme vyšetrovali fotometricky modifikovanou metódou Yagiho (9). Aktivitu procesu lipoperoxidácie v tkanive pečene sme vyšetrovali podľa metódy Devasagayama (10) a Devasagayama a Tarachanda (11). Stanovenie aktivity katalázy sme vyšetrovali fotometrickou metódou podľa Sinha (12). Množstvo cytochrómu P-450 v mikrozómovej frakcii sme stanovovali metódou podľa Omuru a Sata (13). Enzymovú aktivitu cytochrómu P-450 sme vyšetrovali ako etoxykumarín-O-deetylázu podľa metódy Aitia (14) a ako anilínhydroxylázu metódou podľa Winstona a Narayana (15). Množstvo cholesterolu a triacylglycerolov v tkanive pečene sme stanovovali diagnostickými súpravami fy. Lachema – Oxochrom Triacylglyceroly AM a Bio-La-test Cholesterol. Množstvo bielkovín v tkanive sme stanovovali metódou podľa Lowryho a spol. (16).

Výsledky v jednotlivých skupinách udávame ako aritmetické priemery $\pm$ stredná chyba priemeru (SEM). Pri porovnávaní dvoch súborov sme použili neparametrický Wilcoxonov test. Pri sledovaní vzájomnej závislosti dvoch parametrov sme použili Spearmanov koeficient korelácie a lineárnu regresiu (17).

Výsledky

Hladina glukózy v krvi zvierat so streptozotocínovým diabetom bola štatisticky význam-

ne zvýšená ($P < 0,001$). Z ukazovateľov lipidového metabolizmu dochádzalo k štatisticky významnej zmene ako v hladinách cholesterolu, tak aj v hladinách triacylglycerolov (Tab. 1). V priemere dochádzalo k ich vzostupu na 170% hodnôt zistených v kontrolnom súbore. Z pečeneových enzýmov sme v sére vyšetrovali aktivity alanínaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST) a cholinesterázy (CHE). Z aminotransferáz dochádzalo ku štatisticky významnému vzostupu aktivity len v prípade ALT ($P < 0,05$). Aktivita AST sa prakticky nemenila. Štatisticky významný vzostup aktivity sme zaznamenali pri cholinesteráze (vzostup zhruba o 210%, $P < 0,001$).

Pri vyšetrení základného zloženia tkaniva pečene sme v našom experimente vyšetrovali obsah triacylglycerolov, cholesterolu a bielkovín. Získané výsledky sú v tabuľke 2. Obsah cholesterolu sa štatisticky významne nemenil, zato obsah triacylglycerolov sa v pečeni zvierat s experimentálnym diabetom štatisticky významne zvyšoval ($P < 0,05$). Čo sa týka obsahu bielkovín, u zvierat s experimentálnym diabetom sme zaznamenali mierny (20%-ný), ale štatisticky významný vzostup celkového množstva bielkovín v pečeni.

Aktivitu lipoperoxidácie sme sledovali na základe pribúdania jedného z produktov lipoperoxidačného procesu – malondialdehydu (MDA). Ako vidno z výsledkov uvedených

Tab. 1: Sérové parametre v kontrolnej skupine a v skupine diabetických zvierat

	glykémia mmol.l ⁻¹	cholesterol mmol.l ⁻¹	triacylglyceroly mmol.l ⁻¹	cholinesteráza μ kat.l ⁻¹	ALT nkat.l ⁻¹	AST nkat.l ⁻¹
kontroly 3,20 $\pm$ 0,29	7,60 $\pm$ 0,50	1,95 $\pm$ 0,22	1,25 $\pm$ 0,31	4,92 $\pm$ 0,51	1,05 $\pm$ 0,09	
diabetes mellitus	28,20 $\pm$ 2,14	3,02 $\pm$ 0,32	2,42 $\pm$ 0,31	15,31 $\pm$ 2,31	1,48 $\pm$ 0,12	3,55 $\pm$ 0,38
štatistická významnosť	P<0,001	P<0,01	P<0,001	P<0,001	P<0,01	NS

Výsledky udávame ako priemer $\pm$ SEM, NS - štatisticky nevýznamný, každá skupina pozostávala z 8 zvierat (n=8)

Tab. 2: Základné zloženie tkaniva pečene diabetických zvierat

	cholesterol μ mol.g ⁻¹ tkaniva	triacylglyceroly μ mol.g ⁻¹ tkaniva	bielkoviny mg.g ⁻¹ tkaniva
kontroly	7,21 $\pm$ 0,65	7,91 $\pm$ 0,62	178,60 $\pm$ 16,51
diabetes mellitus	7,32 $\pm$ 0,82	10,33 $\pm$ 0,85	222,85 $\pm$ 23,54
štatistická významnosť	NS	P<0,05	P<0,01

Výsledky udávame ako priemer $\pm$ SEM, NS - štatisticky nevýznamný, každá skupina pozostávala z 8 zvierat (n=8)

Tab. 3: Parametre oxidačného stresu v tkanive pečene diabetických zvierat a kontrol

	malondialdehyd ng.g ⁻¹ tkaniva	nestimulovaná lipoperoxidácia pg.g ⁻¹ .min ⁻¹	stimulovaná lipoperoxidácia ng.g ⁻¹ .min ⁻¹
kontroly	12,2±1,3	1,24±0,11	0,783±0,063
diabetes mellitus	20,1±2,9	1,62±0,18	1,350±0,143
štatistická významnosť	P<0,01	P<0,05	P<0,001

Výsledky udávame ako priemer ± SEM, každá skupina pozostávala z 8 zvierat (n=8)

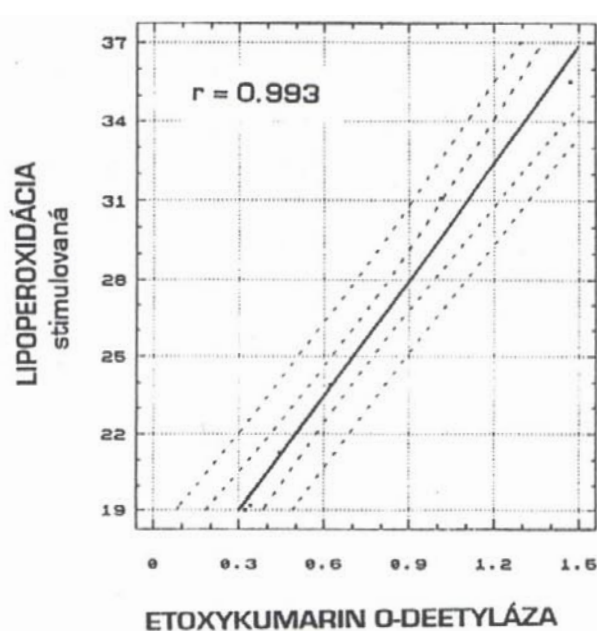
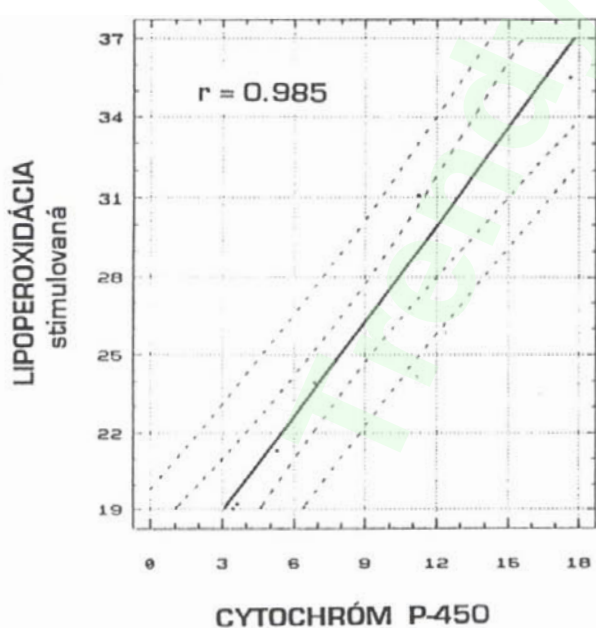
Tab. 4: Aktivita mikrozómových a peroxizómových enzýmov v tkanive pečene

	cytochrom P450 nmol.g ⁻¹ tkaniva	etoxykumarín O-deetyláza μkat.g ⁻¹ tkaniva	anilín hydroxyláza nkat.g ⁻¹ tkaniva	kataláza mkat.g ⁻¹ tkaniva
kontroly	4,55±0,34	0,32±0,05	1,45±0,15	2,53±0,28
diabetes mellitus	8,19±0,95	0,71±0,06	3,94±0,42	2,26±0,29
štatistická významnosť	P<0,001	P<0,001	P<0,001	NS

Výsledky udávame ako priemer ± SEM, NS - štatisticky nevýznamný, každá skupina pozostávala z 8 zvierat (n=8)

v tabuľke 3, bola bazálna koncentrácia MDA v tkanive pečene zvierat s experimentálnym streptozotocínovým diabetom štatisticky významne vyššia ako v pečeni kontrolných zvierat. Pri sledovaní aktivity lipoperoxidácie v tkanive pečene *in vitro*, sme vyšetrovali ako nestimulovanú tak aj stimulovanú lipoperoxidáciu (stimulácia zmesou kyselina askorbová + FeSO₄). V prípade nestimulovanej lipoperoxidácie sme u diabetických zvierat zistili vzostup aktivity tohto procesu skoro o 40%. V prípade stimulovanej lipoperoxidácie sme

zaznamenali 70%-ný vzostup aktivity u diabetických zvierat a tento vzostup bol štatisticky významný (P < 0,01). Vyšetrenie aktivity katalázy, jedného z typických peroxizómových enzýmov, ukázalo, že aktivita tohto enzýmu bola u diabetických zvierat v porovnaní s kontrolami mierne znížená, avšak tento pokles aktivity nebol štatisticky významný. Vyšetrenie množstva cytochrómu P-450 ukázalo, že koncentrácia cytochrómu P-450 sa štatisticky významne zvyšovala (vzrast o 80%, P < 0,01). Vzhľadom na rôznu substrátovú špecifitu jednotlivých



Obr. 1: Korelácia aktivity lipoperoxidácie v tkanive pečene diabetických zvierat s hladinou cytochrómu P450 a aktivitou etoxykumarin O-deetylázy (r - korelačný koeficient)

izoforiem cytochrómu P-450 sme monooxygenázovú aktivitu tejto bielkoviny stanovovali pomocou viacerých substrátov (etoxykumarín, anilín). Ako ukázali výsledky našej štúdie (Tab. 4), aktivity etoxykumarín O-deetylázy a anilín-hydroxylázy boli štatisticky významne zvýšené. Najvýraznejší vzostup bol v prípade anilín-hydroxylázy (v priemere o 170%). Charakter zmien enzýmových aktivít monooxygenázového systému cytochrómu P450 svedčí pre indukciu izoformy P450IIE1. Lineárna regresná analýza ukázala pozitívnu, štatisticky signifikantnú koreláciu medzi aktivitou lipoperoxidácie v pečeni a hladinou cytochrómu P450, resp. jeho enzýmovou aktivitou (Obr. 1).

Diskusia

So steatózou pečene sa stretávame v prípade diabetických pacientov hlavne u diabetikov II. typu. Z tohto dôvodu sme zvolili pre našu štúdiu model streptozotocínového experimentálneho diabetu indukovaného u novonarodených potkanov, ktorý sa považuje za najvhodnejší model pre diabetes mellitus II. typu (18,19). Do experimentu sme na základe vyšetrenia glykémie zaradili len zvieratá, u ktorých bol diabetes mellitus skutočne indukovaný. Biochemické vyšetrenie pečene experimentálnych zvierat ukázalo signifikantné zvýšenie obsahu triacylglycerolov v tkanive pečene, čo nasvedčuje rozvoju steatózy. Vyšetrenie séra diabetických zvierat ukázalo signifikantný nárast hodnôt lipidových parametrov – triacylglycerolov a cholesterolu a z vyšetrovaných enzýmov dochádzalo ku zvýšeniu aktivity alanínaminotransferázy a cholinesterázy pri nezmenenej aktivite aspartátaminotransferázy. Tento obraz je podobný zmenám v sére pacientov so steatózou pečene (20,21). Tieto zistenia potvrdzujú skutočnosť, že u diabetických zvierat došlo ku rozvoju steatózy pečene.

Z patogenetických faktorov, ktoré sa môžu podieľať na rozvoji nealkoholovej steatohepatitídy sa uvažuje aj o úlohe oxidačného stresu. Existuje hypotéza, ktorá uvažuje o nealkoholovej steatohepatitíde ako o chorobe „dvoch úderov“. Tým prvým je rozvoj steatózy pečene a tým druhým je oxidačný stres, pôsobenie endotoxínu alebo ischemia (22). O možnosti účasti oxidačného stresu pri poškodení pečene v skupine našich zvierat s experimentálnym

diabetom svedčí aj zvýšená hladina malondialdehydu (MDA) v pečeni. MDA je jedným z produktov lipoperoxidácie a v praxi najpoužívanejším parametrom pre sledovanie tohto procesu (23). Aj keď sme si vedomí, že hladina MDA nie je najlepšou informáciou o lipoperoxidácii, pretože MDA sa rýchlo vylučuje do moču, metabolizuje sa a podlieha krížovým väzbám, vzhľadom na prístupnosť tohto stanovenia sme ho použili aj v našej práci. Zvýšenie koncentrácie tohto metabolitu svedčí pre zvýšenú aktivitu procesu lipoperoxidácie. Nami namerané hodnoty MDA v pečeni boli svojou absolútnou hodnotou omnoho nižšie ako sú koncentrácie MDA udávané v iných tkanivách (napr. v obličke, myokarde alebo v mozgu) čo je pravdepodobne dôsledkom vysokého anti-oxidačného potenciálu pečene (vysoké hladiny glutationu a glutationperoxidázy). Tak isto sme zistili u diabetických zvierat vyššiu aktivitu lipoperoxidácie v tkanive pečene v pokusoch *in vitro* v porovnaní s kontrolami. Naš nálež zvýšenej aktivity lipoperoxidácie v tkanive pečene zvierat s diabetom je v zhode s nálezmi Kumara a Menona (24), ktorí zistili zvýšené hodnoty MDA v pečeni zvierat s experimentálnym alloxazínovým diabetom.

Zvýšená aktivita lipoperoxidácie je výsledkom porušenia rovnováhy medzi prooxidačnými a antioxidačnými faktormi. Významným prooxidačným faktorom, ktorý sa s veľkou pravdepodobnosťou uplatňuje v pečeni diabetických zvierat, je zvýšená aktivita monooxygenázového systému cytochrómu P-450, ktorú sme tu zistili.

Monooxygenázový systém cytochrómu P-450 zvyšuje tvorbu superoxidového aniónu, pričom sa ukázalo, že rozhodujúcu úlohu pri tvorbe superoxidového radikálu zohráva izoforma P450IIE1 (25). Tento nálež tiež podporuje našu hypotézu o úlohe cytochrómu P450 pri zvýšení aktivity lipoperoxidácie v tkanive pečene diabetických zvierat, lebo hlavnou izoformou cytochrómu P450, indukovanou v pečeni našich diabetických zvierat, je práve cytochróm P450IIE1. Podporným faktorom pre aktiváciu lipoperoxidácie v pečeni pri diabete je aj dostatok substrátov, lebo u diabetických zvierat dochádza k zvýšeniu obsahu lipidov v pečeni, ako ukázali aj výsledky našich pokusov. O dôležitosti cytochrómu P450 v procese lipopero-

xidácie v tkanive pečene svedčia aj výsledky korelačnej analýzy aktivity lipoperoxidácie s hladinou cytochrómu P450 a aktivitou etoxykumarín O-deetylázy, ktorá je vlastne odrazom enzýmovej aktivity cytochrómu P-450.

Ďalším potenciálnym zdrojom reaktívnych radikálov kyslíka je peroxizómový systém pečene. Z literatúry je známe, že pri diabete dochádza k výraznej indukcií peroxizómovej beta-oxidácie mastných kyselín (26,27), ktorá je spojená so zvýšenou produkciou peroxidu vodíka. Na druhej strane naše pokusy ukázali mierny pokles aktivity katalázy, ktorá je zodpovedná za rozklad peroxidu vodíka v peroxizómoch. Zníženie aktivity katalázy v pečeni pri diabete uvádzajú aj Lucchesi a spol. (28) a Singh a spol. (29). Vzostup produkcie H_2O_2 v dôsledku aktivácie peroxizómovej beta-oxidácie na strane jednej a chýbanie adekvátneho

zvýšenia aktivity katalázy na strane druhej by mohlo mať za následok zvýšenie oxidačného stresu v hepatocytoch.

Záverom môžeme konštatovať, že výsledky našich pokusov potvrdili zvýšenie aktivity lipoperoxidácie v pečeni diabetických zvierat. Potenciálnym zdrojom zvýšeného množstva reaktívnych radikálov kyslíka v pečeni experimentálnych zvierat by mohol byť indukovaný monooxygenázový systém cytochrómu P450, ako aj zvýšené aktivity peroxizómovej beta-oxidácie mastných kyselín pri nezmenenej, ba dokonca zníženej aktivite katalázy. Dá sa teda reálne predpokladať, že oxidačný stres bude zohrávať dôležitú úlohu v patogenéze nealkoholovej lipidovej choroby pečene (NAFLD).

Práca bola realizovaná s podporou grantu VEGA MŠSR a SAV: č. 1/0969/12

Literatúra

1. Yu AS, Keefee EB. Nonalcoholic fatty liver disease. *Rev Gastroenterol Disorders* 2002;2:11-19.
2. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Crocè LS, Brandi G, Sasso F, Cristanini G, Tiribelli C. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med* 2000;132:112-7.
3. Mathiesen UL, Franzén LE, Frydén A, Foberg U, Bodemar G. The clinical significance of slightly to moderately increased liver transaminase values in asymptomatic patients. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:85-91.
4. Lonardo A, Loria P, Carulli N. Insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease: a clinical perspective. In: U Leuschner, O James, H Dancygier (eds): *Steatohepatitis*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers 2001:104-113.
5. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boporai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116:1413-1419.
6. Brodanová M: Diabetes mellitus a jatra. *Vnitřní lék* 2001;47:238-244.
7. Chitturi S, Farrell GC. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2001;21:27-41.
8. Neumann M, Hilzenrat N, Cohen L, Winkler RE, Nanau R. Multiple factors involved in non-alcoholic hepatitis pathogenesis. *Int J Hepatol* 2012;(2012):429805.
9. Yagi K. Assay for blood plasma or serum. In: L. Pack-er (ed.): *Oxygen radicals in biological systems*. Methods Enzymol. Vol.105, New York: Academic Press 1984:328-331.
10. Devasagayam TP. Lipid peroxidation in rat uterus. *Biochim Biophys Acta* 1986;876:507-514.
11. Devasagayam TP, Tarachand U. Pregnancy-associated decrease in lipid peroxidation in rat liver. *Biochem Int* 1988;16:45-52.
12. Sinha AK. Colorimetric assay of catalase. *Anal Biochem* 1972;47:389-394.
13. Omura T, Sato R. The carbon monoxide-binding pigment of liver microsomes. 2. Solubilization, purification and properties. *J Biol Chem* 1964;239:2379-2385.
14. Aitio A. A simple and sensitive assay of 7-ethoxycoumarin deethylation. *Anal Biochem* 1978;1978:488-491.
15. Winston GR, Narayan S. Alteration of liver microsomal monooxygenases and substrate competition with aniline hydroxylase from rats chronically fed low-fat and high-fat-containing alcohol diets. *J Biochem Toxicol* 1988;3:191-212.
16. Lowry OH, Rosenbrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951;193:265-275.
17. Havránek T. *Statistika pro biologické a lékařské vědy*. Praha: Academia 1993:478s.
18. Islam MS, Loots du T. Experimental rodent models of type 2 diabetes: a review. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2009;31:249-261.
19. Kaya-Dagistanli F, Ozturk M. The role of clusterin on pancreatic cell regeneration after xendin-4 treatment in neonatal streptozotocin administered rats. *Acta Histochem* 2013;115:577-586.

20. James OFW. Diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis. In: U Leuschner, O James, H Dancygier (eds): Steatohepatitis. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers 2001:34-39.
21. Turecký L, Kupčová V, Mojto V, Smutný M, Uhlíková E, Vozár I. Serum cholinesterase activity and proteo-synthetic function of the liver in patients with diabetes mellitus. Bratisl Lek Listy 2005;106:266-269.
22. Day CP, James OFW. Steatohepatitis – a tale of two “hits”? Gastroenterology 1998;114:842-845.
23. Holley AE, Cheeseman KH. Measuring free radical reactions in vivo. Brit Med Bull 1993;49:642-652.
24. Kumar JS, Menon VP. Peroxidative changes in experimental diabetes mellitus. Indian J Med Res 1992;96:176-181.
25. Sakai H, Parks SS, Kikkawa Y. Differential oxidase activity of hepatic and pulmonary microsomal cytochrome P-450 isozymes after treatment with cytochrome P-450 inducers. Biochem Biophys Res Commun 1992;187:1262-1269.
26. Engels W, Von Bilsen M, Wolfenbuttel BH, Van der Vusse GJ, Glatz JF. Cytochrome P450, peroxisome proliferation and cytoplasmic fatty acid-binding protein content in liver, heart and kidney of the diabetic rat. Mol Cell Biochem 1999;194:227-234.
27. Asayama K, Sandhir R, Sheikh FG, Hayashibe H, Nakane T, Singh I. Increased peroxisomal fatty acid beta-oxidation and enhanced expression of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha in diabetic rat liver. Mol Cell Biochem 1999;194:227-234.
28. Lucchesi AN, Freitas NT, Cassettari LL, Marques SF, Spadella CT. Diabetes mellitus triggers oxidative stress in the liver of alloxan-treated rats. A mechanism for diabetic chronic liver disease. Acta Cir Bras 2013;28:502-508.
29. Singh R, Bhardwaj P, Sharma P. Antioxidant and toxicological evaluation of Cassia sophera in streptozotocin-induced diabetic Wistar rats. Pharmacognosy Res 2013;5:225-232.

Trendy v hepatológii

HIÁTOVÁ HERNIA – NEOBVYKLÁ PRÍČINA ŠOKU

Martina Jakabovičová, Zuzana Sedláková, Zuzana Ďuranová, Mária Szántová, Jozef Sedlačko, David Liška

III. interná klinika LFUK a Univerzitnej nemocnice, Nemocnica akad. L. Déreza, Bratislava

Súhrn

Hiátová hernia je charakterizovaná protrúziou ktorejkoľvek abdominálnej štruktúry s výnimkou ezofágu do hrudnej dutiny cez rozšírený diafragmatický hiatus. Súčasná anatomická klasifikácia rozdeľuje hiátové hernie do štyroch typov. Najväčšiu skupinu zahŕňajú sklzné hernie, teda typ I; typ II až IV tvoria paraezofageálne hernie, ktoré sú pomerne zriedkavé. Vo väčšine prípadov sú hiátové hernie bezpríznakové alebo sa vyskytujú spolu s príznakmi typickými pre GERD. Z toho vyplýva častý náhodný nález, v mnohých prípadoch sa manifestuje až závažnými komplikáciami. Riziko vzniku zvyšuje obezita, vek, tehotenstvo, alebo genetická predispozícia. K diagnostickým modalitám patrí RTG snímka hrudníka, ezofagogastroduodenoskopia, detailné pomery i následnú terapiu ozrejmjuje počítačová tomografia. Liečba hiátovej hernie zahŕňajú režimové a dietetické opatrenia, v prípade GERD inhibítory protónovej pumpy (PPI). Operačné riešenie je nevyhnutné v prípade symptomatickej paraezofageálnej hernie a pri nedostatočnej konzervatívnej liečbe pri sklzných herniách. V diferenciálnej diagnostike a snahe stanoviť exaktnú a promptnú diagnózu je potrebné myslieť na hiátovú herniu aj pri šokovom stave, čoho dôkazom je naša skúsenosť.

Kľúčové slová

Hiátová hernia – GERD – volvulus – Nissenova fundoplikácia – anémia – šokový stav

HIATAL HERNIA – UNUSUAL REASON OF SHOCK

Martina Jakabovičová, Zuzana Sedláková, Zuzana Ďuranová, Mária Szántová, Jozef Sedlačko, David Liška

3rd Department of Internal Medicine, Medical Faculty, Comenius University and Déreza's Hospital of University Hospital, Bratislava

Abstract

Hiatal hernia is characterized by a protrusion of any abdominal structure other than the esophagus into the thoracic cavity through a widening of the hiatus of the diaphragm. The current anatomic classification divides hiatal hernias into four types. The major group includes sliding hernias – Type I, paraesophageal hernias – Type II-IV are rare. In most cases they are asymptomatic or they can develop severe complications. Risk factors are obesity, age, pregnancy or genetic predisposition. Plain chest radiography should be the first diagnostic tool followed by upper GI endoscopy. As more reliable tool to work out details is computed tomography, it is suitable especially for the detection of complications as well as the decision for indicating surgery. Conservative treatment includes dietetic practice and PPI. Surgical repair is necessary in the case of symptomatic paraesophageal hernias and sliding hernias associated with GERD. Our case is the evidence of diagnostic challenge in differential diagnostic of circulatory shock.

Key words

Hiatal hernia – GERD – volvulus – Nissen fundoplication – anaemia – circulatory shock

Úvod

Hiátová hernia (HH) vzniká prolapsom časti žalúdka cez diafragmatický hiatus do hrudnej dutiny. Zvyčajne sa klinicky neprejavuje. Frekvencia výskytu závisí od veku, staršie rádiologické štúdie poukazujú na 2-15% výskyt HH s vrcholom záhytu v šiestom decéniu (tieto údaje sú však ovplyvnené zaradením výlučne

symptomatických pacientov (1). Väčšina hiátových hernií je získanej etiológie, len nepatrný podiel má kongenitálny pôvod. V literatúre bol popísaný aj sporadický familiárny výskyt. S vekom klesá elasticita a pružnosť svaloviny, preto sú starší pacienti viac predisponovaní k vzniku hiátovej hernie. Ženy sú postihnuté častejšie v porovnaní s mužmi.

Typy hiátových hernií

Z hľadiska etiopatogenézy môžeme rozdeliť HH na:

1. vrodené
2. získané:
 - a) traumatické
 - b) netraumatické:
 - i: sklzné hiátové hernie (typ I)
 - ii: paraezofageálne hernie (typ II-IV)

Typ I - sklzná hiátová hernia

U 95% pacientov s hiátovou herniou sa jedná o typ I. Tento typ hernie je asociovaný so zníženou pevnosťou frenoezofageálneho ligamenta, ktoré vedie k posunu gastroezofageálnej junkcie do hrudníka (4). Vo väčšine prípadov sú asymptomatické, alebo sa vyskytujú spolu s príznakmi typickými pre gastroezofágovú refluxnú chorobu (GERD). Riziko vzniku gastrického volvulu či strangulácie je nízke (1).

Typ II – pravá paraezofageálna hernia

Pri type II sa jedná o paraezofageálnu herniu (PEH), pri ktorej gastroezofagová junkcia (GEJ) zostáva v jej normálnej anatomickej pozícii, ale fundus žalúdka je herniovaný do hrudníka. Herniový vak je spolu s časťou peritonea umiestnený pred pažerákom. Tento typ hernie sa typicky objavuje v staršom veku a v priebehu rokov sa herniový vak môže zväčšovať (4). Symptómy sú rovnaké ako pri type I. Ročné riziko progresie asymptomatickej paraezofageálnej hernie do symptomatickej hernie je približne 14% (1).

Typ III – kombinovaná sklzná a paraezofageálna hernia

Táto hernia je kombináciou sklznej a paraezofageálnej hernie (Typ I a II). Tvorí až 90%-všetkých paraezofageálnych hernií. GEJ sa posúva

nad diafragmatické klenby a horná časť žalúdka sa presúva do zadného mediastína. Klinická symptomatológia je podobná GERD. Atypické symptómy napr. bolesti na hrudníku, dysfágia a respiračné symptómy sa objavujú následkom mechanického útlaku herniovaného žalúdka v mediastíne (1,4).

Typ IV – komplexná paraezofageálna hernia

Komplexná paraezofageálna hernia je najzriedkavejším typom z PEH. Je definovaná migráciou iných intraabdominálnych orgánov okrem žalúdka, napr. sleziny, colon transversum príp. ďalších. Vzniká v dôsledku kombinácie zvýšeného intraabdominálneho tlaku a rozsiahleho hiátového defektu. Môže, ale nemusí byť asociovaná s abnormálnou lokalizáciou GEJ. Klinická symptomatológia je rozmanitá a zahŕňa prejavy všetkých troch uvedených HH vrátane symptómov súvisiacich s herniáciou iných orgánov (1,4).

Symptomatológia (viď tabuľka 1)**Komplikácie**

Komplikácie HH sú rozmanité, môžu byť závažné a vyžadovať chirurgickú intervenciu.

Najčastejšou komplikáciou je intermitentné **krvácanie** asociované s erozívnou ezofagitídou alebo ezoafageálnymi ulceráciami (Cameronove ulcerácie), častými pri liečbe nesteroidnými antireumatikami a vedúcimi k sideropenickej anémii. Nemenej závažnou komplikáciou je **gastrický volvulus**. Ide o patologickú rotáciu žalúdka s kompresiou ciev s ischémiou a vznikom ulcerácií, krvácania a anémie. Najčastejšie sprevádza PEH (1,2).

Organoaxiálny volvulus označuje rotáciu žalúdka okolo dlhej osi (spojnice medzi GEJ a pylorom v tzv. „upside down“ pozícii) (1).

Tab. 1: Klinické prejavy HH

Asymptomatická		
Symptomatická	Hlavné príznaky	Mimopažerákové príznaky
	Pyróza Regurgitácia Dysfágia Odynofágia Globus Záchvatovité slinenie Nauzea Vracanie Bolesť na hrudníku Postprandiálna plnosť	Chrapot Astma bronchiale Recidivujúce infekcie HDC Laryngitídy Chronický kašeľ Recidivujúce otitídy (u detí) Zvýšená kazivosť chrupu (u detí) Halitóza

Mezenteroaxiálny volvulus predstavuje rotáciu žalúdka okolo krátkej osi (spojnice medzi veľkou a malou kurvaturou). Vyskytuje sa zriedkavejšie (1,2).

Strangulácia žalúdka môže vzniknúť následkom akútneho gastrického vulvulu vedúceho k ischémii, nekróze až perforácii žalúdka. Riziko inkarcerácie vedúcej ku strangulácii alebo perforácii je približne 5% (4,6). Prolapsom herniového vaku vznikajú **príznaky z útlaku**. Môžu sa vyskytnúť respiračné symptómy pri kompresii pľúcneho tkaniva s redukciou úsilnej vitálnej kapacity alebo kompresia ľavej predsiene srdca s následným kardiálnym zlyhaním, synkopou alebo šokom (5,7).

Diagnostika

1. anamnéza a fyzikálne vyšetrenie pacienta
2. zobrazovacie metódy
 - **RTG hrudníka.** Hernia sa môže zobrazovať ako opacita mäkkého tkaniva s alebo bez tekutiny na hrudníku. Pri náleze retrokardiálnej hladinky predpokladáme PEH.
 - **RTG pasáž ezofágu a žalúdka v stoj a v Trendelenburgovej polohe** - umožní určiť veľkosť a lokalizáciu hiátovej hernie. Sklzná HH je v rtg obraze typická rozšírením terminálneho pažeráka nad bránicu, do ktorého pokračujú žalúdočné riasy (1,7). Vzhľadom na riziko aspirácie u pacientov s PEH sa používa vodná kontrastná látka.
 - **Počítačová tomografia** sa využíva najmä u pacientov s predpokladanými komplikáciami.
 - **Ezofagogastroduodenoskopia** dovoľuje vizuálne posúdenie veľkosti a typu hernie. Posúdenie gastrickej viability je dôležité u pacientov podstupujúcich urgentné chirurgické riešenie inkarcerovanej hernie. Charakteristické je zvonovité rozšírenie nad hiátom s viditeľnými žalúdočnými riasami, často lepšie viditeľné pri vyťahovaní endoskopu alebo v jeho inverzii (1,7).
 - **Pažeráková manometria** má význam pri podozrení na poruchu motility pažeráka. Môže byť prínosná pred antirefluxovou operáciou.
 - **PH-metria** má limitovaný význam. Dôležitá

je u pacientov s koexistujúcim kyslým refluxom a herniou typu I, ktorí môžu profitovať z chirurgického riešenia. **Transezofageálna echokardiografia a endoskopická endosonografia** majú nízky diagnostický prínos (1,6).

Diferenciálna diagnostika

V rámci diferenciálnej diagnostiky je potrebné vylúčiť anginu pectoris, pylorostenózu, GERD, poruchy motility pažeráka, biliárnu koliku, gastroenteritídu, Crohnovu chorobu, celiakiu, rakovinu žalúdka, gastroplégiu, pneumóniu.

Liečba

Hiátová hernia s GERD symptómami
Nissenova fundoplikácia
(viď tabuľka 2)

1. Konzervatívna liečba

A) režimové opatrenia zahŕňajú obmedzenie činnosti zvyšujúcej vnútrobrušný tlak, zákaz fajčenia a redukcii hmotnosti;

B) dietetické opatrenia sú zamerané na obmedzenie potravín a nápojov znižujúcich tonus dolného pažerákového zvierača, predlžujúcich evakuáciu žalúdka a zvyšujúcich žalúdočnú sekréciu (napr. čerstvé pečivo, tuky, čokoláda, cibuľa, cesnak, mäta, mak, alkohol, Coca-Cola, čaj, džúsy a káva); zároveň je nutné vylúčiť potraviny vyvolávajúce subjektívne ťažkosti;

C) medikamentózna liečba:

- antacidá – spôsobujú symptomatickú úľavu
- prokinetika – upravujú poruchu motility
- lieky tlmiace žalúdočnú sekréciu – potlačujú agresivitu refluxátu (blokátory H2 receptorov a inhibítory protónovej pumpy) (7,6,13).

2. Chirurgická liečba

Indikáciou na chirurgické riešenie sú pacienti s potvrdeným GERD a jeho komplikáciami. Operačné riešenie sklznej hernie (typ I) bez GERD nie je nutné. Taktiež všetky symptomatické paraezofageálne hernie by sa mali operačne riešiť (3,6).

Tab. 2: Odporúčania pre manažment HH (SAGES, 2013)

Hiátová hernia	Symptomatická	len GERD symptómy	postup ako pri GERD
		non GERD symptómy	postup ako pri asymptomatickej HH
	Asymptomatická		bez liečby

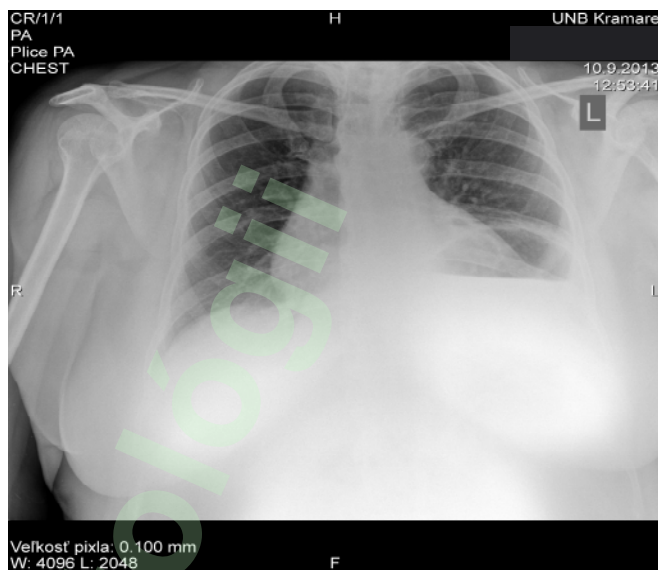
Rutinná elektívna operácia asymptomatickej paraezofageálnej hernie nemusí byť vždy indikovaná, je nutné prihliadnuť na pacientov vek a komorbiditu. Používajú sa tri hlavné typy chirurgických postupov: Nissenova fundoplikácia (príp. Toupetov postup), Belsey (Mark IV) fundoplikácia a Hillova operácia. Možno zvoliť transtorakálny, alebo transabdominálny prístup, ktoré sú rovnako efektívne. V dostupnej literatúre sme nenašli literárne údaje o randomizovaných štúdiách, ktoré by porovnávali oba prístupy z hľadiska morbiditu a mortality (6). Laparoskopický prístup sa uprednostňuje pred otvorenou technikou pre zníženú perioperačnú morbiditu a kratšiu dĺžku hospitalizácie (3). Otvorená technika sa odporúča pri krvácaní, poškodení sleziny, početných zrástoch, peritonitíde alebo nekróze žalúdka (4,6).

KAZUISTIKA

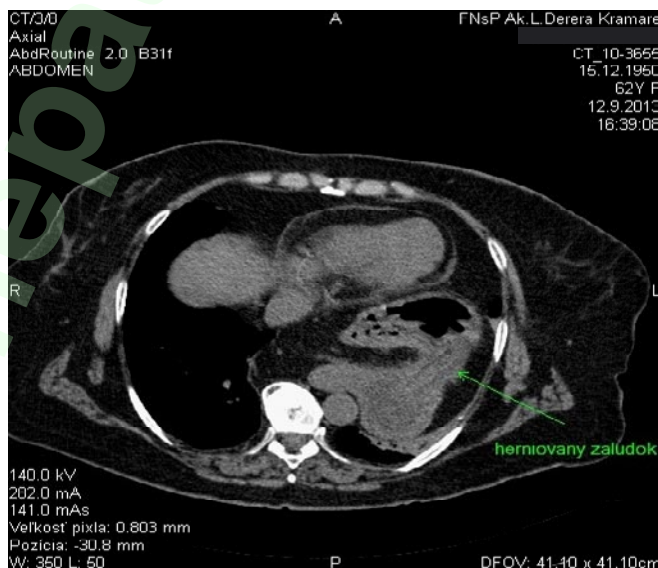
Popisujeme prípad 63-ročnej pacientky s viacročnou anamnézou arteriálnej hypertenzie, hyperlipoproteinémie, schizoafektívnej psychózy a anémie ľahkého stupňa. Pacientka bola prijatá na III. internú kliniku pre kolapsový stav s pádom, vomitom a s hodnotami krvného tlaku v štádiu hypertenznej krízy. Iniciálne bola pacientka vyšetrená neurológom, ktorý nepredpokladal intrakraniálnu príčinu uvedených ťažkostí. Natívne CT vyšetrenie mozgu nezistilo ložiskový proces, ischemické, hemoragické, ani traumatické zmeny. Laboratórnym vyšetrením pri prijatí sme zistili ľahkú hyponatriémiu, hyperglykémiu a hyperfibrinogémiu.

Počas 2. dňa hospitalizácie vo večerných hodinách postprandiálne sa objavila hypotenzia a anúria. Pacientka sa sťažovala na bolesť brucha s jednorazovým odchodom hnačkovitej stolice. Napriek parenterálnej hydratácii, koloidnej a vazopresorickej podpore sa klinický stav pacientky nezlepšil. Nezistili sme krvné straty, známky sepsy, ani pľúcnej embólie. Echo-kardiograficky sme potvrdili dobrú výkonnosť oboch srdcových komôr s primeraným nálezom na chlopniach.

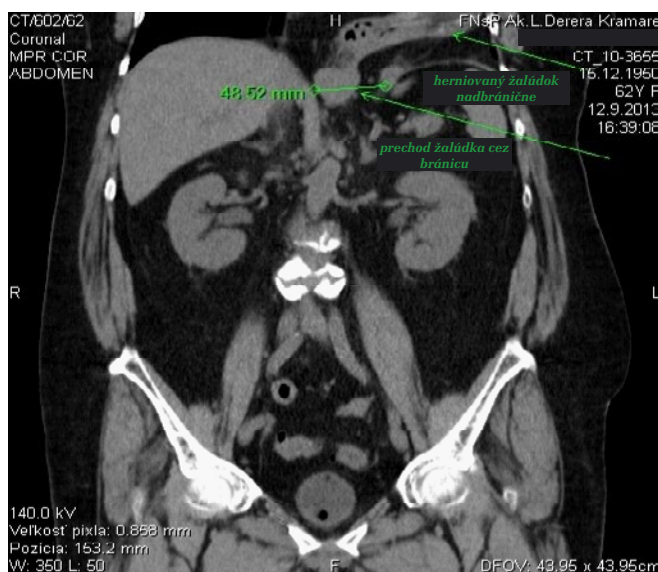
Na tretí deň hospitalizácie ráno sa uvedená symptomatológia vystupňovala s pridružením subileózneho šokového stavu. Pacientku sme ponechali bez perorálneho príjmu. Pri laboratórnym vyšetrení sa objavila mierna leukocytóza s ľahkým vzostupom kreatinínu, markerov zápalu, sérovej amylázy a D-diméru. Na natívnej snímke brucha v stoji sa zobrazili ojedinelé hladinky v pravom mezogastriu. Ultrasonografické vyšetrenie potvrdilo dilatované črevné



Obr. 1: RTG snímka hrudníka – PA



Obr. 2: CT hrudníka – axial



Obr. 3: CT brucha

kľučky vyplnené obsahom s oslabenou peristaltikou bez voľnej tekutiny v dutine brušnej a negatívnym nálezom na obličkách. CT vyšetrenie brucha realizované na odporúčanie chirurga preukázalo rozsiahlu hiátovú herniu pažeráka s presunom žalúdka a proximálnej časti duodéna do hrudníka, s príľahlou plošnou dystelektázou pľúc a miernym útlakom ľavej časti perikardu. Okrem uvedeného sa zobrazila drobná umbilikálna hernia a divertikulóza s meteoristickými kľučkami v colon ascendens a transversum, fluidoperikard a adenóm pravej nadobličky. Po vazopresorickej podpore sa podarilo pacientku hemodynamicky stabilizovať s obnovením suficientnej cirkulácie i diurézy. V semielektívnom režime bola zrealizovaná laparoskopická repozícia žalúdka s fundoplikáciou a gastropexiou.

Diskusia

Paraezofageálna hernia IV. typu predstavuje 5-10% všetkých hiátových hernií. Jedná sa o najzriedkavejší typ HH, kedy sa do hrudníka môžu dostať aj iné orgány (slezina, hrubé črevo a pod.). Vzhľadom na nešpecifické klinické prejavy nie je diagnostika paraezofageálnej hernie a jej komplikácií ľahká. Predisponujúcimi faktormi vzniku HH sú vekom podmienená svalová slabosť so stratou elasticity, obezita, ascites a tehotenstvo.

Prítomnosť HH môže byť predispozíciou k refluxu alebo zhoršiť už existujúci reflux. Avšak najčastejšie býva HH asymptomatická. V prípade atypickej symptomatológie s výskytom respiračných ťažkostí a bolesti na hrudníku je potrebné zahrnúť do diagnostického algoritmu vyšetrenia zamerané na hľadanie HH. Hypertenzná kríza pri prijatí pacientky zastrela prejavy HH a poodchýlila diagnostické úvahy od centra pacientkiných ťažkostí. Až rozvíjajúci sa šok a subileózný stav nás prinútili hľadať koreň problému.

Fyzikálne vyšetrenie býva pri HH často negatívne. Röntgenová snímka hrudníka by mala byť prvým zobrazovacím vyšetrením. Spoľahlivou metódou zistenia HH je rtg- kontrastné vyšetrenie žalúdka a ezofagu v stoji, vrátane Trendelenburgovej polohy (1). Rozvoj novších zobrazovacích modalít prakticky vytesnil z klinickej praxe rtg kontrastné vyšetrenie žalúdka a pažeráka, ktoré by podľa nášho názoru malo zostať v armamentáriu zobrazovacích metód, keďže radiačná záťaž je nižšia v porovnaní s CT-kontrastným vyšetrením. Najspoľahlivejšou metódou v detekcii komplikácií je kontrastné CT

vyšetrenie hrudníka a brucha od ktorého sa odvíja ďalšia chirurgická liečba. V našom prípade bolo CT vyšetrenie určujúcou modalitou, ktorá odhalila príčinu šokového stavu pacientky.

Na komplikácie HH je potrebné myslieť pri diferenciálnej diagnóze nekardiálnej bolesti na hrudníku, epigastrickej bolesti a pri poruchách evakuácie žalúdka. Obštrukčné symptómy sa môžu prejavovať formou nauzey, pocitu nafúknutia, postprandiálnej plnosti, dysfágie alebo vracania. Príznaky akútnych komplikácií paraezofageálnej hernie sa tak môžu stať ľahko prehliadnuteľné. Nami prezentovaný prípad poukazuje na diagnostické úskalía akútnej komplikácie paraezofageálnej hernie.

Odporúčania pre manažment akútnej paraezofageálnej hernie neboli dlho k dispozícii. Vzhľadom k tomu Bewahab a spol. navrhli algoritmus manažmentu pacientov s akútnou paraezofageálnou herniou a tzv. „upside down“ stomach (2). Vychádzali z vlastného súboru 20 pacientov s akútnou PEH. V prípade stabilných pacientov bez mechanickej obštrukcie žalúdka a bez ischémie žalúdka sa odporúča semielektívny operačný výkon (1-2 týždne), rovnako ako tomu bolo v našom prípade (6,8). U stabilných pacientov s obštrukciou žalúdka bez ischémie je indikovaný urgentný laparoskopický výkon (do 24-48 hodín) a v prípade ischémie žalúdka emergentný t.j. bezodkladný laparotomický výkon. CT vyšetrenie u našej pacientky v štádiu rozvíjajúceho sa šoku a subileózneho stavu upresnilo diagnózu a viedlo k semielektívnemu chirurgickému výkonu. Dnes sa môžeme oprieť aj o detailne vypracované Odporúčania pre manažment HH Americkej spoločnosti chirurgov z r. 2013. Vychádzajú z analýzy randomizovaných štúdií, metaanalýz, systematických prehľadov, prospektívnych a retrospektívnych štúdií, kazuistik a prehľadných prác a jasne usmerňujú diagnosticko-liečebný postup i urgentnosť a typ chirurgického výkonu (5,6,8).

Záver

Hiátová hernia je relatívne časté ochorenie pažeráka, s najvyšším výskytom v 6. decéniu. Podpornými faktormi popri veku sú obezita, trauma, difúzny spazmus pažeráka a poleptanie. Závažné komplikácie môžu ohroziť pacientov život (napr. intratorakálna inkarcerácia žalúdka, kompresia pľúc, krvácanie, strangulácia, perforácia). Na HH je potrebné myslieť pri šoku, ileu i krvácaní. Včasná diagnóza a tomu zodpovedajúca cieleňá chirurgická liečba nezriedka zachráni pacientovi život.

Literatúra

1. Bátovský M. Choroby pažeráka. In: Jurgoš L, Kužela L, Hrušovský Š a kol. Gastroenterológia, Bratislava: Veda SAV 2006:247-248.
2. Bawahab M, Mitchell P, Church N, Debru E. Management of acute paraesophageal hernia. Surg Endosc 2009;23:255-259.
3. Chory E. Laparoscopic surgical treatment of paraesophageal hiatus hernia. The Journal of Lancaster General Hospital 2007;54:56-59.
4. Davis S. Current controversies in paraesophageal hernia repair. Surg Clin N Am 2008;88:959-978.
5. Lukas K, Zak A. Refluxní choroba jícnu. Standardy České gastroenterologické společnosti - aktualizace 2009, Gastroent Hepatol 2013;28-36 (Guidelines).
6. <http://www.sages.org/publications/guidelines/guidelines-for-the-management-of-hiatal-hernia/>, apr. 2013.
7. Walpot J, Pasteuning W H, Amsel B, Hokken R. Left atrial compression caused by hiatus hernia: a rare cause of syncope. Acta Clin Belg 2011;66(6):422-5.
8. Schiergens T, Thomas M, Huttel T, Thasler W. Management of acute upside-down stomach. BMJ Surgery 2013;13:55-59.

Trendy v hepatológii

ZMENY V AKTIVITE BIOTRANSFORMAČNÉHO SYSTÉMU PEČENE U ZVIERAT S EXPERIMENTÁLNYM DIABETES MELLITUS A EFEKT PRÍRODNÝCH OLEJOV

Uhlíková E., Muchová J., Turecký L.

Ústav lekárskej chémie, biochémie a klinickej biochémie LFUK, Bratislava

Úvod: Diabetes mellitus patrí medzi závažné metabolické ochorenia a frekvencia jeho výskytu v industriálnych krajinách je pomerne vysoká. V priebehu diabetu dochádza k vzniku viacerých závažných metabolických zmien. Je preto vcelku pochopiteľné, že k výraznejším zmenám v metabolizme dochádza aj v pečeni, ktorá sa považuje za ústredný metabolický orgán. Biotransformačný systém predstavuje jeden z typických hepatálnych procesov, ktorý je dôležitý pre detoxikáciu a exkréciu celého radu endo- a xenobiotík.

Cieľ práce: Sledovať vplyv experimentálneho streptozotocínového diabetu na aktivitu niektorých enzýmov I. a II. fázy biotransformácie a ich ovplyvnenie podaním prírodných olejov bohatých na omega-3 mastné kyseliny.

Experimentálne podmienky: Experimentálny diabetes bol vyvolávaný podaním jednorazovej dávky 50 mg/kg hmotnosti streptozotocínu i.p. potkanom - samcom kmeňa Wistar vo veku 5–6 týždňov. Týždeň po vyvolaní diabetu dostávali zvieratá prírodný olej počas 7 týždňov v dávke 80 a 400 mg/deň. Olej bol bohatý na omega-3 polynenasýtené mastné kyseliny (obsahoval C16:0, C18:0, C18:1, C18:2, C18:3).

V rámci sledovania zmien vo funkcii biotransformačného systému sme vyšetrovali aktivity etoxykumarín-O-deetylázy, p-nitroanisol-O-demetylázy a anilín hydroxylázy. Z enzýmov II. fázy biotransformácie sme sledovali aktivity UDP-glukuronyltransferázy (UDP-GT) a glutathion S-transferázy (GST). Vyšetrovali sme aktivity uvedených enzýmov u diabetických zvierat a zvierat, ktorým bol podávaný olej. Kontrolné skupiny tvorili zvieratá bez indukcie diabetu a s podávaním olejov.

Výsledky: Experimentálny streptozotocínový diabetes vyvolával v pečeni diabetických zvierat signifikantnú indukciu monooxygenázového systému cytochrómu P-450 a pokles aktivít enzýmov II. fázy biotransformácie (UDP-GT a GST). Podávanie oleja s obsahom omega-3 mastných kyselín nevyvolával podstatnejšie zmeny ani v aktivite enzýmov I. fázy ani II. fázy biotransformácie, s výnimkou mierneho zvýšenia aktivity GST v pečeni diabetických zvierat.

Práca bola realizovaná s podporou grantu SR-AT Diaplant N00039

MECHANIZMY POŠKODENIA PEČENE PRI INTOXIKÁCIÁCH: OXIDAČNÝ STRES, APOPTÓZA/NEKRÓZA, SENESCENCIA

Otrubová O.¹, Muchová J.²

¹Klinika pracovného lekárstva a toxikológie LFUK, NTIC, Bratislava

²Ústav lekárskej chémie, biochémie a klinickej biochémie LF UK Bratislava

Dôsledkom masívneho prílivu cudzorodých látok, ktoré sa dostávajú do organizmu rôznymi cestami zo životného prostredia alebo priamo stravou, prípadne prostredníctvom intoxikácií či už akútnych alebo chronických, je zvýšená záťaž pečene ako kľúčového orgánu detoxifikácie.

Pri toxickom poškodení xenobiotikami sa v tkanive spúšťajú viaceré kaskády dejov. Sú pozorované pochody súvisiace so vznikom a rozvojom oxidačného stresu (OS) a jeho následkami, bolo sledované narušenie rovnováhy medzi prežívaním a smrťou, bunky pečene podliehajú apoptóze, nekróze alebo zmiešaným formám smrti. Študované boli aj procesy senescencie ktoré intenzívnejšie prebiehajú v poškodenom orgáne, a to aj nezávisle od veku jedinca.

Typickým predstaviteľom látky, kde určujúcim prvkom v molekulárnom mechanizme poškodenia pečene je OS, je tetrachlórmetán (CCl₄). Jeho redukčnou dehalogenizáciou účinkom monooxygenázy, závislej od cytochrómu P450, odohrávajúcou sa v endoplazmatickom retikule, vzniká reaktívny primárny metabolit trichlórmetylradikál (CCl₃•). Ten spôsobí okrem iných reakcií výraznú peroxidáciu membránových lipidov. V reakcii s molekulárnym kyslíkom tvorí

trichlórmetylradikál ešte reaktívnejší trichlórmetylperoxylový radikál ($\text{CCl}_3\text{OO}^\bullet$). Oba radikály sa zapájajú do reakcií s rôznymi biomolekulami, výsledkom čoho je poškodenie celého orgánu ústiace podľa dĺžky času a množstva CCl_4 do steatózy, fibrózy alebo rakoviny pečene.

Významnú úlohu v akútnom ale i chronickom toxickom poškodení pečene zohrávajú aj procesy apoptózy. Príkladom látky, kde tieto deje boli študované, je N-acetyl-p-aminofenol (Paracetamol, APAP). Jeho bioaktiváciou sa vytvorí N-acetyl-p-benzosemichinónimín, ktorý sa buď prenosom $1e^-$ na kyslík (vzniká superoxidový radikál) alebo enzymaticky v procese závislom od CYP450 môže premeniť na N-acetylbenzochinónimín (NAPQI). Reaktívne metabolity vyčerpajú zásoby GSH čo sa prejavuje najmä v mitochondriách. Vznikajúce reaktívne metabolity a to nielen kyslíka ale aj dusíka (peroxynitrit) vyvolávajú OS, a spolu so zvýšenou hladinou Ca^{2+} sú známymi spúšťačmi zmeny permeability mitochondriálnej membrány hepatocytov (Kim et al, 2003).

Následkom toho je:

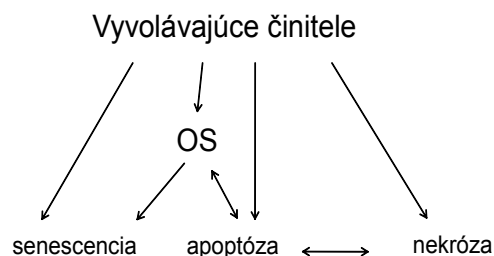
- nabobtnanie mitochondrie,
- rozpriahnutie oxidačnej fosforylácie,
- tvorba pórov v mitochondriálnej membráne (čo umožní prestup častíc ≤ 1500 Da),
- narušenie mitochondriálneho mebránového potenciálu ($\Delta\Psi_m$) a neschopnosť syntetizovať ATP.

U mitochondrií s porušenou permeabilitou dochádza k uvoľneniu cytochrómu c, čo je jeden z prvých krokov v pochodoch vedúcich k apoptóze (Kim et al, 2003). Tá bola ako predominantný dej pozorovaná v skorom štádiu (Manov, Hirsh, Iancu, 2004). Niektoré práce zaznamenali prevahu onkotickej nekrózy ($\geq 95\%$ APAP poškodených hepatocytov *in vivo* umiera onkoticou nekrozou (Gujral et al, 2002)).

Senescencia, teda procesy vedúce k strate schopnosti bunky rozmnožovať sa a k jej zániku, je v poslednej dobe intenzívne študovaná. Boli vyslovené rôzne teórie príčin senescencie: radikálová teória starnutia, alebo teória skracovania telomér (nukleoproteínové štruktúry na koncoch eukaryotických chromozómov). Základom druhej spomínanej teórie je tzv. Hayflickov limit (1961), teda pozorovanie, že je možný len určitý počet delení (kým sa „nespotrebujú“ teloméry, potom DNA-polymerázy už nie sú schopné vykonať prepis DNA vlákien), následne nastáva senescencia. Pri chronickom poškodení dochádza ku kontinuálnym „vlnám“ deštrukcie/regenerácie. Takto dôjde ku kritickému skráteniu telomér a kumulácii replikačnej senescencie. Toto bolo napríklad pozorované vo vzorkách cirhózy spôsobenej dlhodobým pôsobením alkoholu (ale aj cirhózy inej etiológie) pacientov rôzneho veku (21-66 r.), a to špecificky v hepatocytoch (Wiemann et al, 2002). Krátenie telomér a senescencia teda reprezentujú ďalší molekulárny mechanizmus vo vývoji poškodenia pečene.

Všetky vyššie spomínané procesy prebiehajú aj po pôsobení mnohých iných a navzájom chemicky nie príbuzných látok. Samotné procesy nie sú izolované. Prepojenie vidno napríklad na pôsobení paracetamolu, kde biotransformáciou vznikajúce reaktívne metabolity prispievajú k OS a ten vyústi do apoptózy/nekrózy. Pozorované je aj prepojenie OS a senescencie. Teloméry sú vysoko citlivé na oxidačne indukované poškodenie pre ich vysoký obsah guanínu (Kawanishi, Oikawa, 2004).

Na molekulárnej úrovni, aj pri rôznych vyvolávajúcich činiteľoch, možno pozorovať obdobné „mustre“ mechanizmov vedúce k poškodeniu pečene. Na základe doterajších poznatkov by schéma prepojenia týchto dejov mohla vyzeráť nasledovne:



Literatúra:

- Kim UK, Jorgenson E, Coon H, Leppert M, Risch N, Drayna D. *Science* 2003;299:1221-1225.
- Manov I, Hirsh M, Iancu TC. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2004;96:213-225.
- Gujral JS, Knight TR, Farhood A, Bajt ML and Jaeschke H. *Toxicol Sci* 2002;67: 322-328.
- Wiemann US, Satyanarayana A, Tsahuridu M, Tillmann HL, Zender L, Klempnauer J, Fleming P, Franco S, Blasco MA, Manns MP, Lenhard RK. *The FASEB Journal* 2002;16:935-942.
- Kawanishi S. and Oikawa S. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1019:278-284.
- Hoare M, Das T, Graeme A. *J Hepatol* 2010;53:950-961.

VPLYV PODÁVANIA BILIRUBÍNU POTKANOM S EXPERIMENTÁLNOU ARTRITÍDOU NA METABOLICKÉ PROCESY V PEČENI

Sýkora T., Bauerová K., Poništ S., Dráfi F., Kunčířová V., Mihálová D., Uhlíková E., Turecký L.
Ústav lekárskej chémie, biochémie a klinickej biochémie LFUK a Ústav experimentálnej farmakológie SAV Bratislava

Úvod: Bilirubín bol dlho považovaný iba za odpadový produkt degradácie hemu. Súčasné štúdie ale poukazujú na jeho vlastnosti imunomodulátora a univerzálneho ochranného agens tkanív.

Cieľ práce: Sledovať vplyv bilirubínu na vývoj autoimunitnej choroby – reumatoidnej artritídy, na zvieracom modeli a jeho účinok na niektoré biochemické parametre.

Experimentálne podmienky: V práci boli použité potkany kmeňa Lewis, rozdelené do štyroch skupín – kontroly, skupina s artritídou, kontroly s podávaním bilirubínu a skupina s artritídou, ktorej bol podávaný bilirubín. Artritídu sme vyvolávali intradermálnym podaním suspenzie *Mycobacterium butyricum* v inkompletnom Freundovom adjuvans. Artritída prepukla 14 dní po indukciu. Zvieratá sme brali do pokusu po 28 dňoch, kedy artritída prešla do chronického štádia. Bilirubín bol podávaný intraperitoneálne medzi 14. a 28. dňom raz denne v dávke 200 mg/kg telesnej hmotnosti. V sére sme študovali štandardné biochemické parametre a ako ukazovatele zápalovej aktivity sme sledovali hladiny CRP a ceruloplazmínu.

Výsledky: Opuchy končatín po siedmych a štrnástich dňoch podávania bilirubínu sa v skupine artritických zvierat signifikantne znížili. Celkový počet leukocytov bol signifikantne znížený už po týždni aplikácie bilirubínu. Hladiny CRP boli signifikantne znížené u zvierat s artritídou na 21. aj na 28. deň. Ceruloplazmín na 28. deň bol signifikantne znížený v skupine zvierat s experimentálnou artritídou.

Záver: Výsledky našej štúdie dokázali imunomodulačné vlastnosti bilirubínu v priebehu experimentálnej artritídy, čo by mohlo byť využiteľné v budúcnosti v klinickej praxi pri liečbe tohto typu ochorení.

PORUCHA METABOLIZMU MEDI A WILSONOVA CHOROBA

Kupčová Viera

III. interná klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Nemocnice akad. L. Dérera Univerzitnej nemocnice Bratislava

Wilsonova choroba (WCH) je vrodené ochorenie s autozomálne recesívnym typom dedičnosti, vedúce k akumulácii medi v tkanivách, predovšetkým v pečeni a mozgu. Genetický defekt je v géne kódujúcom ATP-ázu typu P (ATP 7B). Dedičnosť je autozomálne recesívna. Je známych vyše 500 mutácií, ktoré spôsobujú WCH. V strednej Európe je najčastejšou mutáciou H1069Q. WCH sa najčastejšie prejavuje pečenným, či neurologickým postihnutím. Hepatálna forma WCH sa manifestuje ako akútna alebo chronická hepatitída, steatóza, alebo cirhóza. Neurologická forma sa prejaví najčastejšie po 20. roku veku poruchami motoriky (tras, poruchy reči a písma), ktoré môžu progredovať do ťažkého extrapyramídového syndrómu s trasom a rigiditou, dysartriou, dysfágiou a svalovými kontraktúrami. Diagnózu možno stanoviť na základe klinických a laboratórnych vyšetrení (neurologické prejavy, pečenná lézia, znížený ceruloplazmín, Cu v sére, vyššia voľná med' v sére, vysoké odpady medi do moču, prítomnosť Kayserovho-Fleischerovho prstenca atď.). Potvrdenie diagnózy prinesie vyšetrenie medi v sušine pečenného tkaniva z pečenevej biopsie, či genetické vyšetrenie. Liečba je založená buď na odstránení medi z organizmu chelatačnými látkami, ktoré sa vylučujú do moču (penicilamín, trientín), alebo na obmedzení vstrebávania medi z čreva a znížení toxicity medi (zinok, amonium-tetrathiomolybden). V našich podmienkach sa najčastejšie používa penicilamín alebo zinok. Pečenná transplantácia je indikovaná u pacientov s fulminantným zlyhaním alebo s dekompenzovanou pečennou cirhózou. Neliečená WCH vedie k smrti chorého. V rodine je nevyhnutné vykonať scree-

ning u všetkých súrodencov postihnutého jedinca a prípadných asymptomatických pacientov tiež liečiť.

Práca bola realizovaná s podporou grantu VEGA MŠSR a SAV: č. 1/0969/12

POSTAVENIE OXIDAČNÉHO STRESU PRI OCHORENIACH PEČENE

Kupčová Viera¹, Turecký Ladislav²

¹III. interná klinika LFUK a FNsP akad. Dédera,

²Ústav chémie, biochémie a klinickej biochémie LFUK, Bratislava

Cieľ práce: Hodnotenie parametrov oxidačného stresu pri ochoreniach pečene (intrahepatálna cholestáza gravidných, Wilsonova choroba, primárna biliárna cirhóza).

Súbor pacientov resp. materiál a metódy: Vyšetrovanie parametrov oxidačného stresu (superoxiddizmutáza, celkový antioxidačný status, glutatiónperoxidáza, malondialdehyd, paraoxonáza, konjugované diény), hladiny žlčových kyselín, parametrov proteosyntetickej funkcie pečene (prealbumín, albumín, cholinesteráza, koagulačné faktory), proteínov akútnej fázy (alfa-1 antitrypsín, alfa-1 kyslý glykoproteín, ceruloplazmín, haptoglobín) pri intrahepatálnej cholestáze gravidných, Wilsonovej chorobe, primárnej biliárnej cirhóze.

Výsledky: K najvýznamnejším zmenám patrili odchýlky v hodnotách paraoxonázy a žlčových kyselín pri intrahepatálnej cholestáze gravidných, s dobrou vzájomnou koreláciou. Významné odchýlky boli prítomné najmä v hodnotách superoxiddizmutázy, celkového antioxidačného statusu pri Wilsonovej chorobe, s dobrou koreláciou s parametrami proteosyntetickej funkcie pečene. Výrazné boli aj odchýlky v hodnotách konjugovaných diénov a malondialdehydu pri primárnej biliárnej cirhóze, s dobrou koreláciou s proteínmi akútnej fázy.

Záver: Pri prezentovaných ochoreniach pečene (intrahepatálna cholestáza gravidných, Wilsonova choroba, primárna biliárna cirhóza) zohráva oxidačný stres významnú úlohu v ich etiopatogenéze. Zvyšovanie oxidačného stresu v hepatocytoch môže prispievať k procesu poškodenia hepatocytov a zhoršovať klinický priebeh ochorenia.

Práca bola realizovaná s podporou grantu VEGA MŠSR a SAV: č. 1/0969/12

PRÍNOS A OSOBITOSTI PRIEBEHU ANTIVÍRUSOVEJ LIEČBY PROTEÁZOVÝMI INHIBÍTORMI V SÚBORE PACIENTOV S CHRONICKOU HEPATITÍDOU C

Kupčová Viera¹, Linter Robert¹, Turecký Ladislav²

¹III. interná klinika LFUK a UNB, Nemocnica akad. L. Dédera, Univerzitná nemocnica Bratislava,

²Ústav chémie, biochémie a klinickej biochémie LFUK, Bratislava

Liečba chronickej hepatitídy C trojkombináciou - pri použití tzv. proteázových inhibítorov v kombinácii s interferónom a ribavirínom umožňuje výrazné zvýšenie úspešnosti liečby. Jej aplikácia vyžaduje pravidelné kontroly celkového stavu pacienta, ako aj laboratórnych parametrov a sledovanie účinnosti liečby. Je potrebné počítať s možnými nežiaducimi účinkami liečby a pacientov pravidelne a starostlivo kontrolovať.

K najčastejším vedľajším nežiaducim účinkom liečby patria zmeny krvného obrazu (anémia, neutropénia, trombocytopenia), môžu sa vyskytnúť aj iné vedľajšie účinky, napr. dermatologické.

Z 25 pacientov liečených trojkombináciou prezentujeme výsledky 14 pacientov (ktorí pokročili minimálne po 12. týždeň liečby). Z toho 12 pacientov na základe výsledku HCV RNA v 12. týždni pokračovalo ďalej v liečbe, 2 pacienti mali liečbu ukončenú.

Najčastejšou komplikáciou pri liečbe trojkombináciou v sledovanom súbore bola anémia. Na kazuistikách 3 pacientov uvádzame výskyt zmien v krvnom obraze a ich riešenie (redukcia dáv-

ky ribavirínu, podanie transfúzie, podanie erytropoetínu). V dvoch prípadoch si stav pre anémiu vyžiadala hospitalizáciu. Menej často sme pri liečbe trojkombináciou pozorovali výskyt neutropénie, trombocytopénie, zmeny psychiky a kožné zmeny. V jednom prípade bola potrebná hospitalizácia pre bronchopneumóniu a infekť močových ciest.

Pri liečbe trojkombináciou existujú prípady pacientov s rýchlym vývojom závažnejšej anémie (v.s. kombinácia a vplyv viacerých faktorov/mechanizmov na vznik anémie). Preto je potrebná zvýšená opatrnosť a individuálny prístup k pacientovi, častejšie kontroly krvného obrazu za účelom včasnej diagnostiky a voľby optimálneho terapeutického postupu.

Vývoj anémie si u väčšiny pacientov vyžiadala úpravu podávania ribavirínu, s dostatočným efektom, v dvoch prípadoch však aj hospitalizáciu a podanie transfúzií, v jednom prípade u pacienta s hemofíliou aj podanie erytropoetínu.

Práca bola realizovaná s podporou grantu VEGA MŠSR a SAV: č. 1/0969/12

ROZDIELY V PRIEBEHU GRAVIDÍT U PACIENTOK S TRANSPLANTOVANOU PEČENŤOU

Kupčová Viera,¹ Turecký Ladislav², Plank Karol³, Drakulová Monika⁴

¹III. interná klinika LFUK a UNB, Nemocnica akad. L. Déreza,

²Ústav lekárskej chémie, biochémie a klinickej biochémie LFUK,

³Gynekologicko-pôrodná klinika SZU Nemocnica akad. L. Déreza,

⁴Oddelenie klinickej hematológie Nemocnica akad. L. Déreza Univerzitnej nemocnice Bratislava

Transplantácia pečene je spojená s imunosupresívnou liečbou a celoživotnými pravidelnými kontrolami transplantovaných pacientov. V práci uvádzame priebeh štyroch gravidít u troch pacientok po transplantácii pečene (v prvom prípade 2 gravidity, v druhom prípade jedna gravidita, v treťom prípade jedna gravidita).

1. pacientka (nar. v r. 1984) je po transplantácii pečene v 4/2006 pre fulminantné zlyhanie pri Wilsonovej chorobe. V 3/2007 bola u pacientky potvrdená gravidita. U pacientky boli v priebehu gravidity sledované biochemické ako aj hematologické parametre a objektívny nález. K významnejším zmenám v priebehu tejto gravidity u pacientky patrili odchýlky v hodnotách hematologických ukazovateľov, so vznikom trombocytopénie stredne ťažkého stupňa a anémie, ktorá si vyžiadala substituálnu terapiu (prep. Fe, pyridoxín, ac. folicum, Dicynone) a 1x podanie transfúzií erytrocytarnej masy v rámci krátkodobej hospitalizácie. V 11/2007 pacientka porodila sekciou zdravé dieťa mužského pohlavia. V 7/2010 bola u pac. zistená opakovaná gravidita. V priebehu druhej gravidity bola opäť prítomná anémia a trombocytopénia stredne ťažkého stupňa. V 4/2010 pacientka porodila sekciou zdravé dieťa mužského pohlavia. V objektívnom náleze pacientky neboli prítomné závažné odchýlky pri oboch graviditách. Pacientka pokračovala v imunosupresívnej terapii Tacrolimom, z liečby bol vynechaný Mykofenolát mofetil.

2. pacientka (nar. v r. 1978) je po transplantácii pečene pre kryptogénnu cirhózu v 9/1995. V 12/2009 bola u pacientky zistená gravidita. V priebehu gravidity boli u pacientky sledované biochemické, ako aj hematologické parametre a objektívny nález. K významnejším zmenám v priebehu gravidity patrili odchýlky v hodnotách hematologických ukazovateľov, s nálezom anémie a vrodenej trombofilnej stavu (heterozygot pre faktor V Leiden a dvojité heterozygot MTHFR, s polymorfizmom C677T a A1298C). Pacientka pokračovala v imunosupresívnej terapii cyklosporínom, bol podávaný Fraxiparin, ako aj substituálna terapia anémie (prep. Fe, vit. B12, pyridoxín). V priebehu gravidity bola prítomná arteriálna hypertenzia, ktorá si vyžadovala antihypertenzívnu terapiu. V 7/2010 pacientka porodila sekciou zdravé dieťa ženského pohlavia.

3. pacientka (nar. v r. 1977) je po transplantácii pečene pre Budd-Chiariho syndróm v 7/2004. V 3/2008 sa u pacientky zistila recidíva ochorenia v štepe, s vývojom portálnej hypertenzie, v 2/2009 bol pacientke implantovaný TIPS, s následným zlepšením stavu. V 8/2011 sa u pacientky zistila gravidita. Pacientka pokračovala v liečbe cyklosporínom, bol podávaný Fraxiparin. V 20. týždni gravidity abortus imminens bol riešený 6 týždňovou terapiou Duphastonom.

V 1/2012 došlo u pacientky k zhoršeniu pečenej testov, hematologických parametrov, ako aj celkového stavu, s príznakmi hepatálnej insuficiencie a eklampsie. 2.2.2012 – v 31. týždni

gravidity bola indikovaná sekcia. Nedonosený novorodenec mužského pohlavia bol uložený do inkubátora. Postupne došlo k normalizácii stavu matky aj novorodenca, ktorý ďalej dobre prosperoval.

Záver: U 3 pacientok s transplantovanou pečeňou bolo možné v priebehu štyroch gravidít porodenie štyroch zdravých novorodencov. Stav si vyžadoval pravidelné sledovanie a spoluprácu hepatológa, gynekológa a hematológa.

Práca bola realizovaná s podporou grantu VEGA MŠSR a SAV: č. 1/0969/12

NEŽIADUCE ÚČINKY 3KB LIEČBY CHC - VLASTNÉ SKÚSENOSTI

Szakácsová Marcela

Klinika infektológie a cestovnej medicíny, UNLP, Košice

Cieľ práce: Poukázať na vlastné skúsenosti s výskytom nežiaducich účinkov 3KB liečby CHC. V prezentácii sú zhrnuté všetky nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli u pacientov, ktorí od apríla 2012 do apríla 2013 absolvovali 3KB liečbu CHC v našom Centre pre liečbu chron. vírusových hepatítid. Spolu išlo o 33 pacientov, z toho 20 v liečbe boceprevilom, 13 v liečbe teraprevilom.

Výsledky: 3KB liečba je pre pacienta čo do výskytu nežiaducich účinkov náročná a intenzita a množstvo nežiaducich účinkov liečby sú veľmi individuálne.

Záver: Správnym manažmentom pacienta možno dosiahnuť liečbu, ktorú bude pacient dobre tolerovať.

ŠPECIFIKÁ STAROSTLIVOSTI O DROGOVO ZÁVISLÉHO PACIENTA S VÍRUSOVOU HEPATITÍDOU: MODEL SPOLUPRÁCE HEPATOLOGICKEJ AMBULANCIE S RESOCIALIZAČNÝM ZARIADENÍM

Brázdilová Ivana, Glasová Helena

*Ústav farmakológie, klinickej a experimentálnej farmakológie LF SZU,
Národné referenčné centrum pre liečbu chronických hepatítid SZU,
Hepatologická ambulancia P SZU; Bratislava*

Realizácia štandardných postupov manažmentu chronických vírusových hepatítid (CVH) v populácii drogozo závislých osôb predstavuje náročný medicínsky, etický aj organizačný problém. Dôvodom sú osobitné zdravotné, psychologické a sociálne špecifiká zdravotnej starostlivosti o tieto osoby. Iba časť z pacientov odoslaných všeobecným lekárom alebo adiktológom/psychiatrom sa po pozitívnom skríningovom vyšetrení na CVH dostaví na ďalšie vyšetrenie a liečbu k príslušnému špecialistovi – hepatológovi alebo infektológovi. Podľa platných smerníc v SR sa u CVH pacientov so syndrómom drogovej závislosti vyžaduje dosiahnutie dokumentovanej abstinencie v trvaní najmenej 6 mesiacov pred začatím protívirusovej liečby, resp. zaradenie do ambulantného metadónového alebo buprenorfinového substitučného programu. Nevyhnutnou podmienkou úspešnej liečby na strane pacienta je primeraná ochota a schopnosť spolupracovať pri liečbe, dodržiavať liečebný režim a užívať ordinované lieky. Zdravotnú starostlivosť o drogozo závislých v optimálnom prípade koordinovane a kontinuálne zabezpečuje multidisciplinárny odborný tím, ktorý integruje expertízu a odbornú činnosť viacerých zúčastnených disciplín a inštitúcií. Má za cieľ zlepšiť zdravotný stav pacienta, znížiť riziko získania/šírenia život ohrožujúcich krvou a sexuálne prenosných ochorení, vrátane CVH. Realizuje sa prostredníctvom edukácie, aktívneho skríningu, vakcinácie, liečby závislosti a v prípade potvrdenia CVH kauzálnou liečbou. Takáto zdravotná starostlivosť by sa mala poskytovať v diskrétnom, pacientovi známom a prístupnom prostredí, akým môže byť aj prezentovaný model spolupráce hepatologickej ambulancie a resocializačného zariadenia.

EUROHEPATITIS INDEX PROJECT 2012

Glasová Helena, Ďuráková Ester, Holomáň Jozef, Glasa Jozef

*Ústav farmakológie, klinickej a experimentálnej farmakológie LF SZU,
Národné referenčné centrum pre liečbu chronických hepatítid SZU,
Hepatologická ambulancia P SZU, HepHelp Klub, Bratislava*

Európsky Index Hepatitídy 2012 (angl. 2012 European Hepatitis Index, EHepI) komplexne porovnáva úroveň poskytovanej zdravotnej starostlivosti o pacientov s vírusovými hepatitídami B a C v 30 európskych krajinách vrátane Slovenska. EHepI 2012 iniciovali hlavné európske organizácie v oblasti hepatológie – Európska asociácia pacientov s ochorením pečene (ELPA) a Európska asociácia pre štúdium pečene (EASL). Vypracovaním štúdie poverili švédsku spoločnosť Health Consumer Powerhouse Ltd. Pacientská organizácia HepHelp Klub, riadny člen ELPA, koordinovala vypracovanie údajov za Slovensko prostredníctvom on-line dotazníkov, vytvorených špecificky pre pacientov a pre zdravotníckych pracovníkov – špecialistov v oblasti hepatológie/infektológie a epidemiológie. Zaslané údaje sa verifikovali konzultáciami s príslušnými štátnymi inštitúciami (Ministerstvo zdravotníctva SR, Úrad verejného zdravotníctva SR). Uskutočnilo sa tiež osobitné pracovné stretnutie hlavnej koordinátorky projektu z Health Consumer Powerhouse - Beatriz Czebolla s koordinátorkami a odbornými konzultantmi projektu v SR.

Vychádzajúc z najúspešnejších príkladov zdravotnej politiky a starostlivosti o pacientov s vírusovými hepatitídami v rámci európskych zdravotníckych systémov (Francúzsko, Slovensko a Nemecko) EHepI 2012 identifikuje prioritné oblasti vyžadujúce zlepšenie s cieľom vytvoriť všeobecné európske odporúčania, medzi ktoré patria: efektívny program očkovania proti hepatitíde B; ľahko dostupné a bezplatné skriningové programy pre všeobecnú populáciu a pre všetky rizikové skupiny; informačné kampane na podporu zistenia infekcie a zníženia rizikového správania vo všeobecnej populácii a rizikovými skupinami; dostupnosť liečby, ak je indikovaná; sieť kvalifikovaných špecialistov; optimalizácia liečebných postupov podľa overenej praxe; národné registre umožňujúce analýzu, racionálne prerozdeľovanie dostupných zdrojov a posúdenie oblastí vyžadujúcich zlepšenie; angažovanosť EÚ pri prevzatí vedúcej úlohy v tejto problematike; vytvorenie národnej stratégie na koordinovanie postupov liečby hepatitídy.

EURÓPSKA HEPATOLÓGIA 2013 – TRENDY A PERSPEKTÍVY

Glasa Jozef, Glasová Helena

*Ústav farmakológie, klinickej a experimentálnej farmakológie LF SZU,
Národné referenčné centrum pre liečbu chronických hepatítid SZU,
Hepatologická ambulancia P SZU, Bratislava*

V dňoch 24. – 28. apríla 2013 sa v Amsterdame konal tradičný výročný kongres Európskej asociácie pre štúdium pečene (EASL). Účasťou okolo 10 000 hepatológov z celého sveta (mimo-európska prevýšila európsku) i šírkou prerokováanej problematiky sa stal dosiaľ najmohutnejším festivalom európskej hepatológie v histórii EASL. Prednáška sa zameria na najvýznamnejšie nové poznatky prezentované na tohtoročnom kongrese a pokúsi sa priblížiť naznačené trendy a perspektívy vývoja vo vybraných kľúčových témach súčasnej hepatológie – liečba chronických vírusových hepatítid, DAAs, nealkoholová steatohepatitída, hepatocelulárny karcinóm, genetika, molekulová a bunková biológia v hepatológii, liekové poškodenie pečene, translačný výskum, novšie neinvazívne diagnostické metódy a i.

NOVŠIE ASPEKTY LIEKOVÉHO POŠKODENIA PEČENE

Glasová Helena, Glasa Jozef*Ústav farmakológie, klinickej a experimentálnej farmakológie LF SZU,
Národné referenčné centrum pre liečbu chronických hepatitíd SZU,
Hepatologická ambulancia P SZU, Bratislava*

Liekové poškodenie pečene (LPP) patrí medzi najčastejšie nežiaduce účinky liečiv. Jeho výskyt má stúpajúci charakter. Predstavuje závažný medicínsky, etický aj ekonomický problém. Významnú úlohu hrá aj v problematike vývoja a klinického skúšania nových liekov. Ohrození sú pacienti so závažnými ochoreniami, liečení súčasne viacerými liečivami (polyfarmakoterapia, polypragmázia), novorodenci, pacienti detského a vyššieho veku. Očakávaný typ LPP vzniká v závislosti od dávky daného lieku. Inokedy vzniká LPP neočakávane – idiosynkricky. Etiopatogenéza LPP je nejasná, klinický a laboratórny obraz rôznorodý. V súčasnosti sú známe molekulové mechanizmy vzniku len u malého podielu zaznamenaných LPP. Študujú sa farmakogenetické súvislosti, čo otvára nové možnosti prevencie v rámci tzv. personalizovanej medicíny. Priebeh LPP býva akútny alebo chronický, pod obrazom hepatocelulárneho, cholestatického alebo zmiešaného poškodenia. Diagnostika sa opiera o dôslednú liekovú anamnézu a zaznamenanie časovej súvislosti s užitím inkriminovaného lieku. Laboratórne vyšetrenia môžu odhaliť imunopatologickú genézu LPP. Pri podozrení na intoxikáciu, resp. metabolický polymorfizmus, sa stanovuje plazmatická hladina liečiva/metabolitov. V niektorých prípadoch je už možná genotypizácia. V liečbe LPP sa uplatňuje najmä zastavenie podávania inkriminovaného lieku a všeobecné podporné opatrenia. Medikamentózna liečba závisí od typu daného LPP. Eliminácia liečiva je daná typom vyvolávajúceho liečiva a/alebo metabolitu/metabolitov. Výnimočne je k dispozícii antidotum alebo je nevyhnutná transplantácia pečene.

VÝZNAM VYUŽITIA TRANZIENTNEJ ELASTOGRAFIE PEČENE V DIAGNOSTIKE A LIEČBE CHRONICKEJ HEPATITÍDY C

Kačmarská Viera, Jašková Andrea, Brázdilová Ivana, Slobodová Ľubica, Holomáň Jozef*Ústav farmakológie, klinickej a experimentálnej farmakológie LF,
Národné referenčné centrum pre liečbu chronických hepatitíd,
Hepatologická ambulancia P SZU, Bratislava*

Tranzientná elastografia pečene (TELP) je neinvazívne pomocné vyšetrenie, ktorým sa meria tuhosť pečeneového tkaniva. Pri vyšetrení sa hodnotí štandardným spôsobom šírenie elastickej vlny v tkanive pečene. Meraná tuhosť pečene (angl. liver stiffness) je parameter, ktorý veľmi dobre koreluje s fibrózou pečene. Technickou limitáciou vyšetrenia TELP je problém dosiahnutia validného výsledku merania u obéznych pacientov, pacientov s ascitom, výrazným meteorizmom a u osôb s úzkym interkostálnym priestorom.

V Národnom referenčnom centre pre liečbu chronických hepatitíd SZU v Bratislave sa vyšetrenie TELP vykonáva od júna 2009. Do mája 2013 bolo v tomto centre vyšetrených 2 285 pacientov.

V predkladanej práci sa porovnávajú výsledky hodnotenia stupňa pečeneovej fibrózy histomorfologickým vyšetrením vzorky pečene získanej biopsiou s hodnotením stupňa fibrózy pečene pomocou TELP v súbore 30 pacientov s chronickou hepatitídou C. Tieto výsledky poukázali na primeranú zhodu záverov hodnotenia fibrózy pečene oboma metódami v tomto súbore pacientov.

Okrem toho sa v súbore 48 pacientov s chronickou hepatitídou C porovnávalo hodnotenie stupňa fibrózy pomocou TELP pred a po ukončení kombinovanej protivírusovej liečby pegylovaným interferónom a ribavirínom. Získané výsledky poukazujú na zreteľný trend znižovania stupňa fibrózy v priebehu liečby v hodnotení pomocou TELP.

Metóda TELP sa v súlade s doterajšími poznatkami ukázala ako vhodná na hodnotenie stupňa fibrózy pečene pri indikácii, ako aj počas sledovania priebehu kombinovanej protivírusovej liečby u pacientov s chronickou hepatitídou C.

MANAŽMENT PACIENTA S NEALKOHOLOVOU TUKOVOU CHOROBOU PEČENE V AMBULANCI VŠEOBECNÉHO LEKÁRA

Ondrejkočová Mária¹, Glasová Helena²

¹Centrálne prijímacie oddelenie, Univerzitná nemocnica Bratislava,

²Národné referenčné centrum pre liečbu chronických hepatítid, Ústav farmakológie, klinickej a experimentálnej farmakológie, LF SZU Bratislava

Nealkoholová tuková choroba pečene (NAFLD) je chronické multifaktoriálne ochorenie charakterizované akumuláciou tuku v pečeni. Môže progredovať do nealkoholovej steatohepatitídy (NASH) s rôzne vyjadreným stupňom fibrózy až cirhózy pečene s rizikom vzniku hepatocelulárneho karcinómu. Obezita, diabetes, dyslipidémia, zoskupené do metabolického syndrómu, slúžia ako záchytné body pri vyhľadávaní a včasnej diagnostike NAFLD/NASH v ambulancii všeobecného lekára. Základné laboratórne a antropometrické údaje možno využiť pri rýchlom ambulantnom stanovení skóre fibrózy pri NAFLD (angl. NAFLD Fibrosis Score). Manažment pacienta s NAFLD/NASH v ambulancii všeobecného lekára musí byť komplexný, s úpravou životosprávy, stravovacích návykov, pohybovej aktivity, s vylúčením potenciálne hepatotoxikkej medikácie, využitím psychologickej podpory a úzkej spolupráce s odborníkmi nielen v oblasti hepatológie, gastroenterológie, diabetológie, ale aj výživy či obezitológie. Medikamentózna liečba sa zameriava na ovplyvnenie rizikových faktorov, podávanie antioxidantov, hepatík.

MOŽNOSTI A LIMITÁCIE VIROLOGICKEJ DIAGNOSTIKY HEPATITÍDY TYPU E

Hučková D., Kollárová K., Kováč L.

HPL spol. s r.o., Bratislava

Cieľom prednášky je poukázať na možnosti diagnostiky vírusovej hepatitídy E a možné úskalá, najmä pri interpretácii výsledkov enzýmových imunoanalýz a stanovenia HEV RNA v našich geografických podmienkach.

Hepatitída typu E je prenosné infekčné ochorenie, ktorého pôvodcom je *Hepevirus* (neobalený RNA vírus z čeľade *Hepeviridae*). Vírus hepatitídy E sa najčastejšie prenáša fekálno-orálnou cestou, kontaminovanou vodou a potravinami. Zatiaľ boli opísané 4 genotypy. Genotypy 1 a 2 infikujú len ľudí a sú často spojené s rozsiahlymi epidémiami v rozvojových krajinách s nízkym hygienickým štandardom. Genotypy 3 a 4 spôsobujú infekcie u ľudí, ošípaných a iných živočíšnych druhov (experimentálne bol potvrdený zoonotický potenciál vírusu) a sú zodpovedné za sporadické prípady v rozvojových aj priemyselne vyspelých krajinách. Klinický obraz je podobný ako u vírusovej hepatitídy A (žltáčka, nechutenstvo, zväčšenie pečene, bolesť brucha, nevoľnosť, zvracanie, horúčka), aj keď v prodromálnom štádiu bývajú výraznejšie príznaky gastrointestinálne, chrípkové aj kĺbové. Najnebezpečnejšia je infekcia v gravidite, kedy letalita v treťom trimestri dosahuje až 15-20%. V ostatnej populácii sa letalita pohybuje v rozmedzí 0,5-4%. U ťažko imunodeficientných pacientov (najmä po transplantácii) môže hepatitída E vyústiť do chronickej infekcie s fibrózou pečene a cirhózou. Zatiaľ neexistuje žiadna účinná špecifická antivírusová liečba. Podporná a symptomatická terapia zahŕňa režimové a diétne opatrenia s podávaním hepatoprotektív a vitamínov, v závažných prípadoch i kortikosteroidov.

Diagnostika hepatitídy E je založená na dôkaze protilátok anti-HEV IgG a IgM metódou enzýmovej imunoanalýzy (CMIA, ELISA, ELFA a pod.). Nadstavbová diagnostika využíva molekulárno-biologické metódy (dôkaz HEV RNA).

CITLIVOSŤ SÚČASNÝCH LABORATÓRNYCH METÓD PRI STANOVENÍ NUKLEOVEJ KYSELINY HBV A HCV

Kováč L., Hučková D.

HPL spol s r.o., Bratislava

Vírusy hepatitíd B a C patria medzi najvýznamnejších pôvodcov chronických hepatitíd infekčného pôvodu. Základnými laboratórnymi vyšetreniami pre určenie diagnózy sú stanovenia sérologických markerov vírusovej hepatitídy B alebo stanovenie anti-HCV protilátok. Dôležitým predpokladom pre začatie terapie je kvantitatívne stanovenie HBV DNA, resp. HCV RNA. V poslednom období sa v SR začali uplatňovať nové terapeutické preparáty v liečbe chronickej hepatitídy C, ktoré významne zvyšujú úspešnosť liečby pacientov, u ktorých zlyhala štandardná terapia. V súvislosti so zavedením nových terapeutických preparátov vznikli aj nové terapeutické schémy, ako aj algoritmy v laboratórnej diagnostike. Jednoznačné STOP pravidlá pre ukončenie terapie v prípade jej nedostatočnej účinnosti zvyšujú nároky na citlivosť a presnosť laboratórnych metód pre kvantitatívne stanovenie nukleovej kyseliny vírusov. V súčasnosti existujú diagnostické súpravy s vysokou citlivosťou, sú medzi nimi malé rozdiely v senzitivite a v lineárnych rozmedziach pre kvantifikáciu. Zároveň sa stierajú rozdiely v senzitivite medzi kvalitatívnymi a kvantitatívnymi metódami. Citlivosť metódy je závislá na niekoľkých parametroch, predovšetkým na kvalite použitých diagnostík, ale aj na množstve spracovávaného materiálu a veľkosti vzorky pridanej do PCR reakcie. Metódy prezentované v prednáške dosahujú citlivosť niekoľkých IU HCV RNA resp. HBV DNA v jednom ml séra alebo plazmy, čím sa zaraďujú k špičke medzi diagnostickými súpravami.

KETONÉMIA A AKTIVITA BIOTRANSFORMAČNÉHO SYSTÉMU PEČENE U POTKANOV

Uhlíková E., Kupčová V., Kapalla M., Turecký L.

Ústav lekárskej chémie, biochémie a klinickej biochémie LFUK a III. interná klinika LFUK, Bratislava

Biotransformačný systém pečene predstavuje metabolický systém zodpovedný za detoxikáciu, metabolizmus a exkréciu rôznych xenobiotík ako aj endogénnych látok. Farmakokinetika celého radu liečiv je závislá na aktivite tohto systému. Biotransformačný systém je do značnej miery induktibilný a jeho aktivita je ovplyvnená mnohými vonkajšími aj vnútornými faktormi. Jednou z častých metabolických zmien, ku ktorej dochádza za rôznych okolností, je aj ketoacidóza. Jedným z etiologických faktorov ketoacidózy je aj dlhšie hladovanie.

Cieľ práce: zistiť vplyv ketolátok a hladovania - ako modelovej situácie, pri ktorej dochádza ku ketonémii - na aktivitu zložiek ako I. fázy, tak aj II. fázy biotransformácie.

Experimentálne podmienky a metódy: ketonémiu sme simulovali podávaním acetónu počas 10 dní (miesto pitnej vody 1% (v/v) vodný roztok acetónu). Skupina zvierat pre testovanie vplyvu hladovania dostávala počas 3 dní len vodu *ad libitum*.

V pečeni experimentálnych zvierat sme vyšetrovali množstvo cytochrómu P450 a cytochrómu b5, ako aj enzýmovú aktivitu cytochrómu P450 ako etoxykumarín O-deetylázu (ECOD), p-nitroanisol O-demetylázu (pNAD), anilín hydroxylázu (AH) a benzpyrén hydroxylázu (BPH). Z enzýmov II. fázy biotransformácie sme vyšetrovali UDP-glukuronyltransferázu a glutathion S-transferázu. Vyšetrovali sme aj aktivitu NADPH-generujúceho systému (G-6-P dehydrogenázu a NADP-izocitrátdehydrogenázu).

Výsledky: Acetón aj hladovanie signifikantne zvyšovalo ako množstvá cytochrómu P450 a b5, tak aj jeho enzýmovú aktivitu (ECOD, pNAD, AH). Aktivita benzpyrén hydroxylázy bola štatisticky významne znížená. Zmeny boli výraznejšie v prípade hladovania ako v skupine zvierat dostávajúcich acetón. Signifikantne bola zvýšená aj aktivita UDP-glukuronyltransferázy. Vyšetrenie izoenzýmov ECOD pomocou inhibície dimetylsulfoxidom (DMSO) ukázalo obdobnú hodnotu ID50 DMSO, čo svedčí pre obdobné spektrum zmien izoforiem cytochrómu P450 v oboch experimentálnych skupinách.

Záver: výsledky našich pokusov ukázali, že hladovanie aj ketonémia signifikantne ovplyvňovali aktivitu biotransformačného systému pečene. Rozdielne správanie sa benzpyrén hydroxylázy a ostatných enzýmových aktivít poukazuje na nerovnomernú indukciu jednotlivých izoform cytochrómu P450. Rovnaký trend zmien ECOD, pNAD, AH a BPH ako aj rovnaká hodnota ID50 pre DMSO v prípade aktivity ECOD svedčí o obdobnej zmene spektra izoform cytochrómu P450 a svedčí o tom, že v oboch experimentálnych situáciách sa uplatňuje ten istý mechanizmus indukcie cytochrómu P450. S hladovaním ako aj ketonémiou sa stretávame pomerne často aj v humánnej patológii, takže treba mať na pamäti, že za tejto situácie môže dôjsť vďaka zmenám v aktivite biotransformácie k zmene farmakokinetiky viacerých liečiv.

MECHANIZMY POŠKODENIA PEČENE PRI INTOXIKÁCIÁCH – OXIDAČNÝ STRES, APOPTÓZA/NEKRÓZA, SENESCENCIA.

Otrubová O.

Klinika pracovného lekárstva a toxikológie, Národné toxikologické informačné centrum, Bratislava

Pečeň pre svoje centrálné postavenie v metabolizme xenobiôtík je aj častým cieľovým orgánom pôsobenia toxických látok. Napriek veľkej rôznorodosti vplývajúcich činiteľov sa ako odpoveď organizmu spúšťajú len určité kaskády pochodov, čo má svoju logiku aj v rámci minimalizácie spotreby energie organizmom. Podrobným výskumom vedeným z rôznych uhlov pohľadu už poznáme určitú skupinu látok vyvolávajúcich oxidačný stres a s ním spojenú odpoveď organizmu, látky spúšťajúce apoptózu/nekrózu a v poslednej dobe bola sledovaná aj skupina látok urýchľujúcich starnutie - senescenciu buniek pečene.

Poznanie detailov mechanizmov poškodenia pečene pri intoxikáciách na molekulovej úrovni môže pomôcť jednak pri návrhoch účinnejších/cielenejších terapeutických zásahov a aj pri hľadaní nových markerov, ktoré presnejšie odrážajú stav a možnosti regenerácie poškodeného orgánu.

AKÉ JE RIZIKO VZNIKU HEPATOPATIE KOMPLIKUJÚCEJ PREEKLAMPSIU?

Rác Marek¹, Matejka Marián²

¹Interná klinika, Oddelenie klinickej farmakológie, Hepatologická ambulancia,

²Gynekologicko-pôrodná klinika, Fakultná nemocnica, Nitra

Cieľ práce: Preeklampsia predstavuje špecifické ochorenie komplikujúce graviditu. Vyskytuje sa cca v 3-7% gravidít. Predstavuje hlavnú príčinu maternálnej a fetálnej mortality a morbidity. Patofyziológia preeklampsie ako multisystémového ochorenia vedie k polymorfnej klinickej prezentácii. Typicky sa manifestuje hypertenziou, proteinúriou a opuchmi. Niekedy stav progreduje do klastra multiorgánového postihnutia s najrôznejšími klinickými obrazmi.

Predkladáme retrospektívnu analýzu prípadov preeklampsie s fokusom na prezentáciu v zmysle hepatálneho postihnutia. Ťažká forma preeklampsie, ako to vyplýva aj z našej práce, býva pomerne zriedkavá. Avšak nepredpokladateľný priebeh môže mať vážne dôsledky pre matku a plod.

Výskyt HELLP syndrómu a akútnej tehotenskej steatózy pečene v našom súbore predstavuje relatívne zriedkavú, no vážnu komplikáciu. Ako významný rizikový faktor, spájajúci uvedené diagnózy, vystupuje do popredia ťažká forma preeklampsie.

NASH - AKTUÁLNE MOŽNOSTI FARMAKOLOGICKEJ INTERVENCIE

Rác Marek*Interná klinika, Oddelenie klinickej farmakológie, Hepatologická ambulancia, Fakultná nemocnica Nitra*

NAFLD - metabolická tuková choroba pečene je najpočetnejšie ochorenie pečene v rozvinutých krajinách. Predstavuje spektrum progresívnych chorôb pečene. Môže sa prejavovať ako jednoduchá steatóza pečene, NASH, fibróza alebo cirhóza pečene. Hepatocelulárny karcinóm pečene predstavuje významnú komplikáciu NAFLD.

NAFLD považujeme za pečeňový komponent metabolického syndrómu. Celosvetová prevalencia neustále a dramaticky narastá. Realistický odhad predpokladá, že v nasledujúcej dekáde bude NAFLD predstavovať najpočetnejšiu príčinu transplantácií pečene. Pri epidémii obezity a diabetes mellitus budú následky NASH-u, t.j. cirhóza s jej komplikáciami, vrátane HCC, predstavovať stále závažnejší zdravotnícky ekonomický a sociálny problém. Potreba efektívnej liečby sa preto objavuje stále naliehavejšie. Príspevok pojednáva o aktuálnych možnostiach farmakologickej intervencie s posúdením potenciálneho efektu na progresiu ochorenia a fibrózu pečene.

CYTOMEGALOVÍRUS A JEHO LABORATÓRNA DIAGNOSTIKA

Nagyová Mária, Pastvová Lýdia, Siegfried Leonard*Ústav lekárskej a klinickej mikrobiológie, Lekárska fakulta Univerzity P. J. Šafárika a Univerzitnej nemocnice L. Pasteura, Košice*

Cytomegalovírus (CMV) – jeden z ôsmich DNA vírusových ľudských patogénov čeľade Herpesviridae. Všeobecne je známy aj ako *Human Cytomegalovírus (HCMV)* alebo ľudský herpes vírus 5 (*HHV5*). Primárna infekcia u zdravých jedincov prebieha väčšinou inaparentne. Značne ohrození sú však imunokompromitovaní pacienti (napríklad s transplantovaným orgánom) z hľadiska vývoja CMV infekcií. Závažné klinické prejavy ochorenia CMV zahŕňajú retinitídu, gastroenteritídu, hepatitídu, encefalitídu, ezofagitídu, enterokolitídu, pankreatitídu a pneumóniu. CMV možno nájsť takmer vo všetkých orgánoch ľudského tela a tiež v telových tekutinách. Klinicky relevantná je však iba izolácia z krvi, pretože nález v moči, slinách a sekrétoch môže byť aj výrazom občasného bezpríznakového vylučovania vírusu. V dôsledku stúpajúcej tendencie transplantácií sú potrebné rýchle a citlivé diagnostické postupy. Od konca roka 2011 sa v našom laboratóriu zameriavame na priamu detekciu genómu dvojvláknovej deoxyribonukleovej kyseliny vírusu (DNA CMV) pomocou polymerizačno-cyklickej reakcie (PCR), čím môžeme nielen kvalitatívne sledovať prítomnosť vírusu v sére pacienta, ale aj kvantifikovať počet kópií/ml. Ku dnešnému dňu evidujeme 326 vyšetrených vzoriek z klinického materiálu od pacientov Univerzitnej nemocnice Louis Pasteura v Košiciach. Do popredia sa dostáva význam tejto diagnostiky a to nielen s koreláciou vysokej hladiny vírusu v krvi a patogenézou ochorenia, ale aj možnosťou monitorovania účinnosti antivírusovej liečby.

Kľúčové slová: CMV, HHV5, DNA CMV, PCR

KLINICKÉ VYUŽITIE NEINVAZÍVNEHO STANOVENIA VÝZNAMNEJ FIBRÓZY PEČENE PRI CHRONICKEJ HEPATITÍDE C

Koller T.¹, Kollerová J.¹, Mečiarová I.², Hlavatý T.¹, Huorka M.¹, Payer J.¹¹V. interná klinika LFUK a UN Bratislava,²Alfa medical Patológia, Bratislava

Úvod: Neinvazívne stanovenie fibrózy pečene patrí v súčasnosti k štandardným laboratórnym metódam posúdenia fibrózy pečene pri hepatitíde C. Odporúča sa ako náhrada biopsie pečene a môže sa kombinovať s elastografickým vyšetrením.

Ciele: navrhnúť spôsob interpretácie indexu fibrózy pečene, ktorý sme vyvinuli na našom súbore pacientov s HCV infekciou, v každodennej hepatologickej praxi.

Metódy: Súbor 96 pacientov s HCV infekciou sme rozdelili na dve skupiny: testovacia skupina ($n=39$) a validačná skupina ($n=39$), do ktorej časom pribudlo ďalších 18 po sebe nasledujúcich pacientov ($n=57$). Pacienti absolvovali biopsiu pečene pred plánovanou antivírusovou liečbou a základné a nadstavbové biochemické testy deň po biopsii pečene. Identifikovali sme faktory, ktoré boli signifikantne spojené s významnou fibrózou pečene (ISHAK >2 , stupňa) a zistili číselné hodnoty a ich prahy. Tieto sme následne skombinovali do číselnej hodnoty, ktorá vytvorila konečný index fibrózy (IoF).

Výsledky: S významnou fibrózou pečene boli signifikantne asociované tieto sérové parametre: alfa 2 makroglobulín, trombocyty, AST (APRI index), feritín, inzulín a glykémia nalačno (HOMA index). Identifikovali sme prahy týchto parametrov (alfa 2 makroglobulín $>2,1$; HOMA >1.73 ; feritín <137 a >300), podľa ktorých sme priradili 0 alebo 1 bod. Súčet bodov s číselnou hodnotou APRI indexu dal výsledné skóre IoF.

V testovacej skupine 39 pacientov sme identifikovali prah IoF <2 ako znak neprítomnosti významnej fibrózy. Z 22 pacientov s IoF <2 mali významnú fibrózu len dvaja pacienti (9%). Ďalej sme identifikovali prah indexu viac ako 3 ako znak významnej fibrózy. Zo 7 pacientov s IoF >3 mali významnú fibrózu všetci pacienti. Index medzi 2-3 malo 10 pacientov, u ktorých index nedokázal pacientov klasifikovať. Celkovo bolo možné v testovacej skupine z 39 pacientov správne klasifikovať 27 pacientov, 2 pacientov nesprávne a 10 (25,6%) s IoF medzi 2-3 by vyžadovalo vykonanie biopsie pečene. Diagnostická presnosť indexu bola v testovacej skupine 27/29 pacientov (93,1%).

Vo validačnej skupine 57 pacientov sme prahy IoF otestovali. Z 19 pacientov s IoF <2 mal významnú fibrózu jeden pacient (5,26%). Z 13 pacientov s IoF >3 malo významnú fibrózu 11 pacientov (84,62%). IoF medzi 2-3 malo 25 pacientov (43,8%), u ktorých index nebolo možné použiť. Celkovo bolo možné vo validačnej skupine z 57 pacientov správne klasifikovať 29 pacientov, 3 pacientov nesprávne a 25 pacientov (43,8%) s IoF medzi 2-3 by vyžadovalo biopsiu pečene. Diagnostická presnosť indexu bola vo validačnej skupine 29/32 pacientov (90,6%).

Záver: Využitím nášho indexu fibrózy IoF bolo možné priradiť viac ako polovici pacientov s chronickou hepatitídou C vysoké alebo nízke riziko významnej fibrózy pečene s viac ako 90% presnosťou. Použitie tohto indexu fibrózy by teda dokázalo zabrániť viac ako 50% biopsií pečene s jednoznačne akceptovateľnou mierou chyby.

VEKOVÉ ROZLOŽENIE PACIENTOV V NRC PRE VÍRUSOVÉ HEPATITÍDY V ROKOCH 1996-2012.

Gašparovič J., Burcáková J., Wsólóvá L.

Národné referenčné centrum pre vírusové hepatitídy, Ústav biofyziky, informatiky a bioštatistiky, FVZ, SZU

Počas rokov 1996-2012 bolo v laboratóriách NRC VH vyšetrených viac ako 50 tisíc vzoriek na prítomnosť vírusových hepatitíd B, C a v minoritných množstvách D a E. Štatistickou analýzou výsledkov vyšetrení vzoriek zaslaných do NRC VH bolo potrebné zistiť vekovú štruktúru pacientov, ktorých vzorky boli zaslané do NRC VH na vyšetrenie s podozrením na vírusovú hepatitídu.

Najväčší podiel v analyzovanom súbore tvorili vzorky na vírusové hepatitídy B a C. Z celkového počtu 54 890 vyšetrení vykonaných v NRC VH bolo za sledované obdobie vyšetrených 32 491 vzoriek na diagnostiku hepatitídy C a 22 399 vzoriek na diagnostiku hepatitídy B, D alebo E. Vzorky na diagnostiku vírusových hepatitíd D alebo E (celkovo asi 100 vzoriek) tvorili minoritnú časť súboru, ktorá bola pri štatistickej analýze zanedbateľná.

Z aspektu veku pacientov sa zistilo, že pacientov vyšetrovaných na diagnostiku suspektnej vírusovej hepatitídy možno zaradiť do 2 vekových skupín (intervalov). Prvá skupina je vo veku 22 až 32 rokov a druhá vo veku 42 až 44 rokov. Pacienti vo veku 40 rokov tvoria menšiu skupinu v porovnaní s mladšou a staršou vekovou skupinou.

Podrobnejšia štatistická analýza vzoriek výsledkov by mohla poskytnúť odpoveď na otázku, prečo sa podozrenie na vírusovú hepatitídu najčastejšie objavuje u pacientov vo vekovej skupine pred a po 40 roku života.

Trendy v hepatológii

TRENDY
V HEPATOLÓGII

ISSN 1337-9836