

LADISLAV KUŽELA

CHOROBY PEČENE



UNIVERZITA KOMENSKÉHO BRATISLAVA

CHOROBY PEČENE

doc. MUDr. Ladislav Kužela, CSc.

© doc. MUDr. Ladislav Kužela, CSc. / Univerzita Komenského v Bratislave, 2013

Recenzent: MUDr. P. Jarčuška, PhD.

1. vydanie

Za odbornú a jazykovú stránku zodpovedá autorský kolektív.
Rukopis neprešiel jazykovou úpravou v redakcii.

ISBN 978-80-223-3500-3

Obsah

Obsah	2
Zoznam obrázkov a tabuliek	4
Úvod	5
1 Anatomické poznámky	6
1.1 Hepatocyty	7
1.2 Kupfferove bunky	7
1.3 Sínusoidálne endoteliálne bunky	8
1.4 Hviezdicové bunky	8
2 Fyziológia, hlavné funkcie pečene	9
2.1 Vplyv na intermediárny metabolizmus.....	10
2.1.1 Cukry	10
2.1.2 Tuky	10
2.1.3 Proteíny a aminokyseliny	10
2.1.4 Enzýmové vybavenie	11
2.1.5 Metabolizmus bilirubínu	11
2.1.6 Metabolizmus žlčových kyselín	12
2.2 Udržiavanie stability hemostázy a hemokoagulácie.....	12
2.3 Hlavné miesto biotrasformácie	12
2.4 Vylučovanie žlče a exkrécia aj odpadových metabolitov.....	13
2.5 Depotná funkcia pre rôzne látky.....	13
2.6 Imunologické funkcie	13
3 Patofyziológia ochorení pečene	14
4 Anamnéza	16
5 Fyzikálny nález	17
6 Laboratórne vyšetrenia pečene	17
6.1 V akútnom štádiu	17
6.2 V chronickom štádiu.....	18
7 Pomocné vyšetrenia pečene	18
8 Histologizácia pečene	18
9 Klinický priebeh poškodenia pečene	19
10 Etiologické faktory poškodenia pečene	20
11 Ikterus	21
11.1 Prehepatálny ikterus	21
11.2 Hepatálny ikterus	22

11.3	Posthepatálny ikterus	22
12	Cholestatický syndróm	23
13	Liekmi indukovaná hepatotoxicita (LIH)	24
14	Non-alkoholové tukovatenie pečene (NAFL)	25
15	Nealkoholová steatóza pečene (NASH)	27
16	Akútne a chronické vírusové hepatitídy.....	30
17	Akútne infekčné hepatitídy	35
18	Vírusové hepatitídy	36
18.1	Vírusová hepatitída A	37
18.2	Vírusová hepatitída B	37
18.2.1	Akútna hepatitída B.....	38
18.2.2	Chronická hepatitída B (CHB).....	39
18.3	Vírusová hepatitída C	40
18.3.1	Akútna hepatitída C.....	41
18.3.2	Chronická hepatitída C (CHC).....	42
18.4	Vírusová hepatitída D	43
18.4.1	Akútna hepatitída D	43
18.4.2	Chronická hepatitída D (CHD).....	44
18.5	Vírusová hepatitída E.....	44
19	Autoimunitné ochorenia pečene a žľových ciest	45
19.1	Autoimunitná hepatitída.....	45
19.2	Primárna biliárna cirhóza	46
19.3	Primárna sklerotizujúca cholangoitída.....	46
20	Hereditárna hemochromatóza	47
21	Wilsonova choroba.....	48
22	Cirhóza pečene.....	49
23	Komplikácie cirhózy pečene	50
23.1	Ascites.....	52
23.2	Hepatorenálny syndróm	52
23.3	Portosystémová encefalopatia (PSE)	52
24	Intrahepatálna cholestáza gravidných – ICP	53
25	Cystická fibróza – CF	55
26	Literatúra.....	59

Zoznam obrázkov a tabuliek

Obrázok 1: Klinický obraz priebehu poškodenia pečene	20
Tabuľka 1: Klasifikácia hepatotropných vírusov	35

Úvod

Pečeň patrí medzi životne nenahraditeľné orgány, ktorú bez adekvátnej náhrady (transplantácie) nie sme doteraz schopný po medicínskej stránke nahradiť, ako je to napríklad v prípade obličiek. Je preto nevyhnutné sa oboznámiť s jej funkciami, najčastejšími ochoreniami a možnosťami nielen diagnostiky ale aj liečby.

1 Anatomické poznámky

Pečeň je najväčším parenchymatóznym orgánom v tele s váhou od 1200-1500 g, ktorý je značne vaskularizovaný. Pečeň je obalená tenkou kapsulou (Glissonova kapsula), ktorá je najtenšia v oblasti hílu pečene (porta hepatis). V mieste dotyku s parenchýmom spojivo kapsuly kontinuálne prechádza do spojivového tkaniva obklopujúceho jednotlivé portálne trakty.

Z hľadiska krvného obehu má pečeň dva typy krvného zásobenia a to funkčné – predstavujúce konečné vetvenie **portálneho krvného obehu** (portálnej vény – vény preto, lebo neprivádza do cieľového orgánu – pečene okysličenú krv, ale krv z oblasti tráviaceho systému, ktorá musí byť predtým ako sa dostane do organizmu „spracovaná“ pečeňou) a klasické arteriálne – povodie - **vetvenie hepatálnej artérie**. Krv je z pečene odvádzaná **hepatálnou vénou**, vetvenie ktorej má počiatok v oblasti centrolobulárnej vény - arey. Okrem toho je drenáž pečene zabezpečovaná **žľčovým systémom** a **lymfatickými cievami**.

Na celkové pochopenie funkcie a štruktúry pečene je nevyhnutné uviesť aspoň základný anatomicko – histologický popis štruktúry pečene. V súčasnosti sa už upúšťa od klasického Rappaportovho popisu základnej jednotky pečene v podobe acinárnej organizácie. Táto je nahradená tzv. lobulárnou organizáciou, resp. architektúrou pečene.

Základom tejto lobulárnej architektúry je pentagonálny útvar v rohoch ktorého sa nachádzajú **portálne trakty**. Jednotlivé štruktúry týchto portálnych traktov sú následne centrované do stredu pentagonálneho lobulu, kde sa nachádza **centrolubulárna oblasť** (area) tvorená centrolobulárnou vénou (tiež nazývanou terminálnou pečeňovou venulou). Viacero týchto pentagonálnych útvarov potom vytvára lobulárne členenie, následne viacej lobulárnych častí vytvára väčšie celky až do obrazu pečene.

Portálne trakty predstavujú konečné miesto vetvenia portálneho a arteriálneho riečišťa (viď nižšie) – sú teda zložené z vetvenia hepatálnej artérie, portálnej vény, jednej alebo dvoch žľčovodov, lymfatických ciev, nervov a niekoľko lymfocytov a mastocytov. Je vhodné si uvedomiť, že kým arteriálny a portálny cievny systém tu dosahuje konečné vetvenie, žľčové cesty sa v týchto miestach začínajú organizovať do väčších až kým nevytvoria spoločný žľčovod z pravého a ľavého laloku pečene a cestou hílu – porty opúšťajú pečeň.

Medzi portálnymi traktami a **centrolobulárnou areou** prebiehajú jednotlivé, väčšinou jednovrstvové „pláty“ pečeňových buniek, ktoré sú obmývané krvou z arteriálneho aj

portálneho riečišťa, čím sa zabezpečuje výkon všetkých *funkcií pečene* ako takej (viď nižšie). Následne sa krv po „opracovaní“ pečeňovými bunkami (hepatocyty) dostáva do oblasti centrolobulárnej vény, ktoré sa potom organizujú do väčších a väčších vén v podobe povodia hepatálnej vény, ktorá nakoniec ústi do v. cava inferior, čím sa kruh uzatvára.

Z mikroskopického hľadiska ako aj fyziologického hľadiska sa ukazuje, že najdôležitejšími účastníkmi ako aj terčami pri pečeňovom poškodení sú jednotlivé bunky tvoriace fungujúcu pečeň:

1. Hepatocyty,
2. Kupfferove bunky,
3. Sínusoidálne endoteliálne bunky,
4. Hviezdicové bunky.

1.1 Hepatocyty

Ako už bolo spomenuté jednotlivé pečeňové bunky vytvárajú väčšinou jednovrstvové lamely smerujúce od portálnych traktov do centrolubulárnej oblasti. Priestory medzi lamelami sa nazývajú sínusoidy, ktoré sú vystlané sínusoidálnymi endoteliálnymi bunkami. Tieto lamely však spolu na rôznych miestach anastomozujú, čím vytvárajú zložitý labyrint umožňujúci súčasný kontakt veľkého objemu krvi so sínusoidálnymi bunkami a následne s hepatocyty. Hepatocyty vykonávajú obrovské množstvo funkcií ako je vychytávanie rôznych molekúl, ich transport, syntézu, biotransformáciu a degradáciu (cukrov, proteínov, lipidov, hormónov, xenobiotík, žlče).

1.2 Kupfferove bunky

Kupfferove bunky predstavujú 80-90% populácie rezidentných makrofágov celého tela. Za fyziologických podmienok majú za úlohu z úlohou odstraňovanie fagocytózou cudzorodý materiál z portálnej krvi ako sú latexové partikule, baktérie, imunokomplexy, denaturovaný albumín. V rámci chronického poškodenia pečene práve pokles ich funkcie je hlavným merítkom vývoja a hĺbky porto-systémového skratu. Predominantne sa nachádzajú v sínusoidoch v periportálnej oblasti. Sú napojené na sínusoidálne endoteliálne bunky dlhými cytoplazmatickými výbežkami. Na druhej strane ako mohutní producenti rôznych molekúl biologických modifikátorov zohrávajú významnú úlohu v regulácii v rámci pečeňovej patofyziológie. Rozličné inzulty najmä toxické vedú k zvýšeniu ich počtov s následnou

aktiváciou ako aj indukciou tvorby mediátorov ako sú reaktívne kyslíkové molekuly, cytolytické enzýmy a cytokíny.

1.3 Sínusoidálne endoteliálne bunky

Sínusoidálne endoteliálne bunky majú nezastupiteľnú úlohu v rámci pečene, čo dokazuje, že predstavujú až 6% lobulárneho parenchýmu ale najmä až takmer 27% všetkých povrchov membrán v celej pečeni. Tým, že majú otvorené tzv. fenestrácie (otvory) sa dostatočným spôsobom zabezpečuje výmena nutričných látok, hormónov, odpadových produktov medzi krvou v sínusoidoch a hepatocytmi. Navyše sínusoidálne bunky vytvárajú mikrovýbežky, čím svoju styčnú plochu s krvou ešte zväčšujú. Existuje množstvo chorôb, kde práve porucha, resp. poškodenie týchto buniek - najmä v podobe straty fenestrácií, vedie k vývoju vážnych stavov – ako napr. alkoholová choroba pečene, stav po transplantácii s nefunkciou štepu, po ischemicko- reperfúzných poškodeniach pečene a pod.

1.4 Hviezdicové bunky

Hviezdicové bunky reprezentujú neparenchýmové bunky pečene, ktoré sa nachádzajú v priestoroch - v medzerene medzi hepatocytmi s naliehaním na sínusoidálne bunky. Na podklade lokalizácie sa taktiež volajú perisínusoidálne bunky, v literatúre je možné sa stretnúť aj s inými názvami ako lipocyty, ITO bunky. V normálnom stave neproliferujú – nemnožia sa a sú hlavným miestom depozitu pre vitamín A. Pri pečevom poškodení akéhokoľvek typu tieto bunky podliehajú aktivácii a následnej proliferácii a transformácii na bunky s obsahom aktínu hladkých svalov. V súčasnosti sa uvedená zmena považuje za hlavný faktor vzniku fibrózy v pečene, čo má za následok vývoj cirhózy pečene.

2 Fyziológia, hlavné funkcie pečene

Je možné konštatovať, že za fyziologických okolností na zabezpečenie možnosti plného výkonu všetkých *funkcií pečene* /viď nižšie/ je nevyhnutná prítomnosť intaktnej arteriálnej, portálnej, venózne, žlčovej funkcie a na strane druhej plná funkčná zdatnosť všetkých hlavných buniek tvoriacich pečeň. Z patofyziologického hľadiska je po uvedení si vyššie spomenutej poznámky pomerne ľahká orientácia v príčinách a následkoch jednotlivých ochorení pečene.

Úvodné poznámky:

A. Funkčná zdatnosť pečene je nevyhnutnou podmienkou bytia nositeľa. Okrem kontinuálnej prítomnej záťaže resp. funkčnosti je pečeň v priebehu každého dňa zaťažovaná aj nárazovite sa objavujúcimi situáciami na ktoré musí promptne odpovedať – ako je napríklad najedenie sa, dlhšie hladovanie, požitie rôznych liekov, objavenie sa infekcie, ale aj každý jeden väčší stres akéhokoľvek druhu.

B. Druhým momentom je fakt, že pečeň sa nachádza v strede osi medzi najväčšou styčnou plochou organizmu – tzn. tráviacim systémom a vlastným vnútorným organizmom. Týmto spôsobom pečeň pôsobí ako prvý hlavný zachytávač, spracovateľ, skladovateľ, odbúračač a následne distribútor všetkých látok schopných prejsť či už aktívnym alebo pasívnym spôsobom cez stenu črevného traktu. A to za podmienok, že uvedené funkcie (zachytávač, spracovateľ... atď.) musia byť plne zdatné a k dispozícii aj pre potreby udržania vnútornej rovnováhy.

Hlavné funkcie pečene:

1. Udržiavanie stability intermediárneho metabolizmu
 - cukrov,
 - tukov,
 - proteínov a aminokyselín,
 - enzýmové vybavenie,
 - metabolizmus bilirubínu,
 - metabolizmus žlčových kyselín.

2. Udržiavanie stability hemostázy a hemokoagulácie.
3. Hlavné miesto biotransformácie vo vode nerozpustných (lipofilných) molekúl nielen telu vlastných ale aj cudzích (xenobiotiká) na vo vode rozpustné (hydrofóbne) metabolity. Je miestom metabolizovania aj mnohých hormónov.
4. Vylučovanie žlče a bikarbonátov nevyhnutných pre trávenie a exkrécia aj odpadových metabolitov touto cestou /viď texty k bodom 1 a 3/.
5. Depotná funkcia pre rôzne látky.
6. Imunologické funkcie.

2.1 Vplyv na intermediárny metabolizmus.

2.1.1 Cukry

Pečeň slúži ako homeostat pre hladinu glukózy, v prípade príjmu veľkej nálože glukózy po najedení nastáva rýchle spracovanie do podoby glykogénu v hepatocytoch, na druhej strane v prípade nízkej hladiny glukózy nastáva urýchlené vyplavovanie glykogénu – pomocou glykogenolýzy. V prípade, že je nedostatok aj glykogénu, pečeň je schopná syntetizovať glukózu cestou glukoneogenézy z iných zdrojov. Pri chronickom pečenevom poškodení sa u chorých môže objavovať mierna inzulínová rezistencia a znížená glukózová tolerancia, čo má za následok objavovanie sa hyperglykémie. Hypoglykémie sú menej časté a väčšinou indikujú vážnejšie a hlbšie poškodenie pečene ako je napr. akútne pečenevé zlyhanie.

2.1.2 Tuky

Pečeň predstavuje prakticky hlavný orgán beta-oxidácie tukov s premenou na ketolátky. Okrem toho slúži na syntézu mastných kyselín, cholesterolu, fosfolipidov a apoproteínov lipoproteínov. Týmto vyvstáva postavenie pečene ako sprahateľa lipidového a lipoproteínového metabolizmu. Pri steatóze pečene dochádza vplyvom rôznych faktorov (napr. alkohol, diabetes mellitus, lieky) k hromadeniu mastných kyselín, resp. poruche ich výdaju.

2.1.3 Proteíny a aminokyseliny

V rámci metabolizmu proteínov a aminokyselín pečeň syntetizuje a degraduje veľké množstvo týchto molekúl, poruchy v metabolizme sa väčšinou objavujú až pri ťažkom poškodení pečene. V prvom rade ide o pokles syntézy albumínu, pri dlhšej negatívnej energetickej bilancii môže dokonca slúžiť aj ako zásobáreň energie s ďalším poklesom

hladiny. Hladiny a zloženie aminokyselín, ktoré pečeň prijíma z tráviaceho traktu a zo svalov, sa reguluje podľa ich aktuálnej potreby. V prípade poškodenia pečene nastáva porucha degradácie aromatických aminokyselín na ureu, naopak nastáva porucha využitia rozvetvených aminokyselín vo svaloch. Pri prehĺbení ochorenia ustáva tvorba urey a nastáva zmena v pomeroch aminokyselín.

2.1.4 Enzýmové vybavenie

V rámci rozličných škodlivých vplyvov nastáva porucha integrity hepatocytov, podľa toho aká je intenzita, resp. ktoré časti hepatocytu sú poškodzované viac, môžeme v krvi chorých detekovať zvýšené hladiny rôznych enzýmov. Pri prevažne ľahkom poškodení väčšinou hladina **ALT (alanínaminotransferáza)** prevyšuje hladinu **AST (aspartátaminotransferáza)**. Je to dané tým, že ALT je cytosolový enzým, kým AST okrem cytosolovej má aj mitochondriálnu frakciu. Tzn., že v prípade prevahy AST nad ALT je nutné myslieť na vážnejšie poškodenie hepatocytov až nekrózu – odumretie. Okrem ALT a AST sa v klinickej praxi často využívajú ešte **GMT (gamaglutamyltransferáza)** a **ALP (alkalická fosfatáza)**, ktoré patria medzi tzv. membránové enzýmy a ich zvýšenie sa hladín v krvi svedčia pre objavenie sa **cholestázy** – porucha vylučovania žlčových kyselín a ich retencia v krvi.

2.1.5 Metabolizmus bilirubínu

Bilirubín vzniká denne v procese rozpadu rôznych hemoproteínov, ale najmä hemoglobínu. Po rozpade erytrocytov sa uvoľňuje hemoglobín, ktorý po využítí železa a spracovaní bunkami monocytofagocytárneho systému (napr. slezina) sa mení na bilirubín, ktorý je vo vode nerozpustný. Preto sa nadväzuje na albumín - **nekonjugovaný bilirubín** - a v pečeni je vychytávaný hepatocytmi, v ktorých nastane premena na **konjugovaný bilirubín**, ktorý je vo vode rozpustný. Následne je vylučovaný z hepatocytov do žlče, ktorou odteká do dvanástorníka a stáde črevnou pasážou do nižších oddielov čreva (už terminálne ileum). Tu nastáva premena na bezfarebné **urobilinogény**, ktorých malá časť sa spätne vstrebáva a podlieha **enterohepatálnemu cyklu**. Uvedené zmeny majú veľký patogenetický význam, pomocou detekcie jednotlivých metabolitov bilirubínu je možné stanovovať príčinu rôznych ochorení. Typickou poruchou metabolizmu bilirubínu je **ikterus – ožltnutie** - patologické nahromadenie bilirubínu a jeho metabolitov v sklérach, koži, slizniciach.

2.1.6 Metabolizmus žlčových kyselín

Žlčové kyseliny (ŽK) je možné deliť na primárne, sekundárne a terciárne, ako aj konjugované a nekonjugované. Medzi primárne ŽK patria kyseliny cholová a chenodeoxycholová, ktoré sú primárne syntetizované v pečenej bunke z cholesterolu s následnou konjugáciou, čím sa docieľuje ich vyššia rozpustnosť vo vode a vyššia rezistencia na spätnú rezorpciu ŽK už v žľčovodoch a tenkom čreve – umožnenie ich dlhodobejšej prítomnosti v žlči, ktorá je nevyhnutná na správne trávenie. Vzhľadom na nutnosť prítomnosti ŽK, ktoré tvoria prominentnú časť žlče, pri trávení je ich recyklácia zabezpečená už spomenutým **enterohepatálnym cyklom** po vstrebaní väčšiny v terminálnom ileu. Potom ako sa konjugované primárne ŽK dostávajú do hrubého čreva, kde vplyvom bakteriálnych enzýmov nastáva dekonjugácia a zmena na sekundárne ŽK – kyseliny deoxycholová a lithocholová a niekedy ďalšími procesmi na ďalšie ako je napr. kyselina ursodeoxycholová – niekedy nazývaná aj ako terciárna ŽK. Jej význam tkvie v tom, že je najviac vo vode rozpustná so ŽK a v súčasnosti predstavuje významnú terapeutickú látku využívanú v hepatológii najmä pri cholestáze.

2.2 Udržiavanie stability hemostázy a hemokoagulácie

Vzhľadom na to, že väčšina koagulačných faktorov je syntetizovaná v pečeni, je ľahko vysvetliteľný fakt, že s hĺbkou poškodenia pečene rastie aj porucha hemokoagulácie. Navyše majú aj nemalú prognostickú funkciu - vzhľadom na ich krátky biologický polčas prakticky odzrkadľujú momentálnu proteosyntetickú kapacitu a rezervu pečene. Pečeň má rozhodujúcu úlohu nielen v prokoagulácii ale aj vo fibrinolytickom systéme. V prípade cholestázy ako aj vážnejšieho poškodenia pečene sa objavujú nedostatočné hladiny najprv. tzv. od K vitamínu závislých faktorov – II., VII., IX., X. a proteín C a S. a neskôr aj ostatných ako f. V. a fibrinogén.

2.3 Hlavné miesto biotrasformácie

Pečeň svojím ústredným postavením v intermediárnom metabolizme ako aj bohatým enzýmovým vybavením predstavuje najdôležitejšie miesto v biotrasformačných pochodoch. Jedná sa o proces pri ktorom dochádza k zmene vo vode nerozpustných (lipofilných) molekúl nielen telu vlastných ale aj cudzích (xenobiotiká) na vo vode rozpustné (hydrofóbne) metabolity ako aj inaktivácii potenciálne reaktívnych metabolitov na nereaktívne. Uvedené je docieľované počas dvoch fáz. V prvej pomocou mikrozomovej enzýmovej výbave

cytochrómami P-450 dochádza k premene najmä chemicky reaktívnych látok na nereaktívne. V druhej fáze, niekedy sa objavuje aj bez prvej fázy, nastáva pomocou konjugácie premena látok na hydrofóbne, ktoré je organizmus schopný vylúčiť cestou žlče alebo močom. Nebezpečenstvo najmä chemicky reaktívnych metabolitov tkvie v tom, že niekedy napriek biotransformačným pochodom sa môžu objaviť ešte agresívnejšie metabolity, schopné vyvolať priame toxické poškodenie, prípadne spustiť imunologicky mediované poškodenie pečene.

2.4 Vylučovanie žlče a exkrécia aj odpadových metabolitov

/viď texty k bodom 1 a 3/.

2.5 Depotná funkcia pre rôzne látky

Pečeň slúži ako zásobáreň pre rôzne látky ako sú napr. vitamín B-12, železo (cca 25% celkového železa v organizme). V rámci metabolizmu medi pečeň predstavuje centrum pre udržiavanie homeostázy medi v organizme, jednak ako primárne depotné miesto v hepatocytoch a jednak ako hlavný determinant exkrécie medi.

2.6 Imunologické funkcie

Pečeň v rámci imunitného systému má nezastupiteľné miesto pre udržanie homeostázy ako aj integrity jednotlivca, jej funkcie možno klasifikovať na týchto troch úrovniach:

- a) miesto generovania a udržiavania imunitných mechanizmov /dejov,
- b) terč imunitných mechanizmov,
- c) odstraňovač dopadov imunitných mechanizmov.

Každá z týchto funkcií prebieha súčasne v danom okamihu v dynamickej rovnováhe. O výslednom stave nakoniec rozhoduje viacej faktorov:

A/ nielen vyvolávajúca príčina (vírus, baktéria, xenobiotikum, autoimunita, metabolická porucha, hypoxia, endotoxín a pod.)

B/ a kondícia makroorganizmu (vek, pohlavie, stupeň fenotypovej realizácie genotypu, genetika a kinetika imunitného systému, tropizmus cieľovej bunky v pečeni a pod.)

C/ ale aj či prevážia reparačné alebo deštruktívne mechanizmy, alebo ako je pri chronických pečenných ochoreniach najčastejšie oba typy naraz

3 Patofyziológia ochorení pečene

Konečný klinický stav v rámci poškodenia pečene vo veľkej miere závisí od funkčnej kapacity zvyšku parenchýmu po odumretí hepatocytov a miere poškodenia arteriálnej, portálnej, venózne, žľovej zložky pečene.

Ako už bolo konštatované najdôležitejšími účastníkmi ako aj terčmi pri pečenevom poškodení sú jednotlivé bunky tvoriace fungujúcu pečeň.

Bol rozpoznávaný celý rad dôležitých faktorov iniciujúcich poškodenie pečene ako sú: vírusy, baktérie, xenobiotiká vrátane liekov a alkoholu, autoimunitne podmienené poškodenia, poruchy metabolizmu medi, železa, deficiencie enzýmov. Niekedy sa príčina nezistí, vtedy hovoríme o kryptogénnom procese.

Uvedené faktory v počiatočných štádiách vplyvajú na jednu alebo viaceré bunky v pečeni s vyvolaním pečenevého poškodenia cestou ich aktivácie s následnou produkciou intracelulárnych alebo extracelulárnych mediátorov - biologických modifikátorov ako sú cytokíny, chemokíny, kyslíkové radikály, eikozanoidy a oxid dusný. Všetky tieto biologické modifikátory sú potom schopné aktivovať ostatné typy buniek, ktoré nemusia byť vzdialené, ale sú v priamom intímnom susedstve. Nastáva generalizovaná lokálna, niekedy aj celopečeňová, v prípade masívneho priebehu aj systémová reakcia s vyústením do rôznych možností (viď vyššie) priebehu ochorenia.

Je nutné si uvedomiť, že makroorganizmus v podstate používa na molekulárnej úrovni v rámci reštitúcie bez ohľadu na vyvolávajúcu príčinu rovnaké mechanizmy a to nielen na úrovni pečene ale aj iných orgánových aj neorgánových systémov.

Vznikajú imunopatologicky podmienené rozličné typy poškodenia:

- inflamácia - zápal,
- nekróza,
- apoptóza,
- fibróza,
- hypoxia a ischémia,
- poruchy génovej expzie,
- oxidačný stres a zrútenie mitochondriálneho energetického metabolizmu.

Každý typ poškodenia môže mať príčinu - počiatok v inom type napr. najprv nekróza, potom inlfamácia a nakoniec fibróza. Veľmi často je možné identifikovať prítomnosť viacerých

typov poškodenia súčasne. Výsledkom bývajú rôzne formy pečenných ochorení (viď špeciálna patofyziológia pečene).

Je potrebné si uvedomiť, že počas celej existencie jednotlivca neustále vznikajú a zanikajú jednotlivé bunky v pečeni. Jednými z najaktívnejších z tohto hľadiska sú hepatocyty.

Apoptóza predstavuje jeden z účových mechanizmov udržiavanie rovnováhy medzi už nepotrebnými bunkami a novzniknutými, jedná sa o aktívne, rôznymi mechanizmami, navodenú smrť bunky – v reči makroorganizmu by sme mohli hovoriť o „samovražde“.

Nekróza na druhej strane je výsledkom rôznych stimulov ústiach do nekontrolovateľnej degradácie postihnutej bunky, v reči makroorganizmu by sme mohli hovoriť o „vražde“.

Inflamácia – zápal je už oveľa rozsiahlejší typ poškodenia. V rámci poškodenia pečene je možné identifikovať akútne prebehajúci zápal, chronický zápal, prípadne chronicky prebehajúci s akútnym zhoršením. Primárne sa jedná o výsledok cytokínmi mediovanej aktivácie sínusoidálnych buniek, s indukciou expresie adhezívnych molekúl a uvoľnením proinflamačných cytokínov ako sú TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-8 apod. Uvedené mediátory a adhezívne molekuly priťahujú na miesto aktivácie exogénne leukocyty z krvného riečišťa. Uvedené cytokíny navyše aktivujú Kupfferove, hviezdicové bunky, ktoré ďalej prispievajú svojimi mediátormi k zápalovému mikroprostrediu. Hepatocyty taktiež neostávajú bokom a zvyšujú expresiu adhezívnych molekúl s produkciou prozápalových cytokínov. „Privolané“ leukocyty ako sú neutrofily, T lymfocyty a makrofágy prestupujú cez endoteliláne bunky do miesta zápalu čím sa celý patogenetický kruh lokálneho zápalu uzatvára. Najväčšou obeťou sa stávajú hepatocyty, dochádza k ich nekróze alebo apoptóze, vzniká porucha sekrécie žlče s indukciou **cholestázy**, často dochádza k **mikrovaskulárnej oklúzii s indukciou ischémie**, čo všetko spolu má ďalšie negatívne dopady. Počas všetkých týchto pochodov, najmä pri extenzívnom rozsahu alebo aj dlhšom trvaní, dochádza k vyčerpaniu **antioxidačných systémov**, čím sa rozsah poškodenia buniek chemicky reaktívnymi molekulami kyslíka, vodíka, železa ďalej zvyšuje. Navyše sa môže objaviť porucha až **zrútenie energetického mitochondriálneho metabolizmu**, ktorá nevyhnutne vedie k nekróze príp. apoptóze významného množstva hepatocytov. V týchto prípadoch sa častejšie objavuje aj akútne pečenné zlyhanie.

4 Anamnéza

- Vek – mladší vek býva spojený častejšie s infekčnými postihnutiami, starší vek s liekmi indukovaným poškodením pečene.
- Pohlavie – asociácia s určitou skupinou pečeňových ochorení, napr. autoimunitná hepatitída u mladších žien, primárna biliárna cirhóza býva zas častejšie v zrelom a staršom veku, u mladých mužov môžeme zaznamenať primárnu sklerotizujúcu cholangitídu.
- Obezita a nevhodný životný štýl (nedostatočná fyzická aktivita, nepravidelné stravovanie, stresy) – častejší výskyt so stavmi asociovanými s nealkoholovým stukovatením pečene.

TO (terajšie ochorenie): pátrame po časovej dĺžke záchytu elevácie hepatálnych testov (HT), pýtame sa na prejavy ako sú teploty, nausea, zvracanie, nechutenstvo, tlaky pod PRO alebo aj LRO, opúchanie nôh, svrbenie kože, zvýšené krvácavé prejavy, strata libida, nešpecifické príznaky / únavnosť, slabosť, subfebrilita atď.

VF (vitálne funkcie): tmavý moč, bledá stolica, nechutenstvo, náhle chudnutie, náhle príbratie na hmotnosti, poruchy spánku.

Treba mať na pamäti, že v typickom prípade chronická hepatitída je typická tým, že nie je ničím typická.

OA (osobná anamnéza): predchádzajúce ochorenia vzťahujúce sa na pečeň, transfúzie, vážnejšie úrazy a operácie, piercing, tetovanie, promiskuita, homosexualita, iné chronicky prebiehajúce ochorenia.

SPA (sociálna a pracovná anamnéza): pracovné – práca v chemickom prostredí s farbami, lakmi a riedidlami, dlhší pobyt v exotických krajinách, životné prostredie, koníčky - vzťah ku xenobiotikám, výskyt ochorení pečene v blízkom okolí a rodinná záťaž

LA (lieková anamnéza): aké lieky pacient užíva, u žien akákoľvek zmienka o hormonálnej antikoncepcii alebo substitúcii.

GA (gynekologická anamnéza): od ktorého do ktorého veku má pacientka menzes, pravidelnosť cyklu (hormonálne poruchy časté pri pokročilom pečeňovom ochorení), počty pôrodov – ako prebiehali, či nemali zvýšené HT, počty najmä spontánnych potratov, dátum posledného menzesu.

abúzus: alkohol, narkománia

RA (rodinná anamnéza): pátrame po dedičných ochoreniach, najmä pečeňových (M. Wilson, hemochromatóza), po cukrovke (častejšia steatóza pečene)

5 Fyzikálny nález

V závislosti od štádia ochorenia nález na pacientovi môže byť veľmi chudobný, ale podľa závažnosti chorenia môžeme v *akútnom štádiu* zaznamenať:

Pri aspekcii: ikterus, škrabance na koži (svrbenie), pavúčikovité névy, opuchy nôh, palmárny erytém.

Pri palpácii: zväčšenú pečeň a slezinu

Pri *pokročilej chronickej chorobe*:

Pri aspekcii sa objavuje typický obraz cirhotika s nízkou hmotnosťou, úbytkom svalovej hmoty, vidíme „vpadnutie“ tváre, žlté oči a koža, škrabance na koži, pavúčikové névy, gynekomastiu, stratu sekundárneho ochlpenia, palmárny erytém, Dupuytrenovú kontraktúru, zväčšenie brucha, opuchy nôh

Pri palpácii: zväčšenú, neskôr zmenšenú hrbolatú pečeň, zväčšenú slezinu, ascites, tachykardiu

6 Laboratórne vyšetrenia pečene

6.1 V akútnom štádiu

Sedimentácia erytrocytov väčšinou nebýva urýchlená. V krvnom obraze môžeme spočiatku zaznamenať leukopéniu – najmä u vírusových infekcií, vo väčšine prípadov sú počty leukocytov v norme. V prípade závažnejšieho priebehu ochorenia môžeme zaznamenať zníženie aktivity protrombínového komplexu -PT (Quickov čas) ako prejavu poškodenia proteosyntetickej kapacity pečene ťažkým zápalom. V prípade predĺženia o viac ako 50 sekúnd je potrebné pacienta transportovať na špecializované pracoviská, s možnosťou transplantácie pečene. Sprievodným laboratórnym nálezom pri ťažších formách býva aj hypoglykémia, najmä pri nedostatočnom energetickom krytí pacienta uhl'ohydrátmi ako aj v dôsledku vyčerpania zásob glykogénu v pečeni. Typickým laboratórnym nálezom sú

elevované hladiny pečeňových aminotransferáz ALT a AST (na 10-50 násobok normy), ktoré nemusia vždy úplne reflektovať závažnosť zápalu. Objavuje sa hyperbilirubinémia, s vrcholom v období ikteru s tendenciou k rýchlemu poklesu počas rekonvalescencie. Hladina GMT a ALP sa väčšinou nemení, iba v prípade cholestatických foriem sa môžu zvyšovať. Vysoké hladiny (nad 340umol/l) ako aj dlhodobé pretrvávanie svedčí pre horšiu prognózu ochorenia.

6.2 V chronickom štádiu

Pre laboratórne nálezy platí taktiež ako pre klinický obraz určitá závislosť na závažnosti ochorenia. U pacientov s miernym priebehom sú najcharakteristickejšim nálezom elevované hladiny AST a ALT, pre ochorenia spojené s cholestázou sú výraznejšie zvýšené GMT a najmenej často aj ALP. Sedimentácia erytrocytov, parametre krvného obrazu, hladina bilirubínu, albumínu nebývajú zmenené. Aktivita protrombínového času taktiež nie, prípadne môže byť na dolnej hranici normy. Uvedené nálezy sa však klesajú pod fyziologickú hranicu v rozličných kombináciách u pacientov s pokročilejším pečeňovým ochorením – teda v štádiu cirhózy.

7 Pomocné vyšetrenia pečene

Medzi pomocné vyšetrenia pečene je možné radiť USG, CT a NMR pečene. Pri potrebe hlbšej diagnostiky môžeme využiť arterio a flebografické vyšetrenia s kontrastnými látkami. Základom stanovenia diagnózy poškodenia pečene sú okrem anamnézy, klinického obrazu laboratórných parametrov a pomocných vyšetrení sú histologické vyšetrenie a sérologické testy (pozri vždy individuálne pri jednotlivých chorobách a stavoch). Len realizácia aj týchto krokov vedie k stanoveniu správnej diagnózy.

8 Histologizácia pečene

Histologickú vzorku pečene môžeme obdržať troma spôsobmi:

- Perkutánnou (tzv. necielenou) biopsiou,
- Laparoskopickou (cielenou) biopsiou,
- Transjugulárnou biopsiou pečene.

Perkutánná biopsia pečene spočíva najčastejšie v interkostálnom vpichu v 8. - 9. medzirebrovom priestore v strednej axilárnej čiare na konci expíria, so smerom ihly mierne kraniálne.

Absolútne kontraindikácie:

- Nespolupráca pacienta
- Anamnéza nevysvetliteľného krvácania
- Poruchy hemokoagulácie – aktivita Quickovho P-T času pod 65%, navodené užívaním nesteroidových antiflogistík za posledných 10 dní, počet trombocytov pod $50 \times 10^9/\text{ml}$
- Podozrenie na hemangióm, alebo vaskularizovaný tumor
- Podozrenie na echinokokovú cystu
- Nemožnosť podania transfúzie krvi

Relatívne kontraindikácie

- Morbídna obezita
- Ascites
- Hemofília
- Cholangoitída
- Anémia stredne až ťažkého stupňa
- Korekcia poruchy koagulácie derivátmi krvi
- Infekcia v pravej pleurálnej dutine, v pravom subfréniu alebo brušnej steny v mieste zákroku

Transjugulárna biopsia spočíva v transjugulárnom prístupe cez v. cava superior, cez pravú predsieň až do konečného vetvenia hepatálnych vén, kde sa vykoná biopsia.

9 Klinický priebeh poškodenia pečene

Pri klinickom hodnotení konkrétneho pečeneového ochorenia sa môžeme stretnúť s viacerými situáciami (viď aj obr. č. 1)

- A) Akútne pôsobiaca noxa- väčšinou vyliečenie bez následkou, alebo s ľahkými dôsledkami.
- B) Masívne pôsobiaca akútna noxa- s možným letálnym vyústením.
- C) Chronicky pôsobiaca, alebo opakovaná akútna noxa má za následok najčastejšie chronicitu procesu, neskôr s možným zánikom makroorganizmu, ale v dlhšom časovom horizonte.

4. Autoimunitné ochorenia pečene
 - s poškodením najmä hepatocytov – AIH,
 - s poškodením najmä žľčových ciest – PBC, PSC.
5. Metabolicky podmienené poškodenie pečene – M. Wilson, hereditárna hemochromatóza
6. Skupina enzymopatických ochorení – najmä detský vek.
7. Kryptogénna hepatitída.

11 Ikterus

Definícia: Ikterus – ožltnutie je patologické hromadenie bilirubínu v organizme s následným do žltá sfarbením skléry, kože a slizníc, ktoré sa klinicky začína manifestovať pri vzostupe bilirubínu nad 40 μmol/l. V podstate sa jedná o nepomer medzi vznikom a vylučovaním bilirubínu.

Delenie: Z patogenetického hľadiska (viď aj metabolizmus bilirubínu) môžeme ikterus rozdeliť na:

- Prehepatálny.
- Hepatálny, ktorý sa podľa miesta poruchy ďalej delí na:
 - A. premikrozómový,
 - B. mikrozómový,
 - C. postmikrozómový.
- Posthepatálny.

11.1 Prehepatálny ikterus

Prehepatálny ikterus vzniká v dôsledku zvýšeného prísunu nekonjugovaného bilirubínu do pečene presahujúceho jeho kapacitné možnosti. V moči zistíme zvýšenú pozitivitu urobilinogénu, bez bilirubínu. Hlavné stavy vedúce k prehepatálnemu ikteru sú hemolytické stavy všetkých druhov – od vrodených cez získané, od korpuskulárnych cez extrakorpuskulárne, vrátane posttransfúzných príhod a hemolýzy navodených toxínmi. V niektorých prípadoch sa môže tento typ ikteru vyvinúť aj pri veľkých hematómoch alebo aj pri tzv. inefektívnej erytropoéze (pečeň, kostná dreň pri rôznych ochoreniach – napr. aj perniciózna anémia, talasémia) kedy uvedený bilirubín nazývame skratový - shuntový (názov shuntový preto, lebo sa obchádza vznik hemoglobínu).

11.2 Hepatálny ikterus

Premikrozómový ikterus vzniká v dôsledku poruchy vychytávania nekonjugovaného bilirubínu hepatocytovou membránou. Sem radíme Gilbertov syndróm.

Mikrozómový ikterus vzniká v dôsledku vrodenej alebo získanej nedostatočnosti konjugácie bilirubínu s kyselinou glukurónovou. Táto nedostatočnosť môže byť úplná alebo čiastočná. Sem radíme aj ikterus novorodencov, ktorý je považovaný za fyziologický až do hladiny nekonjugovaného bilirubínu 130 $\mu\text{mol/l}$. Príkladom získanej nedostatočnosti je Lucey – Driscollov syndróm prejavujúci sa u novorodencov do 48 hodín života a je zrejme podmienený materským faktorom brániacim konjugácii. V neskoršom živote množstvo akútnych aj chronických poškodení pečene, vrátane alkoholu a liekov, môžu viesť k tejto získanej poruche – či už na podklade priameho poškodenia, príp. inhibície enzýmu alebo absolútnym úbytkom funkčného parenchýmu pečene. Príkladom vrodenej nedostatočnosti uvedeného konjugačného enzýmu je Crigler – Najjarov syndróm s úplným alebo čiastočným chýbaním enzýmu. /plné chýbanie je prakticky nezlučiteľné so životom, pretože vedie k vývoju jadrového ikteru. Jadrový ikterus je charakterizovaný postihnutím CNS v dôsledku prestupu bilirubínu cez nezrelú hematoencefalickú bariéru. Jadrový ikterus sa môže vyvinúť aj u nedonosených detí, kde je vyššia nezrelosť konjugačného systému ako u donosených, zreých detí.

Postmikrozomálny ikterus vzniká v dôsledku poruchy exkrécie už konjugovaného bilirubínu z hepatocytu. V sére je zvýšená hladina konjugovaného bilirubínu. Sem patria vrodene aj získané stavy. Z vrodeneých sú to Dubin-Johnsonov syndróm s nálezom tmavého pigmentu v hepatocytoch (čierna pečeň) a Rotorov syndróm. Oba tieto stavy okrem zvýšenej konjugovanej hyperbilirubinémie neprinášajú nositeľom ďalšie zdravotné komplikácie. Na druhej strane existuje množstvo xenobiotík, ktoré sú schopné navodiť poruchu v uvedenej lokalizácii.

11.3 Posthepatálny ikterus

Posthepatálny ikterus sa vyvíja v dôsledku parciálneho alebo totálneho uzáveru žlčových ciest, v dôsledku čoho dochádza k retencii aj ostatných súčastí žlče a vyvíja sa väčšinou aj cholestáza. V krvi detekujeme zvýšené hladiny konjugovaného bilirubínu, v moči je hyperbilirubinúria, pre chýbanie sterkobilínu v stolici je stolica veľmi bledá – acholická

stolica. Príčiny uvedeného typu ikteru sú cholelity, tumory, útlak z vonka, stenotizujúce pozápalové striktúry, vrodených chyby žlčových ciest, cystická fibróza, pankreatitída apod.

12 Cholestatický syndróm

Definícia: Cholestáza je porucha vylučovania endogénnych žlčových kyselín a iných súčastí žlče z organizmu s ich retenciou, čo má ďalekosiahle následky. Cholestázu môže sprevádzať ikterus, ale nemusí.

Delenie: Podľa príčiny a úrovne stopu vylučovania ŽK cholestázu môžeme deliť na:

A) intrahepatálnu a B) extrahepatálnu.

Intrahepatálnu na úrovni:

- a) hepatocelulárnej – napr. hepatitída, liekové poškodenie,
- b) hepatokanalikulárnej – napr. detto,
- c) kanalikulárnej – napr. cirhóza, PBC, PSC,
- d) duktulárnej – napr. tumory, metastázy, lymfómy.

Extrahepatálnu delíme podľa lokalizácie v jednotlivých častiach extrahepatálnych žlčových cestách. Jej príčiny sú rôzne. Najčastejšie sa objavuje pri choledocholitiáze, nádoroch, akútnej a chronickej pankreatitíde, pozápalových striktúrach, vrodených abnormalitách, parazitoch, cystickej fibróze a podobne.

Laboratórny nález: Biochemický nález má cholestatický charakter, zisťujeme eleváciu ALP (1,5 x nad hornú hranicu normy aspoň počas 6-tich mesiacov), GMT s alebo bez sprievodnej elevácie AST a ALT, neskôr sprevádzaný poklesom hladiny albumínu. Asi u polovice pacientov býva hladina celkového bilirubínu v čase diagnózy stredne zvýšená. V sére býva zvýšená hladina medi, obdobne je zvýšený i odpad do moča, tieto nálezy sa zvyrazňujú s prehľbovaním sa cirhózy.

Klinický obraz: Pacienti s dlhotrvajúcou cholestázou často trpia až na strpčujúce svrbenie, ktorého patogenéza nie je doteraz celkom jasná. Neprítomnosť žlče v tráviacej rúre sa môže prejavovať symptomatickou steatorrheou. Ak cholestatický pacienti nemajú substitúciu vitamínmi rozpustnými v tukoch vyvinú sa prejavy z ich deficitu – šeroslepoty z nedostatku vitamínu A. Nadmerná tvorba hematómov a sklon ku krvácanosti je zase prejavom nedostatku K vitamínu a teda syntézy K dependentných hemokoagulačných faktorov. Nedostatok

D vitamínu sa prejaví objavením sa osteopenizácie až vzniku osteoporózy so sklonom k patologickým fraktúram. Osteoporóza môže byť aj prvým klinickým prejavom pri laboratórnom obraze cholestázy.

13 Liekmi indukovaná hepatotoxicita (LIH)

Definícia: Chorobné stavy vyvíjajúce sa na podklade podávaného lieku. Liekmi indukované pečeňové ochorenie môže napodobňovať prakticky každú formu hepatobiliárneho ochorenia. U viac ako 800 liekov bola zaznamenaná indukcia abnormalít pečeňových testov alebo určitej miery poškodenia parenchýmu. Viac ako tretina fulminantných hepatitíd je spôsobená liekmi a u 20 a viac percent geriatrických pacientov hospitalizovaných pre ikterus alebo hepatitídu sa lieky rozpoznávajú ako príčina ochorenia. Je to spôsobené tým, že pečeň predstavuje hlavné miesto metabolizácie liekov, jednotlivé bunky pečene sú vystavené reaktívnym intermediárnym produktom v procese premeny hydrofóbných liekov na vo vode rozpustné metabolity.

Z patogenetického hľadiska sa LIH vyvíja buď na podklade priameho toxického pôsobenia lieku alebo sa jedná o imunologicky sprostredkované stavy, kde liek predstavuje haptén alebo dochádza k tvorbe neoantigénu s následnou imunitnou reakciou. Uvedené mechanizmy sa môžu uplatniť prakticky pri každom xenobiotiku.

Laboratórny nález, klinický obraz: Z hľadiska klinického obrazu môže LIH „napodobňovať“ prakticky každé ochorenie pečene, preto v rámci diferenciálnej diagnostiky musíme vždy pátrať po akomkoľvek liečive, vrátane tzv. voľnopredajných, ktoré nie sú viazané na lekársky predpis, ako aj rôznych herbálnych prípravkov. Najčastejším klinickým obrazom prezentujúcim sa v rámci LIH je cholestáza, ktorá môže pretrvávať aj viac ako 6 mesiacov od ukončenia podávania daného lieku.

Liečba spočíva v okamžitom vysadení podozrivého lieku. Podozrivého preto, lebo v súčasnosti nie sú dostupné žiadne laboratórno- sérologické markery pomocou ktorých by bolo možné LIH diagnostikovať. Najlepšou možnosťou terapie je preto podrobná anamnéza a príslušné znalosti o nežiaducich účinkoch aplikovaných liekov (NÚL). Istý stupeň overenia LIH konkrétnym liekom je iba reexpozícia, ktorá sa však vo všeobecnosti neodporúča, maximálne v prípadoch, kedy nemáme možnosť použitia iného typu lieku s príbuzným efektom. V prípade aj zámenny za iný typ lieku je potrebné u pacienta častejšie kontrolovať

HT a rátať s možnosťou rýchlejšieho nástupu NÚL, najmä u liekov so známou potenciou hepatopoškodenia.

14 Non-alkoholové stukovatenie pečene (NAFL)

Definícia: NAFL predstavuje skôr syndróm ako „čistú“ chorobnú jednotku. Jedná sa stavy navodené stukovatením pečene. Za stukovatenie pečene je považovaný taký obsah tuku v hepatocyte, ktorý presahuje 5-10% celkového objemu/obsahu. K stukovateniu pečene vedú mnohé príčiny, najčastejšie však alkohol. Alkoholom indukované poškodenie pečene však predstavuje samostatné ochorenie pečene. Preto do skupiny NAFL radíme všetky non-alkoholové stavy, tie sú za také považované ak je denný príjem alkoholu pod 20gr/deň.

Vývoj ochorenia smeruje od prostej steatózy cez steatohepatitídu (NASH) a fibrózu až po cirhózu a hepatocelulárny karcinóm (HCC). V.s. najčastejšia príčina kryptogénnej hepatitídy a Ci pečene.

Delenie: Z hľadiska vyvolávajúcej príčiny ich klasifikujeme na:

- Primárnu:
 - I. vyvolanú stavmi asociovanými s inzulínovou rezistenciou.
- Sekundárnu:
 - II. vyvolanú liekmi,
 - III. chirurgickými výkonmi,
 - IV. iné – napr. aj CHC.

Klasifikáciu NAFL podľa rozsahu prítomnosti steatózy, zápalu a fibrózy v histologickom obraze delíme na:

- Typ 1. Prostá steatóza
- Typ 2. Steatóza so zápalom
- Typ 3. – 4. NASH (non-alkoholová steatohepatitída)

Kde Typ 3. - 4. predstavuje najvážnejší histologický nález predisponujúci k vývoju cirhózy pečene.

Laboratórne nálezy pri NAFL sú + elevácia ALT + AST:ALT viac ako 1 + elevácia GMT + zvýšené TGL alebo aj cholesterol + hyperglykémia, porucha OGTT + zvýšená inzulínová rezistencia + hyperIgA.

V klinickom obraze sa niekedy NASH prezentuje až subakútnym zlyhaním pečene. Typickému pacientovi dominuje centrálny typ obezity, porucha orálneho glukózo-tolerančného testu (OGTT) a diabetes mellitus (DM), črevnú dysmotilitu a premnoženie

baktérií v tenkom čreve, hypertenzia, nízka fyzická aktivita, vysoký príjem tukov a cukrov. Často u pacientov zistíme, že sa podrobili operačnému zákroku typu gastroplexie, jejuno-ileálnemu bypassu, často pri vyšetreniach nájdeme syndróm krátkeho čreva, prípadne prechodnú alebo aj dlhodobú totálna parenterálnu výživu.

Pri rozboře LA je nutný presný rozbor liekov – mnohé z nich ako napr. steroidy, syntetické estrogény, amiodaron, nifedipin, perhexilin sú schopné vyvolávať sekundárny NAFL. V SPA často detekujeme styk s enviromentálnymi toxínmi príp. prácu s riedidlami. U žien môžeme v GA zistiť anamnézu pozitívnu na syndróm polycystických ovárií. Dôležitá jej aj rodinná anamnéza –RA, kde je vyšší výskyt hyperlipoproteinémie, DM, podozrivé sú aj ako rizikové faktory včasné úmrtie pre pečeň a kryptogénna cirhóza pečene.

Pokiaľ stav chceme klasifikovať ako NAFL potom abusus etanolalkoholu musí byť pod 20gr/deň.

Typický pacient sa sťažuje na únavu, tlaky a bolesti pod PRO, na obstipáciu (špeciálne u detí), má hepatomegáliu, palmárny erytém, spider névy a v prípade splenomegálie – je cirhóza pečene vysoko pravdepodobná.

Za ďalšie rizikové faktory sú považované:

- + vek nad 40rokov,
- + hypertenzia,
- + ženské pohlavie.

V diagnostike USG CT majú malú výpovednú hodnotu, ich výsledky sú iba aproximatívne. A preto definitívnu veľkosť rizika, vzhľadom na to, že prostá steatóza do vzniku cirhózy nespej, kým ostatné histologické nálezy áno, určí biopsia, indikujeme ju vždy ak máme podozrenie na pokročilé ochorenie.

V *liečbe* je nutná redukcia váhy – ale veľmi pomalá 0,5-1kg/mesiac pri súčasnej ľahkej fyzickej aktivite. Je nutná zmena životného štýlu, obmedzenie živočíšnych tukov, úplná abstinencia od alkoholu, vysadenie všetkých liekov u ktorých je to možné. Je nevyhnutná korekcia OGTT a DM, ako aj hyperliproteinémie. V prípade sekundárnych NAFL je potrebné skúsiť korekciu príčiny, pokiaľ to je možné.

15 Nealkoholová steatóza pečene (NASH)

Nealkoholová steatohepatitída pečene - NASH (z anglického názvu Non-alcoholic steatohepatitis) je definovaná prítomnosťou troch hlavných nálezov: steatóza, balónová degenerácia hepatocytov a lobulárna alebo aj portálna zápalová infiltrácia. Na určenie stupňa fibrotizácie sa sleduje prítomnosť lobulárnej, portálnej alebo aj periportálnej a premostujúcej fibrózy až cirhózy. NASH je súčasťou širokého spektra tukových pečenevých zmien, ktoré nazývame termínom nealkoholové tukové poškodenie pečene – NAFLD. Sem spolu s NASH radíme aj jednoduchú steatózu pečene, ktorá je benígnym, neprogresívnym poškodením pečene, na rozdiel od nealkoholovej steatohepatitídy, ktorá môže progredovať do fibrózy a cirhózy pečene. NASH je pravdepodobne najčastejšou príčinou kryptogénnej chronickej hepatitídy a cirhózy pečene. Ukazuje sa aj možnosť prechodu cirhózy až do hepatocelulárneho karcinómu - HCC. Odhaduje sa, že NASH má okolo 3% celkovej populácie a 15-20% chorobne obéznych pacientov s body mass index (BMI) nad 35kg/m².

Etiopatogenéza NASH je veľmi komplexná a vysvetľuje sa teóriou dvoch zásahov. Prvým je akumulácia voľných mastných kyselín v hepatocytoch, ktorá alteruje beta-oxidáciu lipidov. Nasleduje druhý úder, reprezentovanými rôznymi mechanizmami ústiacimi do nekroinflamácie pečenevého parenchýmu. Prozápalové cytokíny, najmä tumor nekrotizujúci faktor-alfa - TNF- α (tumour necrosis factor), interleukín 1b – IL-1b a interleukín 6 – IL-6 sú na začiatku spustenia mechanizmov, na konci, ktorých je indukcia inzulinovej rezistencie na systémovej aj hepatálnej úrovni. U pacientov s NASH sú hladiny TNF- α a IL-6 signifikantne vyššie v porovnaní s tými so simplexnou steatózou. Ďalším producentom cytokínov – adipokínov ako sú leptín, adiponektín, rezistín a retinol viažúci proteín 4 (retinol binding protein – RBT-4) regulujúcimi inzulinovú senzitivitu je tukové tkanivo, najmä intraabdominálne uložené. Výsledkom je porucha rovnováhy inzulinovej senzitivity s akumuláciou tukov v pečeni. Pri jednoduchej steatóze sa patognomické zmeny zastavujú na tejto úrovni akumulácie tukov. Avšak pri spolupôsobení ďalších faktorov či už ovplyvniteľných (nadváha, hyperlipidémia, diabetes mellitus – DM, hypertenzia, fyzická aktivita a životný štýl, lieky, alkohol apod.) alebo neovplyvniteľných (genetika, regulácia imunitného systému, slizničná bariéra, pohlavie, vek a pod) stav speje do NASH s jej komplikáciami v podobe chronického zápalu pečene, cirhózy alebo až ev. HCC. Uvedené faktory sa zvlášť negatívnym spôsobom podpisujú na prechode do NASH u jedincov s geneticky danou predispozíciou regulácie imunitnej odpovede na akúkoľvek noxu smerom

k prevahe proinflamačných, prooxidačných, a proapoptotických pochodov s influxom neutrofilov a aktiváciou hviezdicových buniek. Výsledkom, v prípade rýchleho vývoja týchto konzekvencií, môže byť až akútne zlyhanie pečene akému môžeme čeliť napr. v prípade akútnej alkoholovej hepatitídy. Je zrejme čas prehodnotiť otázku denného príjmu etanolalkoholu pod 20gramov za deň, čo býva arbitrážna hranica na oddelenie NAFLD/NASH od alkoholovej steatózy/steatohepatitídy (ASH). Zrejme pod vplyvom vedomostí o geneticky podmienenej regulácii imunitnej odpovede môže byť denná hranica 20gramov etanolalkoholu pre niekoho absolútne bezpečná a pre iného absolútne sebadeštrukčná. V prípade dlhoročného – dekády trvajúceho vplyvu týchto konzekvencií sa uplatňuje najmä vplyv aktivácie hviezdicových buniek s nadprodukciou extracelulárneho matrixu s vývojom fibrotizácie a hepatálnej portálnej hypertenzie pre vznik cirhózy pečene.

Klinický obraz je veľmi nešpecifický vzhľadom na to, že steatóza a NASH predstavujú skôr syndróm ako jednoliatu klinickú entitu. Častejšie sa objavuje u pacientov s rizikovými faktormi ako sú nadváha, diabetes mellitus najmä typ II, fyzická inaktivita, hyperlipoproteinémia, ale aj u inak chudých ľudí, kde môže byť súčasťou inej etiológie poškodenia pečene napr. pri chronickej hepatitíde C (CHC). U detí sa symptómy objavujú väčšinou po 10. roku života v prepubertálnom období s prevahou u chlapcov a neskôr hocikedy počas života v podobe nešpecifických ťažkostí ako sú tlaky pod pravým rebrovým oblúkom, pocity netrávenia a plnosti brucha. Objektívne býva hepatomegália, v pokročilejších štádiách prejavy portálnej hypertenzie pri cirhóze.

Na zjednotenie a umožnenie porovnávanía histologických nálezov sa používa skórovací systém pre nealkoholové tukové poškodenie pečene – NAS (Non-alkoholic fatty liver disease activity score) alebo skórovací systém podľa Brunta. Výsledky bežných laboratórných testov a pomocných zobrazovacích metód nie sú pre NASH diagnostické, preto na určenie diagnózy NASH je vhodné zvažovať histologickú verifikáciu.

Terapia NASH je komplexná, v prvom rade ide o ovplyvnenie ovplyvniteľných faktorov – najmä zmena životného štýlu, redukcia váhy a potom prichádza rad na medikamentózne ovplyvnenie NASH a to najmä cukrovky a hyperlipidémie. Ursodeoxycholová kyselina (UDCA) v rámci jej dokázaných efektov je schopná ovplyvňovať mnohé negatívne procesy rozpoznané ako rozhodujúce pre vznik NASH.

Podľa Cochrane systémovej analýzy, publikovanej v roku 2007 podľa dovedajších relevantných štúdií, podávanie UDCA pre NAFLD/NASH nebolo možné podporiť alebo zamietnuť, užívanie bolo zhodnotené ako bezpečné. Vzhľadom na uvedené sa zvažovala

možnosť, že bežné dávkovanie 13-15mg/kg/deň je príliš nízke. Vysoké dávky UDCA (23-28mg/kg/deň) počas 18-tich mesiacov užívania versus placebo a ich vplyv na histologické zmeny pri NASH ako primárny endpoint boli analyzované v štúdiu Leuschera a spol. z r. 2010. Zlepšenie celkového histologického skóre pri porovnaní oboch skupín nebolo dokázané, signifikantné zlepšenie bolo zaznamenané pri hodnotení lobulárnej inflamácie. Subanalýza taktiež preukázala signifikantné zlepšenie lobulárnej inflamácie u pacientov mladších ako 50 rokov, mužov, pri miernej nadváhe a v prípadoch s vyšším vstupným histologickým skóre. Z hľadiska laboratórnych testov sa signifikantne zlepšili iba hodnoty GMT. Skóre fibrózy nebolo ovplyvnené. V roku 2011 Ratziu a spol publikovali výsledky inej dvojito-slepej, placebom kontrolovanej štúdie s vysokými dávkami (28-35mg/kg/deň) počas 12-tich mesiacov užívania UDCA. Preukázali signifikantný pokles ALT a sérových markerov fibrózy (FibroTest®) oproti placebo. Navyše vysoké dávky UDCA signifikantne zlepšili markery inzulínovej rezistencie a parametre kontroly glykémie, bez zaznamenania vážnejších nežiadúcich účinkov. Komentár uverejnený v r. 2011 Haedrichom a Dufourom analyzoval obe vyššie uvedené štúdie v kontexte NASH a podávania UDCA a dospeli k záverom, že monoterapia UDCA aj vo vyšších dávkach nateraz nepreukázala jednoznačný benefit pri NASH. Na druhej strane upriamovali pozornosť na ev. zmenu terapeutického prístupu v podobe kombinácii UDCA s inými molekulami s preukázanými efektmi na NASH, kde boli výsledky sľubnejšie.

Synergický efekt UDCA s vitamínom E počas 24 mesiacov bol sledovaný v placebom kontrolovanej štúdiu Balmera a spol. z r. 2009, kde uvedená kombinácia viedla oproti skupine s monoterapiou UDCA alebo placebo nielen k zlepšeniu hodnôt pečeňových aminotransferáz a histológie, ale aj znižoval stupeň apoptózy a obnovoval hladinu adiponektínu (inzulínová rezistencia).

Na záver je nutné znova podčiarknuť fakt uvedený vyššie, že NASH je skôr syndromologická jednotka, ktorá sa objavuje ako hlavné a jediné pečeňové ochorenie, alebo je sprievodným nálezom iných etiológií (napr. CHC, liekmi indukované poškodenie pečene, alkoholová choroba) pečeňového poškodzovania, prípadne je súčasťou monosystémových (napr. obezita, diabetes mellitus, hyperlipoproteinémia, arteriálna hypertenzia a pod) alebo aj multisystémových chorobných postihnutí (napr. metabolický syndróm). Treba mať na pamäti, že klinicky uzatvorený stav ako NASH je v každom prípade od pacienta k pacientovi veľmi rôznorodý, navyše sa môže počas života intraindividuálne aj meniť (napr. zmenou životného štýlu). Na podklade týchto faktov je jasné, že homogenita populácií pacientov zaraďovaných

do štúdií v tejto indikácii sa dosahuje nesmierne ťažko, ak sa vôbec dá docieľiť a preto sa výsledky doterajších štúdií ťažko porovnávajú (je možné očakávať v blízkej budúcnosti štúdie so starostlivo naplánovaným designom pre rozsah problematiky). Aj výpočet uvedených úskalí svedčí pre nutnosť individualizácie medicínskeho prístupu od prípadu k prípadu, princíp ktorého je nakoniec nevyhnutný vždy a všade bez ohľadu na diagnózu.

16 Akútne a chronické vírusové hepatitídy

Vírusové hepatitídy sú systémovo prebiehajúce vírusové infekcie postihujúce najmä pečeň, v prípade že ochorenie trvá dlhšie ako 6 mesiacov hovoríme o prechode akútnej hepatitídy do chronickej. Tieto vírusy nazývame hepatotropné pre ich afinitu k pečeňovým bunkám, do ktorých sa dostávajú viacerými receptormi s následným spustením replikácie. Medzi tzv. primárne hepatotropné vírusy radíme vírus hepatitídy A (HAV), hepatitídy B (HBV), hepatitídy C (HCV), hepatitídy D (HDV) a hepatitídy E (HEV). Sekundárne hepatotropné vírusy (napr. Epstein-Barrovej vírus, cytomegalovírus, herpetické vírusy) poškodzujú okrem pečene aj iné orgánové systémy.

Po rozpoznaní prítomnosti vírusu v pečeňových bunkách imunitným systémom vzniká zápal (hepatitída). **Vírusy hepatitídy A, E** sa prenášajú feko-orálnym spôsobom (pozri nižšie) a v doteraz popísaných prípadoch nikdy nevedli ku vzniku chronickej hepatitídy.

Vírusy hepatitídy B, C a D sa prenášajú parenterálnym spôsobom – tzn. krvou a jej derivátmi (sérum, plazma). Ďalšími rizikovými faktormi sú dialýza, poruchy zrážanlivosti krvi, promiskuita, vnútrožilová narkománia, piercing, tetovanie, manikúra, pedikúra, práca v zdravotníctve, vo väzeniach a pod. V prípade hepatitídy B je riziko prenosu slinami, slzami, vaginálnymi výlučkami a spermatickou tekutinou. Vírusy HBV, HCV a HDV sú nebezpečné pre ich schopnosť indukovať chronickú infekciu a chronickú hepatitídu. Odhaduje sa, že na svete sa stretlo alebo má infekciu vírusom hepatitídy B až 500miliónoch ľudí a 250-300miliónoch ľudí vírusom hepatitídy C. Ročne v dôsledku komplikácií v podobe cirhózy a rakoviny pečene týchto dvoch vírusov zomrie na celom svete 2-3milióny ľudí. Vírus hepatitídy B je v Ázii najčastejšou príčinou vzniku rakoviny pečene. Podobne ako u HBV aj u HCV bola popísaná silná asociácia s primárnym HCC. Napr. v USA incidencia HCC sa v r. 1975 až 2005 strojnásobila, a predpokladá sa, že bude rásť ešte najbližších 20 rokov.

Výskyt infekcie HDV je v súčasnosti na ústupe, v našich podmienkach sa prakticky nevyskytuje a preto momentálne zohráva iba marginálnu úlohu. HBV sa ukázal ako extrémne

odolný mimo tela voči nepriaznivým vonkajším okolnostiam s prežívaním až počas 7 dní, k prenosu infekcie stačí 0.001mm³ infikovanej krvi. HBV sa rozširuje cestou kontaktu s infekčnými telesnými tekutinami ako sú krv, semeno, vaginálne sekréty, moč, materské mlieko, sliny a dokonca aj slzy, i keď táto súvislosť nebola bezpečne dokázaná. V dospelosti je v USA najčastejšou príčinou prenosu infekcie sexuálny kontakt. Riziko infekcie partnera v stálom zväzku je približne 25%. Riziko prenosu HCV u sexuálnych partnerov bez iných rizikových faktorov je veľmi nízke - okolo 5%. Pre osoby žijúce v spoločnej domácnosti je riziko nesexuálneho prenosu 4%.

Etiopatogenéza. Vírusy HAV a HEV sa dostávajú do hostiteľa cez črevný trakt, kým infekcia HBV, HCV a HDV nastáva parenterálnou cestou. Krvným riečiskom sa dostávajú do pečene a následne vstupujú cez špecifické receptory do hepatocytov. Po vstupe do hepatocytu sa z virionu uvoľňuje vírusová nukleová kyselina (NA), ktorá sa zapája do proteosyntetických pochodov hostiteľskej bunky s následnou syntézou vírusových proteínov, vrátane de-novo syntézy vírusovej NA. Virióny sa v cytoplazme kompletizujú a po akumulácii v podobe mnohých vezikúl a vakuol sa uvoľňujú z hepatocytu. Primárne hepatotropné vírusy podľa doterajších údajov nie sú cytopatické, tzn. po rozmnožení sa a pri uvoľnení nepoškodzujú hostiteľskú bunku – hepatocyt. Vírusy HAV a HEV sa drénujú do žlčových kanálikov, ktoré drénujú prakticky všetky hepatocyty, sa membrány vezikúl a vakuol rozpúšťajú a uvoľnené virióny infikujú ďalšie bunky pečene alebo odchádzajú na koniec stolicou preč. V prípade parenterálnych vírusov sa tieto dostávajú do krvi v ktorej kolujú, infikujú ďalšie hepatocyty a súčasne sú zdrojom infekciozity hostiteľa. Ukazuje sa, že vírusy HBV a HCV sú schopné sa replikovať aj extrahepatálne a práve tieto miesta sú rezervoárom pre reinfekciu novej pečene po transplantácii.

Vzhľadom na to, že primárne hepatotropné vírusy nie sú cytopatické, sami osebe nespôsobujú zápal pečene. Tento nastáva až po tom ako imunitný systém rozpozná prítomnosť vírusov v pečeni a vzniká hepatitída. Okrem nešpecifických imunitných mechanizmov ako sú fagocytóza, aktivita prirodzených zabíjačov, syntéza interferónov sa aktivuje aj špecifická celulárna odpoveď, ktorá odstraňuje infikované bunky ako zdroj tvorby novej populácie vírusov. Šírenie sa vírusových častíc je eliminované špecifickou protilátkovou odpoveďou. Význam CD4⁺Th lymfocytov na úspešné prekonanie infekcie spočíva v nutnosti silnej heterogénnej Th1 lymfocytovej odpovede vyvíjajúcej sa najmä proti rôznym antigénom vírusov s generovaním a udržiavaním špecifických CD8⁺CTL (cytotoxických T lymfocytov). Th lymfocyty tiež indukujú tvorbu špecifických B lymfocytov, ktoré produkujú neutralizačné

protilátky, napr. pri HBV proti HBsAg. Na úspešné „zvládnutie“ infekcie je nevyhnutná rovnovážna Th1 a Th2 odpoveď. **Klinický obraz** je vo väčšine prípadov uniformný, bez rozdielu, ktorým vírusom bola hepatitída vyvolaná. Primárne hepatotropné vírusy sú schopné vyvolávať akútnu hepatitídu, ktorá môže prebiehať subklinicky v anikterickej forme, alebo v podobe plne rozvinutej typickej ikterickej formy – „žltacky“ až fulminantnej forme, ktorá býva vo vysokej miere letálna. U niektorých pacientov sa objavuje svrbenie, ktoré môže byť veľmi intenzívne ako prejav **cholestatického poškodenia pečene**. Ako už bolo spomenuté, vírusy HBV, HCV a HDV sú schopné etablovať chronickú infekciu. Je nevyhnutné si uvedomiť, že nie každá chronická infekcia súčasne znamená aj chronickú hepatitídu. Tzn., že nie u každého pacienta s chronickou infekciou pri biopsii zistíme aj prítomnosť chronickej hepatitídy v pečeni. U väčšiny pacientov je až do objavenia sa prvých komplikácií cirhózy možné konštatovať, že najtypickejšou črtou chronickej hepatitídy je to, že nie je ničím typická. Ak aj pacient nejaké ťažkosti má najčastejšie sú veľmi ľahké a nešpecifické, aké objavujeme u množstva iných nozologických jednotiek. Po určitej dobe chronická hepatitída speje do cirhotickej prestavby pečene. U časti pacientov môže nastať aj spontánne vyzdravenie či v štádiu chronickej hepatitídy, či cirhózy. Väčšinou však bez liečby dochádza k zhoršovaniu funkcie pečene s následnom dekompenzáciou a zlyhaním pečene. Nastáva nezvratný stav konečného pečeňového ochorenia, kde bez transplantácie pečene pacient zomiera. U časti pacientov sa navyše v štádiu cirhózy môže objaviť primárny hepatocelulárny karcinóm pečene (HCC), ktorý tak isto výrazne znižuje šancu na prežitie. U časti pacientov infikovaných vírusom hepatitídy B alebo C sa môžeme stretnúť súčasne aj s extrahepatálnymi kožnými, reumatologickým, nefrologickými a očnými prejavmi.

Terapia. V súčasnosti v rámci akútnych vírusových hepatitíd neexistujú špecifické terapeutické zásahy. Jedinou výnimkou je akútna hepatitída C, kde sa odporúča podávanie preparátov obsahujúcich interferón-alfa, avšak uvedený postup je limitovaný nízkym záchytnom infekcie HCV v akútnych štádiách. Vo všeobecnosti je terapia skôr podporná na udržanie adekvátnej nutričnej a elektrolytovej rovnováhy, zameraná na odstránenie sprievodných symptómov a zabránenie eventuálneho ďalšieho poškodenia pečene. Je vhodný kľudový režim s obmedzením zvýšenej fyzickej a psychickej záťaže ako aj cestovania. Odporúča sa diéta s vysokým nutričným obsahom s dostatočným energetickým krytím ľahko trávitelnými živinami. Vzhľadom na častú naseu a zvracanie sa odporúča hlavný prívod živín ráno. Parenterálna terapia je vyhradená skôr pre pacientov s ťažším priebehom ochorenia. Okrem aplikácie všeobecných princípov terapie existuje v prípade chronických

vírusových hepatítid B a C aj možnosť špecifickej liečby v podobe interferónov, ich pegylovaných foriem a virostatík.

Využitie ursodeoxycholovej kyseliny (UDCA) pri vírusových hepatítidach a to akútnych alebo aj chronických je založené na mechanizmoch účinku.

Akútne vírusové hepatítidy: Efekt UDCA na priebeh akútnej hepatítidy B bol sledovaný v dvojito slepej placebom kontrolovanej štúdií, kde v skupine liečených UDCA bol prechod do chronickej hepatítidy 12 mesiacov po ukončení signifikantne nižší, zaznamenal sa aj efekt v podobe disolúcie cholecystolitiázy a tendencia k nižšej perzistencii zvýšených hladín ALT. V tom istom roku bola publikovaná pilotná štúdia s podávaním UDCA u akútnych vírusových hepatítid A, B, C, E, ktorá preukázala signifikantné zlepšenie pečňových testov s poklesom cholestázy. Tento pokles bol najvyšší u pacientov s vysokými hladinami ALT pred liečbou, celkovo však priebeh ochorenia UDCA neovplyvnil. UDCA bola podávaná aj v prípadoch prolongovanej cholestatickej formy akútnej hepatítidy A s docielením ústupu klinických ťažkostí a zlepšením pečňových aminotranefráz v kombinácii so steroidmi. V r. 2003 bola publikovaná kazuistika prolongovanej cholestatickej formy akútnej hepatítidy A u 14 ročného chlapca so zlepšením pečňových testov pri podávaní UDCA.

Chronické vírusové hepatítidy B a C: Už v r. 1993 prebehla dvojito slepá multicentrická štúdia s podávaním UDCA u necholestatických chronických hepatítid, najmä C (CHC). V skupine liečených UDCA (v dávke 600mg/deň/kg) hladiny alanínaminotransferáz (ALT), aspartátaminotransferáz (AST) a gammaglutamyltransferáz (GMT) signifikantne klesli o 25% oproti vstupným hodnotám, u pacientov s placebom sa hodnoty nemenili. Pokles hodnôt AST a ALT bol ešte vyšší u cirhóz. Histologické nálezy – portálna alebo periportálna nekróza alebo zápal, intralobulárna degenerácia, cholestáza a fibróza u oboch skupín boli bez zmien. Aj iné štúdie preukázali účinnosť UDCA pri chronickej hepatítide C na signifikantný pokles hladín AST, a GMT oproti placebo najmä u pacientov s vyšším stupňom cholestázy. Podobné výsledky pri dlhodobom podávaní (12 mesiacov v dávke 600mg/deň/kg) v podobe redukcie aktivity ochorenia boli docielené aj u pacientov s CHC, znova viac pri cirhóze pečene, ktorí nie sú vhodní na liečbu IFN, napriek tomu, že UDCA nemá antivirotické účinky. Omata a spol v r. 2007 znova dokázali, že UDCA je schopné signifikantným spôsobom redukovať AST, ALT bez ovplyvnenia replikácie HCV, autori uvažujú, že tento vplyv je skôr výsledkom anti-apoptotického mechanizmu UDCA ako antagonizmu v podobe vytlačania endogénnych toxických žľových kyselín. V r. 2007 bola publikovaná systémová analýza skupinou The Cochrane Hepato-Biliary group, ktorá tak ako už ukázali predchádzajúce štúdie, preukázala,

že UDCA síce neovplyvňuje docielenie trvalej virologickej odpovede pri CHC a chronickej hepatitíde B (CHB), ale signifikantne redukuje hodnoty ALT počas liečby aj počas sledovacej fázy. Neboli zaznamenané ani závažné nežiaduce účinky, čo svedčí pre klinickú bezpečnosť UDCA. Sato a spol v r. 2009 v svojej štúdií dokázali, že denná celková dávka 900mg je signifikantne účinnejšia na normalizáciu AST, ALT a GMT oproti dávke 600mg u pacientov s CHC a napriek absencii antivírusových vlastností, je UDCA schopné redukovať aktivitu CHC alebo aj cirhózy.

Nakamura v r. 1999 publikoval štúdiu, v ktorej sa preukázalo signifikatnejší pokles aktivity ochorenia u CHC so súčasnými autoimunitnými črtami v podobe hyperimmunoglobulinémie G alebo s pozitívou protilátok proti jadrovým antigénom alebo proti hladkému svalu. Tento efekt bol pravdepodobne podmienený imunomodulačnými vlastnosťami UDCA.

Vzhľadom na známe antioxidačné vlastnosti UDCA Ljubuncic a spol v r. 2005 skúmali jej vplyv na hladiny peroxidov lipidov (LP) a glutatiónu u pacientov s CHC pri trojkombnácii IFN-alfa, ribavirínu a UDCA. Docielili okrem poklesu hodnôt AST, ALT a GMT aj pokles hodnôt LP.

Hepatocelulárny karcinóm: UDCA pravdepodobne ovplyvňuje aj incidenciu HCC pri CHC v štádiu cirhózy nezávisle od normalizácie pečeňových aminotransferáz. Ukazuje sa, že efekt UDCA na hepatocyt je závislý od momentálneho stavu cieľovej bunky či už v podobe prevahy pro alebo anti-apoptotických signálov, čo sa preukázalo na viacerých in vitro a ex-vivo modeloch. Viaceré štúdie v rámci CHC najmä v štádiu cirhózy Child A dokázali, že riziko indukcie HCC sa zvyšuje vyššími hodnotami ALT. Navyac multivariantná analýza IHIT štúdie preukázala, že riziko vzniku HCC u pacientov liečených IFN-alfa bez docielelnia trvalej virologickej odpovede je silne negatívne ovplyvnená hladinou ALT. Navyac toto riziko sa znižuje u pacientov s trvalou virologickou odpoveďou rovnako ako u pacientov s trvalou biochemickou odpoveďou. Predpokladá sa, že ak vyššie dávky UDCA 900mg denne, vzhľadom na to, že rýchlejšie docieľujú normalizáciu AST, ALT a GMT redukujú aj objavenie sa resp. rekurenciu HCC pri CHC. Morgan v r.2011 publikoval článok zaoberajúci sa možnou chemoprevenciou HCC u pacientov s CHC, najmä v štádiu cirhózy pečene, kde analyzoval dáta svedčiace pre redukciiu HCC pri vypití dvoch a viacerých šálok kávy, pri podávaní S-adenosylmethionínu (SAME), glycyrrhizénu, a UDCA.

17 Akútne infekčné hepatitídy

Definícia: Jedná sa o veľkú skupinu ochorení pečene spôsobených rôznymi infekčnými etiologickými faktormi od vírusov cez baktérie až po mykotické organizmy. Najväčší prakticky dopad majú vírusy, a z nich menovite primárne hepatotropné. Pojem hepatotropia značí, že daný vírus potrebuje na svoje prežitie a rozmnoženie pečňové bunky a primárne preto, lebo postihujú najmä pečeň. Na rozdiel od sekundárnych, ktoré poškodzujú aj pečeň, ich delenie je uvedené nižšie (pozri tab. č. 1).

Klasifikácia hepatotropných vírusov			
Primárna vírusová hepatitída		Sekundárna vírusová hepatitída	
HAV	PICORNAVIRIDAE (enterovírus 72)	EBV	HERPESVIRIDAE
		CMV	HERPESVIRIDAE
		HSV	HERPESVIRIDAE
HBV	HEPADNAVIRIDAE	DENGUE V.	FLAVIVIRIDAE
		V. ZLTEJ	FLAVIVIRIDAE
		ZIMNICE	
HCV	FLAVIVIRIDAE	Rôzne vírusy	
		skupiny	TOGAVIRIDAE
HDV	neklasifikované	Niektoré vírusy	
		skupiny	ADENOVIRIDAE
HEV	CALICIVIRIDAE	HIV 1, 2	RETROVIRIDAE
HFV	nedokázaný		(humánný lentivírus)
HGV	FLAVIVIRIDAE		

Tabuľka 1: Klasifikácia hepatotropných vírusov

Z hľadiska bakteriálnych infekcií ako aj infekcií sekundárnymi hepatotropnými vírusmi (viď nižšie) sa jedná o akútne poškodenie pečene rôznej intenzity, niekedy aj s cholestázou.

Dajú sa charakterizovať najmä dvoma črtami:

- A) akútny zápal pečene sa objavuje v rámci postihnutia aj iných orgánových systémov,
- B) v drvivej väčšine majú spontánne sa ukončujúci priebeh.

18 Vírusové hepatitídy

Definícia: Vírusmi navodené infekcie pečene môžeme deliť na skupinu spôsobených primárnymi hepatotropnými vírusmi a na skupinu spôsobených sekundárnymi hepatotropnými vírusmi – HSV (vírus herpes simplex, EBV (vírus Ebstein-Barrovej), CMV (cytomegalovírus).

Primárne hepatotropné vírusy hepatitídy A (HAV), hepatitídy B (HBV), hepatitídy C (HCV), hepatitídy D (HDV), hepatitídy E (HEV) a hepatitídy G (HCV-G) (existencia vírusu hepatitídy F doteraz nebola bezpečne preukázaná) môžeme charakterizovať dvoma hlavnými vlastnosťami, ktoré je možné k jednotlivým typom infekcie priradiť:

1. schopnosť vyvolať akútne a v niektorých prípadoch aj chronický zápal pečene,
2. enterálne a parenterálne cesty prenosu infekcie.

Z uvedených vírusových hepatítid hepatitída typu A a E z doteraz zachytených a zdiagnostikovaných prípadov nikdy neprešli do chronického štádia a prenášajú sa enterálnym spôsobom.

Infekcie vírusmi HBV, HCV, HDV a HGV sa prenášajú parenterálne a okrem viac či menej vyjadreného akútneho štádia často prechádzajú do chronicity, s potenciou vzniku cirhózy s vývojom všetkých jej komplikácií so významným skrátením života postihnutých. Navyac HBV a HCV sú rozpoznané ako etiologické činitele vzniku primárneho hepatocelulárneho karcinómu (HCC).

Vo všeobecnosti v klinickom obraze v akútnej fáze infekcie sa objavujú typické štádiá – sú *inkubačné, prodromálne - preikterické, ikterické štádium a štádium rekonvalescencie.*

a) inkubačné – počas neho dochádza k pomnoženiu vírusu, b) prodromálne – charakterizované malátnosťou, únavnosťou, ku koncu sa môže objaviť tmavý moč a pacient môže začať byť infekčný. Nasleduje c) štádium ikterické s plnými klinickými a laboratórnymi prejavmi a nakoniec d) štádium rekonvalescencie s odznením ťažkostí.

V prípadoch infekcie HBV, HCV, HDV, HGV sa môže infekcia presunúť do štádia *chronickej infekcie* a často aj chronickej hepatitídy. *Klinický obraz* v týchto prípadoch býva nešpecifický, prezentuje sa únavnosť, slabosť, v *laboratórnom obraze* je prítomná iba kolísavá hladina ALT a AST.

18.1 Vírusová hepatitída A

Definícia: Vírusová hepatitída A je vyvolaná RNA vírusom. HAV sa šíri fekálno-orálnou cestou, najčastejšie sa prenos uskutočňuje blízkym kontaktom s infikovaným jedincem a prehltnutím potravy alebo vody kontaminovanej infikovaným fekálnym odpadom.

Vírus HAV sa dostáva do hostiteľa cez črevný trakt cievnym riečišťom do pečenej buniek, odkiaľ sa po pomnožení uvoľňujú do žlče a odchádzajú stolicou.

Diagnóza a laboratórne nálezy: Diagnóza je založená na elevácii ALT, AST, niekedy aj GMT a ALP s ikterom a malátnosťou. V ďalšej fáze sa rozvíja imunitná odpoveď IgM antiHAV, ktorá bráni ďalšiemu šíreniu sa vírusu. Neskôr sa objavujú IgG antiHAV protilátky, ktorá značia stav po prekonaní akútnej hepatitídy A, majú zväčša dlhoročný obranný efekt pred reinfekciou.

Terapia: V súčasnosti v rámci akútnych vírusových hepatitíd neexistujú špecifické terapeutické zásahy. Vo všeobecnosti je terapia skôr podporná na udržanie adekvátnej nutričnej a elektrolytovej rovnováhy, zameraná na odstránenie sprievodných symptómov a zabránenie eventuálneho ďalšieho poškodenia pečene. Je vhodný kludový režim s obmedzením zvýšenej fyzickej a psychickej záťaže ako aj cestovania. Odporúča sa diéta s vysokým nutričným obsahom s dostatočným energetickým krytím ľahko tráviteľnými živinami. Význam hospitalizácie a s ňou spojeného kludového režimu nebol jednoznačne dokázaný- upúšťa sa od nej. Je potrebné vylúčiť z medikácie lieky potencionálne hepatotoxické vrátane alkoholu, resp.rozhodovať sa pokiaľ je to možné pre lieky najmenej škodlivé. V prípade fulminantného priebehu prichádza do úvahy liečba transplantáciou pečene.

Najlepšou liečbou je prevencia a tá spočíva v očkovaní – vytvorení sprvu IgM a neskôr IgG antiHAV protilátok (tak ako aj pri reálnej akútnej hepatitíde A). V prípade kontaktu s infikovanou osobou, je potrebné podávať aj špecifický gamaglobulín v podobe pasívnej imunizácie.

18.2 Vírusová hepatitída B

Definícia: Vírus hepatitídy B (HBV) patrí medzi DNA vírusy. Uvedená infekcia HBV predstavuje stále vážny zdravotnícky problém. Viac ako polovica svetovej populácie sa počas života "stretla" s vírusom hepatitídy B (HBV) a viac ako u 5% sa rozvinula chronická infekcia.HBV sa rozširuje cestou kontaktu s infekčnými telesnými tekutinami ako sú kry,

semeno, vaginálne sekréty, moč, materské mlieko, sliny a dokonca aj slzy, i keď táto súvislosť nebola bezpečne dokázaná.

V súčasnosti rozoznávame štyri spôsoby prenosu HBV:

1. perinatálny (tiež ako vertikálny),
2. horizontálny,
3. sexuálny,
4. parenterálny/perkutánný.

1. Perinatálna /v období pôrodu/ infekcia vzniká prenosom od matky-nosičky na dieťa počas alebo krátko po narodení. Je taktiež možný prenos z dieťaťa na dieťa (pravdepodobne cez rezné ranky a odierky).

2. Horizontálny prenos sa uplatňuje medzi deťmi, adolescentmi a mladými dospelými najčastejšie cestou kontaminovaných slín alebo krvi cez rôzne odreniny. Opatrovatelia detí ako napr. rodičia, starí rodičia, pestúnky môžu tiež pôsobiť ako prenášači.

3. Sexuálny prenos sa vyskytuje tak u heterosexuálov, tak aj u homosexuálov, najmä u jedincov s vysoko rizikovým životným štýlom.

4. Parenterálny – mimo tráviaceho systému /perkutánný – cez sliznično - kožný spôsob šírenia sa realizuje cestou kontaminovanej krvi alebo krvných derivátov, ktoré sa dostávajú do tela po injekciách, krvných transfúziách, hemodialýzách alebo v rámci vnútrožilovo užívaných drogách. Riziko prenosu HBV cestou transfúzie krvi a krvnými derivátmi bolo t.č. takmer eliminované jednak kontrolami darcov krvi ako aj sledovaním nosičov v populácii. Vírus HBV je viac ako stokrát infekčnejší ako vírus HIV. Riziko akvirovania akútnej infekcie HBV po kontakte s kontaminovanou krvou alebo inými telesnými tekutinami závisí od množstva inokulovaného – vpraveného materiálu do tela a od infekčnosti nosiča HBV.

18.2.1 Akútna hepatitída B

Definícia: Akútna hepatitída B sa svojím priebehom od hepatitídy A nelíši okrem inkubačnej doby, ktorá v tomto prípade trvá od 40 do 140 dní, priemerne 75 dní. Ďalším rozdielom je možnosť prechodu do chronicity (viď nižšie).

Z patofyziologického hľadiska vzhľadom na to, že vírus HBV nepoškodzuje hepatocyt svojou prítomnosťou všetky konsekvencie ochorenia sú podmienené aktivitou imunitného systému a to tak jeho bunkovej časti, či jeho humorálnej časti – tvorba špecifických antiHBs protilátok, ktorých prítomnosť značí v drvivej väčšine ukončenie infekcie a imunitu proti

reinfekcii. Pokiaľ je táto aktivita imunitného systému dostatočná dochádza k vyliečeniu z akútnej infekcie, pokiaľ je nedostatočná – najmä u novorodencov a ľudí s imunokompromitovaným stavom (AIDS, potransplantovaní, pacienti na imunosupresii) nastáva prechod do chronickej infekcie príp. až hepatitídy. V prípade, že imunitný systém zareaguje prekotne na prítomnosť vírusu v organizme hrozí vývoj fulminantnej hepatitídy s vysokou mortalitou.

Klinický obraz: sa nelíši od vyššie popísaného u vírusových hepatítid všeobecne.

Laboratórne nálezy: sa nelíšia od akútnej vírusovej hepatitídy A. *Sérologicky* zisťujeme HBsAg, HBeAg a IgM antiHBc pozitivitu, ako aj HBV-DNA pozitivitu – čo je deoxyribonukleová kyselina vírusu. Po vyliečení má pacient anti-HBsAg, antiHBeAg protilátky, HBV-DNA je negatívne. Anti-HBs sú protilátky, ktoré chránia pred reinfekciou.

Terapia: sa nelíšia od akútnej vírusovej hepatitídy A. Najlepšou liečbou je prevencia a tá spočíva v očkovaní – čím sa vytvoria antiHBs protilátky. V prípade kontaktu s infikovanou osobou, je potrebné podávať aj špecifický gamaglobulín v podobe pasívnej imunizácie.

18.2.2 Chronická hepatitída B (CHB)

Definícia: Asi u 5-10% dospeljej populácie a u 90-98% novorodencov po prekonaní akútnej HB pozorujeme prechod do chronickej infekcie HBV. Je nevyhnutné prísne rozlišovanie medzi chronickou infekciou HBV a chronickým zápalom – hepatítidou B. Lebo nie každá chronická infekcie HBV vedie k vzniku chronickej hepatitídy B, ale každá chronická hepatitída B znamená chronickú infekciu HBV. Chronická hepatitída (chronický zápal pečene) speje bez liečby do stvrdnutia pečene – cirhózy až ev. k pečeňovému karcinómu - rakovine. V rámci chronickej HBV infekcie sa zistilo niekoľko **štádií vývoja ochorenia**. Jedná sa o **1. štádium replikácie** **2. štádium integrácie** a niekedy **3. štádium reaktívácie**. 1. Štádium replikácie. V tomto štádiu sa vírus aktívne množí, tzn., že pacient je infekčný a môže sa u neho vyvinúť chronický zápal pečene. 2. Štádium integrácie. V určitej fáze CHB nastáva zabudovanie časti genetického materiálu vírusu do genetického materiálu pečenej bunky. Niekedy vzniká 3. štádium, ktoré je navodené mutáciou – zmenou genetického materiálu vírusu a väčšinou znamená akceleráciu ochorenia smerom k cirhóze pečene.

Klinický obraz v týchto prípadoch býva nešpecifický, prezentuje sa únavnosť, slabosť, v *laboratórnom obraze* je prítomná iba kolísavá hladina ALT a AST (viď aj všeobecne Klinický obraz poškodenia pečene a Laboratórne nálezy v chronickom štádiu).

Sérológicky zisťujeme prítomnosť HBsAg, HBeAg, HBV-DNA pozitívitu. Niekedy miesto HBeAg zisťujeme antiHBe pozitívitu – čo svedčí pre 3. štádium ochorenia.

Z *terapeutického hľadiska* môžeme preparáty používané v liečbe vírusových hepatítid deliť do dvoch skupín:

- zasahujúce do množenia sa vírusov – tzv. virostatiká – sú to falošné nukleozidové bázy –(nukleozidy sú základným stavebným kameňom nukleových kyselín buď DNK alebo RNK, ktoré sú nositeľmi genetickej informácie). Tzn., že sa zabudujú do NK vírusu a potom mu „bránia“ v množení sa – v prípade chronickej hepatitídy B (CHB) je to lamivudín, ktorý sa podáva najmenej 24 mesiacov.
- Zasahujúce do množenia sa vírusov a súčasne aj modulujú – vylepšujú fungovanie imunitného systému – je to interferón-alfa (IFN-alfa) – využíva sa nielen v liečbe CHB, ale aj ostatných chronických infekcií spôsobených HCV a HDV.

Celkové číslo úspešnosti terapie či už lamivudínom, alebo IFN-alfa sa pohybuje (za ktorú je považovaná neúplná odpoveď - vid' nižšie) okolo 25 - 40%.

Po liečbe IFN-alfa sa môžeme stretnúť s tromi druhmi odpovede, kde

1. prechodná odpoveď značí: - prechodnú inhibíciu HBV množenia - len počas liečby - s jeho návratom po ukončení liečby

2. neúplná odpoveď značí:- trvalú inhibíciu množenia HBV s pretrváváním prítomnosti vírusu HBV v organizme. Napriek tomu sa však nakoniec „stráca“ - vylieči od infekcie od HBV rok po skončení liečby 10-15% z týchto pacientov a po 4 rokoch toto číslo rastie až na 70%. Navyše sa ukázalo, že reaktivácia infekcie po tomto druhu odpovede je veľmi nízka.

3. úplná, kompletná odpoveď značí:- trvalú inhibíciu množenia HBV s docielením „straty „ infekcie HBV – teda definitívne vyliečenie. To prečo sa objavuje typ odpovede 2. alebo 3. (menej častá) nie je úplne jasné.

Liečba cirhózy a komplikácií cirhózy sú uvedené v rámci Cirhózy. Život zachraňujúcou možnosťou je transplantácia pečene.

18.3 Vírusová hepatitída C

Definícia: Vírus hepatitídy C (HCV) bol objavený v roku 1989. HCV je z pomedzi NANB vírusov najvýznamnejší z hľadiska dlhodobej morbidity a mortality. Súčasnú odhadu predpokladajú, že viac ako 500 miliónov ľudí na svete malo alebo má infekciu HCV, ktorý

má najvyšší podiel na vyvolávaní posttransfúznej hepatitídy ako aj nemalý podiel v prípadoch sporadickej hepatitídy, kde sa nezisťuje zdroj ani cesta prenosu parenterálnej infekcie. Rozvíjajúca sa hepatitída navodená HCV je klinicky pomerne heterogénna: od akútnej veľmi často asymptomatickej infekcie cez chronickú hepatitídu s rôznym stupňom závažnosti vedúcej až k rozvoju cirhózy. Podobne ako u HBV bola popísaná silná asociácia s primárnym HCC s časovým limitom prítomnosti HCV 20 - 30 rokov, niekedy aj bez prítomnosti cirhózy.

18.3.1 Akútna hepatitída C

Definícia: Akútna infekcia hepatitídy C spôsobuje vírus hepatitídy C, ktorý patrí medzi RNA vírusy, sa vo všeobecnosti neodlišuje od akútnej hepatitídy A a B, okrem inkubačnej doby, ktorá trvá v tomto prípade od 6 - 12 týždňov. Spôsoby prenosu sú podobné ako pri HBV, sexuálny prenos sa doteraz nedokázal vo zvýšenej miere.

Klinický obraz: sa vo všeobecnosti nelíši od vyššie popísaného u vírusových hepatitíd všeobecne.

Laboratórne nálezy: sa nelíšia od akútnej vírusovej hepatitídy A. *Sérologicky* zisťujeme anti – HCV pozitívitu protilátok a HCV-RNA pozitívitu.

Napriek tomu má infekcia HCV od iných infekcií primárnymi hepatotropnými vírusmi prominentné rozdiely:

- Väčšina akútnych infekcií prebieha subklinicky, tzn. bez sprievodných subjektívnych alebo objektívnych ťažkostí, bez ožltnutia a preto je nesmierne ťažké akútne prípady objektivizovať.
- Až 85% akútnej infekcie má tendenciu prejsť do chronicity.
- HCV vírus má obrovský mutačný potenciál, čo znamená, že v priebehu relatívne krátkej doby, je schopný vytvárať celé myriády síce pomerne príbuzných, ale predsa len odlišných variant, čo výrazne sťažuje možnosť efektívnej imunitnej obrannej odpovede.
- Neexistuje očkovač látka.

Z terapeutického hľadiska na rozdiel od ostatných akútnych vírusových hepatitíd A, B a D sa v prípade akútnej hepatitídy C odporúča podávanie preparátov obsahujúcich interferóny-alfa, avšak uvedený postup je limitovaný nízkym záchytom infekcie HCV v akútnych štádiách z vyššie uvedených dôvodov. V prípade však včasnej aplikácie IFN-alfa sa darí docieľiť

elimináciu infekcie až u takmer 90% pacientov – čo sú zatiaľ čísla nedosiahnuté v liečbe CHC.

18.3.2 Chronická hepatitída C (CHC)

Definícia: Priebeh chronickej hepatitídy C je variabilný, neexistuje typická klinická prezentácia. Pacienti s pretrváváním abnormálnych hodnôt pečeňových aminotransferáz a pozitivitou anti-HCV protilátok viac ako polroka sú považovaní chronických nosičov HCV infekcie. Napriek tomu, že je mnoho pacientov s CHC asymptomatických, dlhodobé riziko rozvoja vážneho alebo fatálneho ochorenia je vysoké. Po určitom časovom odstupe (väčšinou viac dekád) okolo 20-40% prípadov prechádza do cirhózy s rizikom vzniku primárneho HCC. Z patogenetického hľadiska je HCV považovaný taktiež asi skôr za necytopatický (nepoškodzuje bunku svojou prítomnosťou).

Klinický obraz v týchto prípadoch býva nešpecifický, prezentuje sa únavnosť, slabosť, v *laboratórnom obraze* je prítomná iba kolísavá hladina ALT a AST (viď aj všeobecne Klinický obraz poškodenia pečene a Laboratórne nálezy v chronickom štádiu).

Sérologicky zisťujeme prítomnosť anti-HCV protilátok, HCV-RNA pozitivitu.

Z terapeutického hľadiska môžeme preparáty používané v liečbe CHC deliť do dvoch skupín:

- zasahujúce do množenia sa vírusov – tzv. virostatiká – v prípade chronickej hepatitídy C je to ribavirín, ktorý sa podáva denne v dávke 800-1200mg v kombinácii s
- interferónmi-alfa (IFN-alfa) – v dávke 3,0MU inj 3x do týždňa
- alebo v kombinácii s pegylovanými IFN-alfa (PEG-IFN-alfa), ktoré sa podávajú 1x do týždňa
- Jedná sa o kombinovanú terapiu v dĺžke podľa genotypu vírusu, najmenej 6 mesiacov až 12 mesiacov. Uvedená stratégia – kombinovanie je odkopírovaná z liečby AIDS.

Táto terapia vedie k typickému vývoju troch prototypov odpovede. *Trvalá odpoveď (TO)* je charakterizovaná normalizáciou ALT na konci terapie ako aj počas obdobia sledovania, z virologického hľadiska znamená nedetekovateľnosť HCV-RNA v sére tak isto na konci i počas obdobia sledovania. *Prechodná odpoveď (PO)* značí normalizáciu ALT (alebo vymiznutie detekovateľnej HCV-RNA) počas IFN terapie, s relapsom po ukončení podávania. V prípade *neodpovedavosti (NO)* sú hladiny ALT alebo HCV-RNA nad hornú hranicu normy, resp. detekovateľné počas celej terapie.

Celkové číslo úspešnosti terapie sa pohybuje (za ktorú je považovaná trvalá odpoveď) okolo 55%, v prípade kombinácie Ribavirínu s PEG-IFN-alfa až do 78-87%. Liečba cirhózy a komplikácií cirhózy sú uvedené v rámci Cirhózy. Život zachraňujúcou možnosťou je transplantácia pečene.

18.4 Vírusová hepatitída D

Definícia: Vírusovú hepatitídu D spôsobuje defektný RNA vírus, ktorý bez prítomnosti HBV nie je schopný množenia sa. Infekcia HDV sa môže manifestovať podobne ako aj HBV a HCV, to znamená od asymptomatickej cez ikterickú až po fulminantne prebiehajúcu akútna infekciu s tendenciou ku chronickej hepatitídy až do cirhózy. Vzhľadom na to, že HDV nie je schopný replikovať sa bez prítomnosti HBV nákaza sa realizuje buď ako koinfekcia alebo supreinfeckcia s HBV.

HDV sa prenáša parenterálnou cestou, najčastejšie krvou a krvnými derivátmi a blízky personálnym stykom. Ako rizikové faktory sú rozpoznané aj promiskuita, i.v.narkománia, tetovanie a akupunktúra, boli popísané prípady prenosom hmyzom.

18.4.1 Akútna hepatitída D

Definícia: Patogenéza infekcie HDV ako aj poškodzovania pečene nie veľmi známa.

Klinický obraz akútnej hepatitídy D je výrazne determinovaný spôsobom realizácie nákazy. V prípade, že sa jedná o infekciu jedinca bez preformovanej prítomnosti HBV hovoríme o **koinfekcii**, ak nastane infekcia HDV u pacienta s chronickou HBV infekciou (HBsAg nosičom) hovoríme o **superinfekcii**.

Komplex symptómov asociovaných s akútnou hepatitídou D je obdobný ako pri iných typoch akútnej vírusovej hepatitídy. Pri *koinfekcii HDV a HBV* je inkubačná doba od 6 týždňov do 6 mesiacov. V typických prípadoch vzniká ikterická hepatitída s bifázickým priebehom nárastu hladiny bilirubínu a ALT, kde prvý nárast reprezentuje poškodenie navodené HBV a druhý vrchol zase ide na vrub HDV.

Superinfekcia HDV u HBsAg nosičov vyvoláva akútnu hepatitídu v 50 - 70% prípadov. Inkubačná doba je kratšia ako pri koinfekcii - v rozmedzí od 2 do 8 týždňov. Klinicky sa superinfekcia väčšinou demaskuje ako akútne prebiehajúca príhoda. Okrem už popísaných klinických foriem superinfekcie existuje aj fulminantný priebeh, podľa niektorých autorov dokonca častejšie ako pri koinfekcii. Superinfekcia často môže viesť k vývoju chronickej

hepatitídy D (viď nižšie), vyskytuje sa však aj vo forme spontánne sa ukončujúceho ochorenia s klírensom oboch vírusov.

Sérológicky okrem nálezov ako pri akútnej hepatitíde B (pozri vyššie), nachádzame IgM-antiHDV protilátky a RNA-HDV pozitivitu.

Pre *liečbu* akútnej hepatitídy D platia tie isté postuláty ako pre akútnu hepatitídu A a B.

18.4.2 Chronická hepatitída D (CHD)

Klinické nálezy a prejavy u chronickej hepatitídy D nebývajú odlišné od tých nájdených pri iných chronických vírusových hepatitídach. Chronická hepatitída D sa môže vyvinúť ako pri koinfekcii tak aj pri superinfekcii. Kým koinfekcia značí iba minimálne riziko, vývoj chronickej HDV infekcie ev.až chronickej hepatitídy s cirhózou je pri superinfekcii oveľa častejší.

V *liečbe* sa využíva tiež terapia IFN-alfa v dávkach 5-10MU inj 3x do týždňa počas 6-12 mesiacov. Liečba cirhózy a komplikácií cirhózy sú uvedené v rámci Cirhózy. Život zachraňujúcou možnosťou je transplantácia pečene.

18.5 Vírusová hepatitída E

Definícia: Vírusová hepatitída E je vyvolaná vírusom HEV, ktorý patrí medzi RNA vírusy.

Vírus HEV podobne ako aj HAV je vírus enterálne prenosný a to fekálno-orálnou cestou, inkubačná doba nákazy je 14 - 70 dní, priemerne 30 dní.

Vírus HEV sa dostáva do hostiteľa cez črevný trakt. Keďže chýbajú známky poškodenia bunky počas aktívnej replikácie HEV predpokladá sa, že nie je cytopatický. Antigény HEV boli detekované počas inkubačnej doby a vo včasnej fáze ochorenia v pečeneových bunkách.

Priebeh, laboratórne nálezy, klinický obraz a terapia akútnej vírusovej hepatitídy E je podobný tomu, ktorý vidíme aj u iných foriem akútnych vírusových hepatitíd. Z tohto priebehu sa vymyká vysoká úmrtnosť v prípade gravidných žien.

19 Autoimunitné ochorenia pečene a žlčových ciest

Delenie: Jedná sa o skupinu autoimúnne podmienených poškodení pečene a žlčových ciest

1. Autoimunitná hepatitída (AIH)
2. Primárna biliárna cirhóza (PBC)
3. Primárna sklerotizujúca cholangitída (PSC)

19.1 Autoimunitná hepatitída

Definícia: Autoimúna hepatitída (AIH) je syndróm nie celkom jasnej etiológie, ktoré môže mať akútny až fulminantný priebeh. V patogenéze AIH zrejme zohráva kľúčový moment geneticky podmienenosť na vznik ochorenia dávaný do súvisu s ďalšími faktormi ako vírusovou infekciou, liekmi a faktormi vonkajšieho prostredia.

AIH podľa rozdielnych imunoserologických markerov, autoantigénov, genetickej predispozície, klinického obrazu a liečebnej stratégie do 3 skupín (typov).

Typ 1 AIH. Je charakterizovaný prítomnosťou **antinukleárných protilátok ANA** alebo aj **protilátok proti hladkým svalom SMA**. Predstavuje väčšinu pacientov s AIH. Väčšina pacientov sú ženy, ktoré majú menej ako 40 rokov.

Typ 2 AIH. Je charakteristický prítomnosťou **protilátkami proti pečeňovým-obličkovým mikrozómom anti-LKM1** v sére. Vyskytuje sa prevažne u detí (2-14 rokov). *Klinický obraz* ochorenia býva agresívnejší. Mnoho pacientov má súčasné extrahepatálne imunologické ochorenia.

Typ 3 AIH. V sére je **autoproti látka proti solubilnému pečeňovému antigénu anti-SLA**. Pacienti sú prevažne mladí a prevažne ženy.

Klinický obraz v týchto prípadoch býva nešpecifický, prezentuje sa únavnosť, slabosť, v *laboratórnom obraze* je prítomná iba kolísavá hladina ALT a AST (viď aj všeobecne *Klinický obraz poškodenia pečene a Laboratórne nálezy v chronickom štádiu*).

Liečba spočíva v použití **imunosupresívnych liekov (potláčajúcich zvýšenú aktivitu, agresiu imunitného systému – teda autoimunitu=autoagresiu), kam radíme Prednison**

a Imuran. Liečba cirhózy a komplikácií cirhózy sú uvedené v rámci Cirhózy. Život zachraňujúcou možnosťou je transplantácia pečene.

19.2 Primárna biliárna cirhóza

Definícia: Primárna biliárna cirhóza (PBC) je chronické cholestatické ochorenie pečene s deštrukciou žlčovýchodov, ktoré postihuje prevažne ženy v strednom veku. Charakteristické je, že u chorých zisťujeme prítomnosť autoprotilátok - **antimitochondriálnych protilátok – AMA** namierených proti autoantigénom a zvýšené hodnoty IgM. Príbuzní pacientov s PBC majú zvýšené riziko vývoja autoimúnneho ochorenia vrátane PBC.

Presná etiológia nie je známa. Z faktorov zvažovaných v patogenéze ide o genetické abnormality, imunologické mechanizmy, perzistujúcu vírusovú infekciu, abnormality v metabolizme medi a iné.

Delenie: Rozlišujeme niekoľko štádií I - portálna hepatitída, štádium II - periportálna hepatitída, štádium III - septálna fibróza alebo „bridging“ nekrózy alebo oboje, štádium IV - cirhóza.

V *klinickom obraze* ochorenia, ktoré postihuje častejšie ženy medzi 30 - 65 rokom života, v počiatkových štádiách nemusia byť prítomné žiadne ťažkosti, s progresiou ochorenia sa objavujú svrbenie a kombinácia ťažkostí vyplývajúca s cholestatického a cirhotického syndrómu s prejavmi ich komplikácií. Takmer u všetkých symptomatických pacientov sa pred začiatkom pečenej dekompenzácie objaví ikterus.

Laboratórne nálezy kopírujú priebeh popísaný vyššie (Laboratórne nálezy).

Terapia spočíva v podávaní ursodeoxycholovej kyseliny (pozri aj metabolizmus ŽK), svrbenie môžeme ovplyvňovať cholestyramínom. Prejavy nedostatku vitamínov rozpustných v tukoch (viď cholestáza) sa snažíme otupovať ich nahradzovaním. Liečba cirhózy a komplikácií cirhózy sú uvedené v rámci Cirhózy. Život zachraňujúcou možnosťou je transplantácia pečene.

19.3 Primárna sklerotizujúca cholangoitída

Definícia: Primárna sklerotizujúca cholangoitída (PSC) je cholestatické chronicky prebiehajúce ochorenie, charakterizované fibrózou intrahepatálnych i extrahepatálnych žlčových ciest. Častá je asociácia s inými pravdepodobne autoimunitne podmienenými

stavmi, najmä chronickými zápalovými ochoreniami čreva a z nich najčastejšie s ulceróznou kolitídou (UC).

Príčina vzniku PSC je neznáma, pravdepodobne sa však jedná o autoimunitne mediovaný zápalový proces namierený proti epiteliálnym bunkám žlčových ciest. Bolo vyslovené podozrenie na celý rad vyvolávajúcich príčin ako sú poruchy regulácie imunitnej odpovede, baktérie, toxíny, infekcie, genetické súvislosti, med' apod.

Pri PSC sú často pozitívne aj autoprotilátky **pANCA (perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody)**.

Klinický obraz: PSC častejšie postihuje mužov zvyčajne do 40 rokov života, môže sa však objaviť aj u detí alebo u starších ľudí (od 2 do 75 rokov). Pre ochorenie je typická tvrdošijná progresia s rôznym stupňom rýchlosti ako aj aktivity. Začiatkové štádium je vo väčšine prípadov asymptomatické až neskôr z rozvojom cirhózy a jej komplikácií sa objavujú subjektívne ťažkosti i objektívne znaky. Väčšina pacientov sa sťažuje na únavnosť, malátnosť, svrbenie, chudnutie, stratu chuti do jedla a neskôr sa objavuje ikterus. Niekedy sa objavujú epizódy rekurentnej bakteriálnej cholangitídy. Ako ochorenie pokračuje objavujú sa komplikácie cholestatického a cirhotického syndrómu. Osobitne nepríjemnou komplikáciou PSC býva cholangiokarcinóm.

Laboratórne nálezy kopírujú priebeh popísaný vyššie (Laboratórne nálezy).

Terapia spočíva v skusmom podávaní ursodeoxycholovej kyseliny (pozri aj metabolizmus ŽK), svrbenie môžeme ovplyvňovať cholestyramínom. Prejavy nedostatku vitamínov rozpustných v tukoch (viď cholestáza) sa snažíme otupovať ich nahradzovaním. V prípade objavenia sa zúženia možného odstrániť endoskopicky pri ERCP, realizuje sa dilatácia, niekedy aj stentovanie. V prípade infekčnej komplikácie v podobe akútnej cholangitídy sa podávajú ATB, niekedy aj dlhodobo. Liečba cirhózy a komplikácií cirhózy sú uvedené v rámci Cirhózy. Život zachraňujúcou možnosťou je transplantácia pečene.

20 Hereditárna hemochromatóza

Definícia: Hereditárna hemochromatóza je geneticky podmienené (vrodené) ochorenie navodené poruchou metabolizmu železa (Fe) v organizme. Dochádza k hromadeniu Fe a jej toxickému vplyvu v pečeni, potom v ďalších orgánoch a tkanivách. Gén pre hereditárnu hemochromatózu bol označený ako HFE.

Klinický obraz: Najčastejšie sa prvé príznaky poškodenia organizmu objavujú medzi 40 – 60 rokom života, niekedy aj už okolo 20 rokov. U žien neskôr, lebo sú „chránené“ prirodzenou stratou Fe z organizmu pri menzese. Zisťujeme prítomnosť prejavov chronickej hepatitídy až cirhózy. Pacienti mávajú diabetes mellitus z poškodenia pečene a do bronzova sfarbenú pokožku od uloženého Fe v koži. Univerzálne bavy poškodené aj srdce, pohlavné a endokrinné žľazy, kĺby.

Laboratórne nálezy: Okrem typických nálezov aké bývajú pri chronických hepatitídach a cirhóze pečene, zisťujeme zvýšenú hladinu saturácie transferínu a feritínu, poruchu OGTT a prejavy diabetes mellitus.

Liečba: Spočíva v odstránení prebytočného Fe z organizmu v podobe odberov krvi (ako pri darovaní krvi) opakovaných až do zníženia zásob Fe v organizme. Ďalším opatrením je obmedzenie príjmu Fe v potravinách, vode (vnútornosti, minerálne vody apod.). Platí absolútny zákaz konzumu alkoholu, ktorý má tiež okrem iného aj zvýšený obsah Fe.

21 Wilsonova choroba

Definícia: Wilsonova choroba alebo aj hepatolentikulárna degenerácia je geneticky podmienené (vrodené) ochorenie navodené poruchou metabolizmu medi v organizme. Dochádza k hromadeniu medi a jeho toxickému vplyvu najprv v pečeni, potom v ďalších orgánoch a tkanivách, najmä v nervovom systéme. Gén pre Wilsonovu chorobu sa nachádza na dlhom ramienku 13 chromozómu a je označovaný ako ATPáza B7.

Klinický obraz je dlho asymptomatický, až v pokročilejších štádiách dochádza k manifestnému štádiu. Uvedené ochorenie sa môže vôbec 1x demaskovať v podobe akútneho zlyhania pečene. Okrem poškodenia pečene od chronického zápalu až po cirhózu z jej komplikáciami (pozri Cirhóza pečene), dochádza aj k neurologickým prejavom parkinsonizmu s poruchami chôdze, reči a tremorom. Veľmi často sa objavujú aj rôzne psychiatrické abnormality. Často u chorých môžeme zistiť prítomnosť Keyser-Fleisherovho prstenca na periférii rohovky.

Laboratórne nálezy: Okrem typických nálezov aké bývajú pri chronických hepatitídach a cirhóze pečene, zisťujeme nízku hladinu ceruloplazmínu a a zvýšenú hladinu medi v sére. Odpad medi do moča za 24 hodín býva zvýšený. Často môžeme zaznamenať prejavy, niekedy až závažne prejavujúcej sa hemolytickej anémie.

Liečba: Spočíva v obmedzení príjmu medi v potravinách, vode a tekutinách, ako aj z predmetov, z ktorých chorí konzumujú. V medikamentóznej terapii sa používa najmä D-penicilamín a zinok.

22 Cirhóza pečene

Definícia: Cirhóza pečene je difúzny proces, ktorým končia mnohé pečeňové ochorenia, je charakterizovaná prítomnosťou fibrózy a reparačných mechanizmov ústiacych do zmeny normálnej architektúry pečene na štrukturálne abnormálne hyperplastické lobuly. Okrem poruchy arteriálnej, portálnej, venózne a žlčovej zložky sú prítomné aj poruchy a poškodenia všetkých hlavných buniek pečene ako aj ich subcelulárnych štruktúr. Cirhóza pečene je časté ochorenie. Na Slovensku je najčastejšou príčinou cirhózy pečene alkoholová choroba pečene, potom chronická vírusová hepatitída B a C. Denná konzumácia 80 g alkoholu u mužov a 40 g alkoholu u žien signifikantne zvyšuje prevalenciu cirhózy pečene.

Cirhózy pečene môžeme *deliť* do troch skupín:

- A) **mikronodulárna cirhóza** pečene, pri ktorej sa vyskytujú uzlíky do veľkosti 3 mm, uzlíky sú oddelené hrubými pravidelnými septami
- B) **makronodulárna cirhóza** pečene je charakterizovaná uzlíkmi rôznej veľkosti (> 3 mm) a septami rozličnej hrúbky, pričom vo veľkých uzloch sa môžu vyskytovať normálne lalôčky
- C) **zmiešaný typ**, pri ktorom sa veľké a drobné uzlíky nachádzajú približne v rovnováhe.

Mikronodulárna cirhóza po určitom čase môže progredovať do makronodulárneho alebo zmiešaného typu cirhózy pečene.

Klinický obraz je viac-menej závislý od štádia ochorenia, ktoré je možné rozdeliť do štádia kompenzovanej a štádia dekompenzovanej cirhózy, pričom je možné konštatovať, že progresia choroby zhoršuje aj prejavy a nálezy. Pri cirhóze nachádzame zmeny korelujúce so zmenami metabolizmu hormónov – gynekomastia, pavúčikové névy, atrofia testes, porucha libida, miznutie sekundárnych pohlavných znakov, palmáry a plantárny erytém atď. Aktívne treba tiež pátrať po výskyte petéchií a podkožných hematómov. V rozvinutom štádiu sa objavuje tzv. cirhotickú tvár so žltým až žltosivým koloritom, vpadnutými spánkami. Častým

nálezom je malnutrícia, ktorá vzniká buď v dôsledku hladovania (alkoholici) alebo pri neschopnosti využiť energetické substráty pri pokročilej cirhóze pečene.

Hepatomegália je spravidla na začiatku ochorenia, s rozvojom cirhózy dochádza k zmenšovaniu pečene a v pokročilých štádiách nemusí byť hmatná (atrofická cirhóza pečene). Ikterus je častým nálezom u cirhotických pacientov. V laboratórnom obraze býva anémia, leuko a trombocytopenia, zvýšené hladiny bilirubínu, ALT, AST, GMT, pokles aktivity hemokoagulačných parametrov a hladín albumínu.

Cirhóza pečene je prekancerózou, preto u cirhotikov musíme sledovať hladiny alfa-feto proteínu, karcinoembryonálneho antigénu a CA19-9. Jedným z patogenetických procesov vedúcich k vývoju karcinómu pečene je chronický oxidačný stres s prestreľovaním prozápalových reakcií s chronickým poškodzovaním DNA či už v mitochondriách alebo v jadre hepatocytov so znížením schopnosti ich reparácie.

Liečba spočíva v snahe odstrániť príčinu, ktorá viedla k vzniku ochorenia. Je nutný primeraný režim fyzickej a psychickej záťaže, s redukciou podávania liekov na minimum, absolútny zákaz alkoholu. Z dietetického hľadiska musí byť zabezpečené dostatočné energeticko-nutričné krytie potrieb organizmu. Pacienti sa majú chrániť pred infekciami – tie dôsledne kryť ATB.

23 Komplikácie cirhózy pečene

Pri objavení sa ikteru hovoríme o parenchýmovej dekompenzácii cirhózy, pri objavení sa ascitu o vaskulárnej dekompenzácii cirhózy pečene. Pri cirhóze pečene sa frekventne vyskytujú rôzne komplikácie:

1. **portálna hypertenzia,**
2. **ascites,**
3. **portosystémová encefalopatia (PSE),**
4. **ezofageálne varixy a krvácanie z nich,**
5. **ostatné hemoragické komplikácie – z nedostatku koagulačných faktorov a trombocytopenii,**
6. **pečeňové zlyhanie,**
7. **hepatorenálny syndróm,**
8. **infekčné komplikácie – časté pre prítomnosť sekundárne sa vyvíjajúceho imunodeficitu,**
9. **hepatocelulárny karcinóm.**

Cirhóza pečene je proces ireverzibilný. Pri rozvinutej cirhóze je potrebné vykonať transplantáciu pečene vtedy, ak pravdepodobnosť prežitia pacienta je kratšia ako rok.

Portálna hypertenzia

Definícia: Portálna hypertenzia značí trvalý vzostup tlaku v portálnej véne nad normálne hodnoty.

Môžeme ho deliť na tieto typy:

1. **Prehepatálny** – navodený prekážkami pred vstupom krvi do periportálneho priestoru a sínusoidov. Môže byť spôsobený trombózou v. portae, v. lienalis, nádormy v oblasti hílu pečene, prípadne inými útlakovými procesmi v povodí portálnej vény.
2. **Hepatálny**
 - **presínusoidálny** – vzniká pri prekážke v blízkosti pred sínusoidami – napr. infekcia schistosomiázou
 - **sínusoidálny** – vzniká pri procesoch v oblasti sínusoidov – typicky pri cirhóze
 - **postsínusoidálny** – ešte v rámci parenchýmu pečene v oblasti venózneho riečišťa – napr. venookluzívna choroba,
3. **Posthepatálny** – vzniká na úrovni väčších hepatálnych vén pri ich vyústení do v. cava inferior – napr. trombóza – Budd-Chiariho syndróm.

Súčasťou portálnej hypertenzie je objavenie sa hyperdynamickej cirkulácie so zvýšeným vývrhovým objemom srdca a nízkouvaskulárnou rezistenciou, objavenie sa kolaterálnej cirkulácie so skratkami medzi portálnym a systémovým riečiskom. Z nich veľmi nebezpečné sú najmä ezofageálne a subkardiálne uložené skratky – tzv. varixy, ktoré môžu ľahko byť príčinou smrtiaceho krvácania. Ďalšími dopadmi portálnej hypertenzie je objavenie sa splenomegália a hypersplenizmu s vývojom leuko a trombopénie ako aj portosystémovej encefalopatie.

Liečba portálnej hypertenzie pred prvým krvácaním z ezofageálnych varixov spočíva v podávaní neselektívnych beta-blokátorov a nitrátov. V prípade, že už došlo ku krvácaniu, okrem už spomenutých medikamentov aplikuje sa aj opakovaná endoskopická liečba v podobe buď sklerotizácie, alebo bandážovania varixov. V určitých prípadoch býva indikovaná aplikácia TIPS (tranjugulárna intrahepatálna porto-systémová skratka), ktorá priamo prepojí portálne riečište so systémovým.

23.1 Ascites

Definícia: Ascites označuje prítomnosť voľnej tekutiny v dutine brušnej. Ascites môže vzniknúť pri ochoreniach peritonea, alebo pri ochoreniach, pri ktorých nie je peritoneum primárne poškodené. Najčastejšou príčinou vzniku ascitu je cirhóza pečene. Vznik ascitu je pravdepodobne multifaktoriálny dej na ktorom sa okrem zvýšeného portálneho tlaku, zníženej hladiny albumínu, presiahnutia kapacity lymfatickej drenáže z pečene a reabsorpcie ascitu peritoneom zohrávajú významnú úlohu neurohumorálne mechanizmy a rôzne endogénne látky.

Medzi závažné komplikácie ascitu patrí spontánna bakériová peritonitída, kedy dochádza k infikovaniu ascitu hematogénnou alebo lymfogénnou cestou.

Liečba: spočíva v kľudovom režime a obmedzení denného príjmu sodíka a tekutín. V prípade zlyhania uvedených opatrení začíname liečbu diuretikami – sprvu kálium šetriacim Verospironom, pri nedostatočnom efekte pridávame furosemid. Neskôr realizujeme punkciu ascitu so súčasným podávaním albumínu.

23.2 Hepatorenálny syndróm

Definícia: Hepatorenálny syndróm (HRS) je funkčné zlyhanie obličiek pri ťažkom poškodení pečene, vo väčšine prípadov majú pacienti ascites.

Liečba: HRS má veľmi zlú prognózu, mortalita vysoko presahuje 90%. Najdôležitejšie je zlepšiť pečeňové funkcie farmakoterapiou alebo transplantáciou pečene.

23.3 Portosystémová encefalopatia (PSE)

Definícia: Portosystémová encefalopatia (synonymum hepatálna encefalopatia) je reverzibilný stav, pri ktorom dochádza k zmene správania a narušeniu intelektuálnych a motorických funkcií v dôsledku ochorenia pečene. Najčastejšou príčinou portosystémovej encefalopatie (98%) je cirhóza pečene.

Pri jej vzniku hrá úlohu viac patofyziologických mechanizmov, jednak prienik amoniaku cez portosystémové skraty (napr. ezofageálne varixy) a jednak výrazné poškodenie hepatocelulárnych funkcií.

Z klinického hľadiska rozpoznávame **subklinickú formu PSE a klinicky manifestnú PSE**. Iným typom delenia je: **Akútny typ a chronický typ PSE**.

Liečba spočíva najmä v redukcii príjmu bielkovín, neskôr ako sa prehlbuje, pristupujeme k podpore základných životných funkcií. Poslednou možnosťou býva transplantácia pečene.

24 Intrahepatálna cholestáza gravidných – ICP

Intrahepatálna cholestáza gravidných – ICP (z anglického názvu „Intrahepatic cholestasis of pregnancy“) predstavuje najčastejšie poškodenie pečene indukované graviditou, predominantne sa vyskytuje v 3-ťom trimestry. Incidencia vo svete varíruje, v USA a v Európe postihuje menej ako 1% žien, v Škandinávii a v Pobaltských krajinách sa vyskytuje asi u 2% tehotných, najvyššia incidencia je v Čile a Bolívii od 5-15%. Je však pravdepodobné, že incidencia môže byť vyššia vzhľadom na poddiagnostikovanie ICP.

ICP vedie až u 60% gravidných k predčasnému pôrodu (pred dokončením 37. týždňa gravidity), k trvalým následkom alebo k smrti. Častejšie sa objavuje pri gravidite s viac ako jedným plodom, až u 50% žien s ICP nájdeme pozitívnu rodinnú anamnézu s podobnými pečevnými poškodeniami. U 60-70% žien sa ICP vyvinie znova pri ďalšej gravidite.

Etiopatogenéza ICP nie je úplne známa, je multifaktoriálna. V súčasnosti sa uvažuje o dvoch hlavných príčinách a to hormonálnych a genetických. Asociácia 3-tieho trimestra gravidity s ICP je dlho známa, v tomto období hladiny estrogénov a progesterónu dosahujú vrchol, tieto hladiny sú ešte vyššie u dvoj a viacplodového tehotenstva. Pečeň ako ústredný orgán biotransformácie v organizme sa rozhodujúcim spôsobom podieľa na metabolizovaní estrogénov a progesterónu. Ich metabolity sú počas gravidity zvýšené a tým vo zvýšenej miere ovplyvňujú hepatobiliárne kanalikulárne transportné mechanizmy, či už saturáciou ich transportných kapacít, alebo znížením produkcie jednotlivých transportérov na transkripčnej alebo posttranskripčnej úrovni. Výsledkom je, že u geneticky preddisponovaných žien nastáva zadržiavanie žlčových kyselín – **indukuje sa cholestáza**.

V súčasnosti sú známe viaceré mutácie génov, ktoré môžu viesť k ICP, pre jej genetický podklad svedčí familiárny a na niektoré etnické skupiny viazaný výskyt.

V rámci etiopatogenézy ICP sa diskutuje aj o úlohe črevnej slizničnej bariéry a jej prechodného alebo trvalého poškodenia a zvýšení bakteriálneho influxu do pečene. Pod vplyvom najmä bakteriálneho lipopolysacharidu sa môže sformovať prozápalový terén ovplyvňujúci aj hepatobiliárny transportný systém. Nakoniec súvis medzi indukciou cholestázy napr. pri sepe je známy dlho.

Indukcia cholestázy u matky prezentované nárastom hladiny endogénnych žlčových kyselín (ŽK) negatívnym spôsobom ovplyvňuje aj fetoplacentárnu jednotku. ŽK poškadzujú placentárne transportné mechanizmy, ktoré za normálnych okolností chránia plod pred ich toxicitou, ovplyvňujú hormonálnu produkciu placenty a vedú ku chronickej konstrikcii ciev v placentе. Uvedené zmeny nakoniec ústia do predčasného pôrodu alebo intrauterinného odumretia plodu.

Klinicky sa ICP prejavuje svrbením dlaní a plosiek nôh, zhoršujúce sa v noci, svrbenie sa menej často objavuje aj inde. V laboratórnych nálezoch zisťujeme zvýšené hodnoty ŽK v sére, veľmi vysoké hodnoty pečňových aminotransferáz, GMT, ALP a hyperbilirubinému (hodnoty 100umol/l sa objavujú u 10-20% gravidných). Protrombínový čas je v norme, ak je znížený tak skôr kvôli deficiencii K vitamínu pri cholestáze alebo podávaní cholestyramínu.

Terapia spočíva v monitoringu plodu a ukončení gravidity, nie však skôr ako sú pľúca plodu dostatočne vyvinuté. V medikamentóznej terapii sa využíva viacero liekov ako sú cholestyramín, UDCA, dexametazón, antihistaminiká, antagonisti opioidov, benzodiazepíny, fenobarbital, S-adenozyl-L-methionín (SAME), ich jednoznačný prínos resp. favorizovanie jedného z nich doteraz nebolo etablované. Vzhľadom na to, že prognóza ICP je neistá, mnohí autori odporúčajú stratégiu založenú na podávaní UDCA hneď ako sa ICP potvrdí. Najčastejším dávkovaním UDCA v klinických štúdiách je 13-15mg/kg/deň, ukazuje sa, že aj vyššie dávky 1,5-2g/deň nie sú asociované v nežiaducimi účinkami. UDCA je tehotnými ženami dobre tolerovaná a neboli zaznamenané žiadne nežiaduce účinky na matky alebo novorodencov, klinicky bolo zachytené signifikantné zlepšenie svrbenia, pokles hladiny ALT a bilirubínu. Porovnávacie štúdie s cholestyramínom ako ďalšou terapeutickou modalitou na tlmenie alebo odstránenie svrbenia pri ICP dokázali štatisticky signifikantne vyššiu účinnosť na ústup pruritu, posun frekvencie pôrodu v termíne a pokles ALT v skupine užívajúcej UDCA oproti cholestyramínu. Niektoré štúdie ukázali, že cholestyramín v dávke 8-16g/denne môže zlepšiť morbiditu tehotných a zníženie komplikácií z hľadiska plodu, ale jeho podávanie môže indukovať zníženie aktivity protrombínového komplexu v dôsledku zníženia vstrebávania v tuku rozpustných vitamínov, ktorých hladina navyše klesá aj v dôsledku samotnej cholestázy so vznikom hypokoagulačného stavu u matky a novorodenca.

Dexametazón sa taktiež využíva v liečbe ICP, štúdia Glantza z roku 2004 ukázala, že UDCA je efektívnejšia v redukcii celkovej hladiny ŽK a hladiny bilirubínu oproti dexametazónu v dávke 12mg/denne. Výsledky štúdií s podávaním SAME versus UDCA sú kontroverzné. Štúdia Roncaglia a spol. z roku 2004 ukázala vyššiu efektivitu UDCA na pokles celkovej

koncentrácie ŽK a hepatálnych testov ako SAME, na zníženie pruritu mali rovnakú efektivitu. Štúdia Nicastriho a spol. preukázala vyššiu účinnosť kombinovanej terapie SAM s UDCA oproti placebo, alebo ich monoterapii. Je možné konštatovať, že podávanie UDCA preukázalo vyššiu efektivitu UDCA na zníženie pruritu, pokles hladiny celkových ŽK, bilirubínu a pečeňových testov pri ICP oproti placebo.

25 Cystická fibróza – CF

Cystická fibróza (CF) je najčastejšie geneticky podmienené letálne ochorenie u bielej rasy, ktoré sa prenáša autozomálne recesívnym spôsobom. Jej výskyt u novorodencov sa odhaduje od 1:200 až do 1:4500 v závislosti od etnických skupín. V minulosti bola CF asociovaná s vysokou letalitou, napr. v r. 1940 až 80% detí zomieralo pred dovŕšením 5-tich rokov života, v súčasnosti sa dožíva dospelého veku až 80% nositeľov genetickej poruchy. Je to dané dôsledným liečením infekčných pľúcnych komplikácií antibiotikami, fyzioterapeutickými postupmi, aplikáciou enterosolventných pankreatických enzýmov a dôsledným krytím a substitúciou proteoenergetických potrieb a v tuku rozpustných vitamínov. V dôsledku toho narastá počet pacientov s poškodením pečene a žlčových ciest, ktoré sa stávajú jednou z hlavných príčin morbiditu pri CF. Až u 25% pacientov s CF sa zisťuje prítomnosť abnormálnych pečeňových funkcií. Patognomické poškodenie pečene v podobe fokálnej biliárnej cirhózy je prítomné tiež u 25% pacientov s CF s progresiou do multilobulárnej biliárnej cirhózy s portálnou hypertenziou u 5-10% prípadov resp. u 2-8% prípadov. Zlyhanie pečene po pľúcnych a postransplantačných komplikáciách je tretia najčastejšia príčina úmrtia u CF a tvorí asi 2-4% všetkých úmrtí.

Jednoznačná identifikácia rizikových faktorov prítomných u pacientov s CF asociovaných s vývojom pečeňového poškodenia nebola doteraz ustanovená. Boli nájdené dáta ako sú prítomnosť mekóniového ilea pri narodení, mužské pohlavie, pankreatická insuficiencia a genotyp triedy I.-III., ktoré boli asociované s vývojom pečeňovej choroby. Popisuje sa aj negatívny vplyv pľúcnych komplikácií a nutričný stav; ten najmä v súvislosti so vznikom steatózy pečene.

Etiopatogenéza. Doteraz bolo identifikovaných viac ako 1500 rôznych mutácií génu kódujúceho reguláciu transmembránovej vodivosti cystickej fibrózy (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator - CFTR). Napriek tomu však vysoká heterogenita prejavov a klinického obrazu u CF svedčí pre prítomnosť aj ďalších faktorov ako sú iné gény,

enviromentálne a aj iatrogénne faktory. Mutácie CFTR bývajú v homozygotnom stave pre jednu mutáciu alebo v heterozygotnom stave pre dev mutácie. Najčastejšou mutáciou prítomnou až u 70% prípadov CF je $\Delta F508$. Jedná sa o deléciu 3 párov báz a až u 50% postihnutých je táto mutácia v homozygotnom stave. Mutácie CFTR sa kategorizujú do 5 tried, kde I. až III. trieda sa prezentuje úplným výpadkom funkcií tohto génu v podobe defektnej produkcie proteínov, vzniku abnormálnych proteínov a abnormálnej regulácie chloridovej vodivosti. Mutácie triedy III. a IV. zapríčiňujú zníženie funkcie vodivosti alebo len zníženú produkciu normálnych produktov CFTR a preto sú klinické prejavy miernejšie. Mutácie CFTR vedú k zníženiu sekrécie elektrolytov a vody epitelilálnou výstelkou kanálikov v rôznych orgánoch resp. tkanivách. Následkom uvedeného sa zvyšuje koncentrácia makromolekúl, ich precipitáciu, najmä proteínov so spomalením toku až obštrukciou kanálika s vývojom následných komplikácií.

V prípade hepatobiliárneho poškodzovania je spúšťacím impulzom obštrukcia žlčových kanálikov, ktorá vzniká v dôsledku patologického zloženia žlče, jej zvýšenej viskozity, spomalenia toku, zmeny alkality a precipitácie proteínov. Následne **sa objavuje cholestáza** so zadržiavaním toxických endogénnych žlčových kyselín so zmenou cytokínovo - bunkového milieua smerom k prozápalovej, prooxidačnej a pronekrotickej zmeny rovnováhy. Výsledkom je deštrukcia žlčových kanálikov, vznik fokálnej biliárnej cirhózy až difúznej. Poškodenie hepatocytov a pečeneového parenchýmu je preto sekundárne a samotné hepatocyty a ostatné bunky prítomné v pečeni neexprimujú BCTR.

Klinický obraz ako už bolo spomenuté je extrémne polymorfný. Všetky orgánové systémy s vysokou sekréciou proteínov sú poškodzované – respiračný, hepatobiliárny, pankreatický, intestinálny, reprodukčný, skeletálny a očný.

Poškodzovanie hepatobiliárneho systému v rámci CF bolo popísané už v r. 1938, od tých čias sa zoznam poškodení rozširuje najmä v dôsledku zlepšenia celkovej terapeutickej stratégie.

Je nutné rozlišovať medzi poškodením pečene a žlčových ciest . U žlčových ciest okrem vzniku obštrukcie bývajú časté ich anomálie Treba mať na pamäti, že klinické dopady mutácií BCTR majú rôzne fenotypové prejavy a líšia sa podľa veku. Mnohé mutácie vedú k expresii už pri narodení, mnohé však nie sú odhalené a demaskujú sa až v dospelosti.

CAVE: Vzhľadom na frekvenciu výskytu CF (najčastejšie geneticky podmienené ochorenie!) pri extrémnom množstve mutácií a fenotypového klinického prejavu je táto diagnóza v rámci hepatobiliárnych ochorení ako takých pravdepodobne vysoko poddiagnostikovaná.

A preto v prípadoch nejasnej cholestázy alebo tzv. kryptogénnych chronických hepatítid a cirhóz je nevyhnutné myslieť aj na túto etiológiu.

V rámci **poškodenia pečene** pri CF sa môže asi u 2% **novorodencov objaviť cholestáza** trvajúca až do 8 mesiaca života a až u 50% z nich je prítomný mekóniový ileus v porovnaní s 15% všetkých prípadov CF. Prechod do chronického poškodenia pečene nebýva obvyklý. Až u 50% pacientov s CF do jedného roka sú prítomné **zvýšené hodnoty aminotransferáz** s poklesom na 10% vo veku 8 rokov. Tak isto u 30-40% pacientov s CF býva **izolovaná elevácia ALP** s poklesom na 5% v 8-mom roku. Uvedené laboratórne nálezy sa vyskytujú najmä v prípadoch mutácie $\Delta F508$, ale na druhej strane nepredznačujú progresiu do chronického poškodenia pečene. Najčastejšou formou pečeneového poškodenia býva až u 60% CF pacientov **steatóza pečene**, ktorá málokedy prechádza až do chronického poškodenia pečene. Objavuje sa najmä u malnutričných pacientov, v dospelosti je častá asociácia s pitím etanolalkoholu. **Fokálna biliárna cirhóza** môže byť prítomná až u 10% novorodencov v 3-ťom mesiaci, s nárastom až na 70% u dospelých s CF. **Difúzna biliárna cirhóza pečene** s jej komplikáciami sa nakoniec vyvinie len u 5-10% pacientov. Preto je nutné u dospelých s cirhózou v rámci diferenciálnej diagnostiky myslieť aj na túto možnosť.

V rámci **anomálií žľových ciest** býva asi u 30% pacientov s CF mikrocholecysta, väčšinou asymptomatická. U približne 2% chorých sa objavujú abnormality extra alebo intrahepatálnych žľových ciest prezentujúcich sa ako pri sklerotizujúcej cholenagitíde, sú popísané prípady stenózy intrapankreatickej časti choledochu v rámci fibrózy hlavy pankreasu. Cholelitiáza a cholecystitída sa popisuje od 1% do 10% v rámci CF. Vznik obštrukcie žľových ciest vedie k vývoju biliárnej cirhózy.

Terapia hepatobiliárneho poškodenia v rámci CF spočíva najmä v stanovení včasnej diagnózy. V prípade stenóz alebo cholelitiázy sa uplatňuje postup ako pri iných etiológiách (napr. PSC).

V súčasnosti z hľadiska poškodzovania pečene existuje viacero štúdií, ktoré poukazujú na fakt, že podávanie UDCA pri CF môže byť prospešným pri ovplyvnení progresie ochorenia pečene. Vo väčšine štúdií bola UDCA podávaná v dávke 15-20mg/ kg/deň dlhodobo, najmenej 6 mesiacov. Podávaním UDCA sa docieľuje signifikantný pokles biochemickej aktivity ochorenia, vrátane cholestázy alebo aj nutričného stavu. Dokázalo sa okrem poklesu biochemickej aktivity aj zlepšenie exkretorickej funkcie pečene a pečeneovej morfológie. Ďalšími benefitmi UDCA terapie sú zmiernenie prejavov svrbenia a zlepšenia dostupnosti esenciálnych mastných kyselín, ktorých zmeny resp. ich nedostatok je podozrivých z indukcie

steatózy pečene pri CF. Ukázalo sa, že efekt UDCA je najpriekaznejší v prípadoch včasného začatia podávania, ešte počas asymptomatickej fázy.

Na druhej strane však je nutné podotknúť, že dlhodobé podávanie UDCA a jeho vplyv priebeh ochorenia a kvalitu života nie je nateraz doriešený.

26 Literatúra

1. ANGULO, P. Use of ursodeoxycholic acid in patients with liver disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2002, **4**(1), 37-44.
2. BERKANE, N., COCHETON, J.J., BREHIER, D., MERVIEL, P., WOLF, C., LEFEVRE, G. a UZAN, S. Ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy. A retrospective study of 19 cases. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000, **79**(11), 941-946.
3. GLANTZ, A., MARSCHALL, H.U., LAMMERT, F. a MATTSSON, L.A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology.* 2005, **42**(6), 1399-1405.
4. GLANTZ, A., MARSCHALL, H.U. a MATTSSON, L.A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology.* 2004, **40**(2), 467-474.
5. KONDRACKIENE, J., BEUERS, U. a KUPCINSKAS, L. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology.* 2005, **129**(3), 894-901.
6. KONDRACKIENE, J., BEUERS, U., ZALINKEVICIUS, R., TAUSCHEL, H.D., GINTAUTAS, V. a KUPCINSKAS, L. Predictors of premature delivery in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2007, **13**(46), 6226-6230.
7. MAZZELLA, G., RIZZO, N., AZZAROLI, F., SIMONI, P., BOVICELLI, L., MIRACOLO, A., SIMONAZZI, G., COLECCHIA, A., NIGRO, G., MWANGEMI, C., FESTI, D. a RODA, E. Ursodeoxycholic acid administration in patients with cholestasis of pregnancy: effects on primary bile acids in babies and mothers. *Hepatology.* 2001, **33**(3), 504-508.
8. PALMA, J., REYES, H., RIBALTA, J., HERNANDEZ, I., SANDOVAL, L., ALMUNA, R., LIEPINS, J., LIRA, F., SEDANO, M., SILVA, O., TOHÁ, D. a SILVA, J.J. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind study controlled with placebo. *J Hepatol.* 1997, **27**(6), 1022-1028.
9. RONCAGLIA, N., LOCATELLI, A., ARREGHINI, A., ASSI, F., CAMERONI, I., PEZZULLO, J.C. a GHIDINI, A. A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-l-methionine in the treatment of gestational cholestasis. *BJOG.* 2004, **111**(1), 17-21.

10. ZAPATA, R., SANDOVAL, L., PALMA, J., HERNANDEZ, I., RIBALTA, J., REYES, H., SEDANO, M., TOHA, D. a SILVA, J.J. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. A 12-year experience. *Liver Int.* 2005, **25**(3), 548-554.
11. COLOMBO, C., APOSTOLO, M.G., FERRARI, M., SEIA, M., GENONI, S., GIUNTA, A. a SERENI, L.P. Analysis of risk factors for the development of liver disease associated with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1994, **124**(3), 393-399.
12. COLOMBO, C., BATTEZZATI, P.M., CROSIGNANI, A. MORABITO, A., COSTANTINI, D., PADOAN, R. a GIUNTA, A. Liver disease in cystic fibrosis: a prospective study on incidence, risk factors, and outcome. *Hepatology.* 2002, **36**(6), 1374-1382.
13. COLOMBO, C., CASTELLANI, M., BALISTRERI, W., SEREGNI, E., ASSAISSO, M. a GIUNTA, A. Scintigraphic documentation of an improvement in hepatobiliary excretory function after treatment with ursodeoxycholic acid in patients with cystic fibrosis and associated liver disease. *Hepatology.* 1992, **15**(4), 677-684.
14. COTTING, J., LENTZE, M.J. a REICHEN, J. Effects of ursodeoxycholic acid treatment on nutrition and liver function in patients with cystic fibrosis and longstanding cholestasis. *Gut.* 1990, **31**(8), 918-921. Dostupný z: DOI:10.1136/gut.31.8.918
15. DIWAKAR, V., PEARSON, L. a BEATH, S. Liver disease in children with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 2001, **2**(4), 340-349.
16. DUNCAN, F.R., HODSON, M. a BATTEN, J.C. Cystic fibrosis – survival into adult life. 10th Meeting of the European Working Group for Cystic Fibrosis (EWGCF), abstracts. *Eur J Pediatr.* 1981, **137**(1), 125-130.
17. KUMAR, D. a TANDON, R.K. Use of ursodeoxycholic acid in liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001, **16**(1), 3-14.
18. LINDBLAD, A., GLAUMANN, H. a STRANDVIKI, B. A Two-Year Prospective Study of the Effect of Ursodeoxycholic Acid on Urinary Bile Acid Excretion and Liver Morphology in Cystic Fibrosis–Associated Liver Disease. *Hepatology.* 1998, **27**(1), 166-174.
19. NAGEL, R.A., WESTABY, D., JAVAID, A., KAVANI, J., MIRE, H.B., LOMBARD, M.G., WISW, A., WILLIAMS, R. a HODSON, M.E. Liver disease and bile duct abnormalities in adults with cystic fibrosis. *Lancet.* 1989, **2**(8677), 1422-1425.
20. O'BRIEN, S.M., CAMPBELL, G.R., BURKE, A.F., MAGUIRE, O.C., ROWLANDS, B.J., FITZGERALD, M.X. a HEGARTY, J.E. Serum bile acids and ursodeoxycholic

- acid treatment in cystic fibrosis-related liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1996, **8**(5), 477-483.
21. ROY, C.C.,WEBER, A.M., MORIN, C.L., LEPAGE, G., BRISSON, G., YOUSSEF, I. a LASALLE, R. Hepatobiliary disease in cystic fibrosis: a survey of current issues and concepts. *Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1982, **1**(4), 469-478.
 22. SCOTT-JUPP, R., LAMA, L. a TANNER, M.S. Prevalence of liver disease in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 1991, **66**(6), 698-701.
 23. SIANO, M., DE GREGORIO, F., BOGGIA, B., SEPE, A., FERRI, P., BUONPENSIERO, P., DI PASQUA, A. a RAIA, V. Ursodeoxycholic acid treatment in patients with cystic fibrosis at risk for liver disease. *Digestive and Liver Disease*. 2010, **42**(6), 428-431.
 24. BALMER, M.L., SIEGRIST, K., ZIMMERMANN, A. a DUFOUR, J.F. Effects of ursodeoxycholic acid in combination with vitamin E on adipokines and apoptosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int*. 2009, **29**(8), 1184-1188.
 25. BRUNT, E.M., JANNEY, C.D., DI BISCEGLIE, A.M., NEUSCHWANDER-TETRI, B.A. a BACON, B.R. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging histological lesions. *Am J Gastroenterol*. 1999, **94**(9), 2467-2474.
 26. BUGIANESI, E., LEONE, N., VANNI, E., MARCHESINI, G., BRUNELLO, F., CARUCCI, P., MUSSO, A., DE PAOLIS, P., CAPUSSOTTI, L., SALIZZONI, M. a RIZZETTO, M. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2002, **123**(1), 134-140.
 27. DIXON, J.B., BHATHAL, P.S., HUGHES, N.R. a O'BRIEN, P.E. Nonalcoholic fatty liver disease: improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology*. 2004, **39**(6), 1647-1654.
 28. HAEDRICH, M. a DUFOUR, J.F. UDCA for NASH: end of the story? *J Hepatol*. 2011, **54**(5), 856-858. Comment on *J Hepatol*. 2011, **54**(5), 1011-1019.
 29. HUI, J.M., HODGE, A., FARRELL, G.C., KENCH, J.G., KRIKETOS, A. a GEORGE, J. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? *Hepatology*. 2004, **40**(1), 46-54.
 30. KASER, S., MOSCHEN, A., CAYON, A., KASER, A., CRESPO, J., PONS-ROMERO, F., EBENBICHLER, C.F., PATSCH, J.R. a TILG, H. Adiponectin and its receptors in non-alcoholic steatohepatitis. *Gut*. 2005, **54**(1), 117-121.

31. KLEINER, D.E., BRUNT, E.M., VAN NATTA, M., BEHLING, C., CONTOS, M.J., CUMMINGS, O.W., FERRELL, L.D., LIU, Y.C., TORBENSON, M.S., UNALP-ARIDA, A., YEH, M., MCCULLOUGH, A.J. SANYAL, A.J. a Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005, **41**(6), 1313-1321.
32. LEUSCHNER, U.F.H., LINDENTHAL, B., HERRMANN, G., ARNOLD, J.C., ROSSLE, M., CORDES, H.J., ZEUZEM, S., HEIN, J., BERG, T. a The NASH Study Group. High-Dose Ursodeoxycholic Acid Therapy for Nonalcoholic Steatohepatitis: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Hepatology*. 2010, **52**(2), 472-479.
33. NANDA, K. Non-alcoholic steatohepatitis in children. *Pediatr Transplant*. 2004, **8**(6), 613-618.
34. NEUSCHWANDER-TETRI, B.A. a CALDWELL, S.H. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology*. 2003, **37**(5), 1202-1219.
35. ONG, J.P., ELARINY, H., COLLANTES, R., YOUNOSZAI, A., CHANDHOKE, V., REINES, H.D., GOODMAN, Z. a YOUNOSSI, Z.M. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in morbidly obese patients. *Obes Surg*. 2005, **15**(3), 310-315.
36. ORLANDO, R., AZZALINI, L., ORANDO, S. a LIRUSSI, F. Bile acids for non-alcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev* [online]. 2007, **24**(1), CD005160. [cit. 2013-10-30]. Dostupné z: DOI: 10.1002/14651858.CD005160.pub2
37. PERSEGHIN, G., PETERSEN, K. a SHULMAN, G.I. Cellular mechanism of insulin resistance: potential links with inflammation. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003, **27**, Suppl. 3, S6-S11.
38. SEVASTIANOS, V.A. a HADZIYANNIS, S.J. Nonalcoholic fatty liver disease: from clinical recognition to treatment. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2008, **2**(1), 59-79.
39. SHOELSON, S.E., LEE, J. a GOLDFINE, A.B. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest*. 2006, **116**(7), 1793-1801.
40. RATZIU, V., DE LEDINGHEN, V., OBERTI, F., MATHURIN, P., WARTELE-BLADOU, C., RENO, C., SOGNI, P., MAYNARD, M., LARREY, D., SERFATY, L., BONNEFONT-ROUSSELOT, D., BASTARD, J.P., RIVIÈRE, M., SPÉNARD, J. a FRESGUN. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2011, **54**(5), 1011-1019.

41. TILG, H. a HOTAMISLIGIL, G.S. Nonalcoholic fatty liver disease: cytokine–adipokine interplay and regulation of insulin resistance. *Gastroenterology*. 2006, **131**(3), 934-945.
42. TINIAKOS, D.G. Nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis: histological diagnostic criteria and scoring systems. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010, **22**(6), 643-650.
43. BELLENTANI, S., PODDA, M., TIRIBELLI, C., CALLEA, F., MARAZZI, M., SODDE, M., MERLINI, R., BATEZZATI, P.M., CROSIGNANI, A., ZUIN, M. et al. Ursodiol in the long-term treatment of chronic hepatitis: a double-blind multicenter clinical trial. *J Hepatol*. 1993, **19**(3), 459-464.
44. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines – 2002. Prepared by K.A. WORKOWSKI a W.C. LEVINE. *MMWR: Recommendations and Reports* [online]. 2002, May 10. 2002/51 (RR06), s. 1-80. [cit. 2013-10-30]. Dostupné na Internetu: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5106a1.htm>
45. DIENSTAG, J.L. Sexual and perinatal transmission of hepatitis C. *Hepatology*. 1997, **26**, Suppl. 3, 66S-70S.
46. ERTEKIN, V., SELIMOĞLU, M.A. a ORBAK, Z. An unusual combination of relapsing and cholestatic hepatitis A in childhood. *Yonsei Med J*. 2003, **44**(5), 939-942.
47. FABRIS, P., TOSITTI, G., MAZZELLA, G., ZANETTI, A.R., NICOLIN, R., PELLIZZER, G., BENEDETTI, P. a DE LALLA, F. Effect of ursodeoxycholic acid administration in patients with acute viral hepatitis: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999, **13**(9), 1187-1193.
48. GALSKÝ, J., BANSKY, G., HOLUBOVÁ, T. a KÖNIG, J. Effect of ursodeoxycholic acid in acute viral hepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 1999, **28**(3), 249-253.
49. CHEN, W., LIU, J. a GLUUD, C. Bile acids for viral hepatitis. *Cochrane Database Syst Rev* [online]. 2007, **17**(4), CD003181. [cit. 2013-10-30]. Dostupné z: DOI: 10.1002/14651858.CD003181.pub2
50. KISO, S., KAWATA, S., IMAI, Y., TAMURA, S., INUI, Y., ITO, N. a MATSUZAWA, Y. Efficacy of ursodeoxycholic acid therapy in chronic viral hepatitis C with high serum gamma-glutamyltranspeptidase levels. *J Gastroenterol*. 1996, **31**(1), 75-80.
51. LJUBUNCIC, P., KONIKOFF, F.M., BLENDIS, L.M. a BOMZON, A. Effect of interferon, ribavirin and ursodeoxycholic acid in patients with hepatitis C infection. *Hepatogastroenterology*. 2005, **52**(64), 1191-1196.

52. LIRUSSI, F., BECCARELLO, A., BORTOLATO, L., MORSELLI-LABATE, A.M., CROVATTO, M., CESELLI, S., SANTINI, G. a CREPALDI, G. Long-term treatment of chronic hepatitis C with ursodeoxycholic acid: influence of HCV genotypes and severity of liver disease. *Liver*. 1999, **19**(5), 381-388.
53. MACKAY, I.R. An Immunologist's Views on Chronic Hepatitis. In: ARROYO, V., BOSCH, J., BRUGUERA, M. a RODÉS, J. *Therapy in Liver Diseases*. International meeting. 1. vyd. Barcelona: Masson, 1997, s. 109-118.
54. MEISEL, H., REIP, A., FALTUS, B., LU, M., PORST, H., WIESE, M., ROGGENDORF, M. a KRÜGER, D.H. Transmission of hepatitis C virus to children and husbands by women infected with contaminated anti-D immunoglobulin. *Lancet*. 1995, **345**(8959), 1209-1211.
55. MILICH, D.R., MCLACHLAN, A., THORNTON, G.B. a HUGHES, J.L. Antibody production to the nucleocapsid and envelope of the hepatitis B virus primed by a single synthetic T cell site. *Nature*. 1987, **329**(6139), 547-549.
56. MORGAN, T.R. Chemoprevention of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *Recent Results Cancer Res*. 2011, **188**, 85-99.
57. NAKAMURA, K., YONEDA, M., TAKAMOTO, S., NAKADE, Y., YOKOHAMA, S., TAMORI, K., ASO, K., MATUI, T., SATO, Y., AOSHIMA, M. a MAKINO, I. Effect of ursodeoxycholic acid on autoimmune- associated chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol*. 1999, **14**(5), 14413-14418.
58. OMATA, M., YOSHIDA, H., TOYOTA, J., TOMITA, E., NISHIGUCHI, S., HAYASHI, N., IINO, S., MAKINO, I., OKITA, K., TODA, G., TANIKAWA, K., KUMADA, H. a Japanese C-Viral Hepatitis Network. A large-scale, multicentre, double-blind trial of ursodeoxycholic acid in patients with chronic hepatitis C. *Gut*. 2007, **56**(12), 1747-1753.
59. POUPON, R. a SERFATY, L. Ursodeoxycholic acid in chronic hepatitis C. *Gut*. 2007, **56**(12), 1652-1653.
60. RACHIMA, C.M., COHEN, E. a GARTY, M. Acute hepatitis A: combination of the relapsing and the cholestatic forms, two rare variants. *Am J Med Sci*. 2000, **319**(6), 417-419.
61. RINO, Y., TARAOKA, K., MORINAGA, S., OHKAWA, S., MIYAKAWA, K., HIROKAWA, S., MASAKI, T., TARAOKA, N., YUKAWA, N., SAEKI, H., TAKANASHI, Y. a IMADA, T. Reduction therapy of alanine aminotransferase levels

- prevent HCC development in patients with HCV-associated cirrhosis. *Anticancer Res.* 2006, **26**(3B), 2221-2226.
62. SATO, S., MIYAKE, T., TOBITA, H., OSHIMA, N., ISHINE, J., HANAOKA, T., AMANO, Y. a KINOSHITA, Y. A dose-up of ursodeoxycholic acid decreases transaminases in hepatitis C patients. *World J Gastroenterol.* 2009, **15**(22), 2782-2786.
63. VENTO, S., NOBILI, V. a CAINELLI, F. Clinical course of infection with hepatitis C. *BMJ.* 2006, **332**(7538), 734-375.
64. TARAQ, K., FUJIYAMA, S., OHKAWA, S., MIYAKAWA, K., TAMAI, S., HIROKAWA, S., MASAKI, T. a TANAKA, K. Ursodiol use is possibly associated with lower incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus - associated liver cirrhosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005, **14**(1), 164-169.
65. YOSHIDA, H., SHIRATORI, Y., MORIYAMA, M., ARAKAWA, Y., IDE, T., SATA, M., INOUE, O., YANO, M., TANAKA, M., FUJIYAMA, S., NISHIGUCHI, S., KUROKI, T., IMAZEKI, F., YOKOSUKA, O., KINOYAMA, S., YAMADA, G. a OMATA, M. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy. *Ann Intern Med.* 1999, **131**(3), 174-181.