

# TRENDY

## v hepatológii

Ročník 15, číslo 1/2023

### 50. MÁJOVÉ HEPATOLOGICKÉ DNI

<b>Editoriál</b>	<b>3</b>	<b>Článok</b>	<b>4</b>	<b>Článok</b>	<b>13</b>	<b>Abstrakty</b>	<b>19</b>
<i>Úvodné slovo</i>		<i>Acute on chronic liver failure caused by hepatitis E virus infection</i>		<i>Epidemiológia hepatitídy E a možnosti jej diagnostiky</i>		<b>50. MÁJOVÉ HEPATOLOGICKÉ DNI, 2023</b>	



**TIRÁŽ**

15. ročník, číslo 1/2023  
REGISTRÁCIA MK SR pod číslom EV 6126/23/PT  
ISSN: 1337-9836  
Skratka časopisu: Trendy Hepatol

**Šéfredaktor:**

prof. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.

**Výkonný redaktor:**

doc. MUDr. Tomáš Koller, PhD.

**Redakčná rada:**

prof. MUDr. Viera Kupčová, CSc.,  
zástupca šéfredaktora  
doc. MUDr. Mária Belovičová, PhD.  
MUDr. Sylvia Dražilová, PhD., univer. docent  
prof. MUDr. Jozef Glasa, PhD.  
prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.  
prof. MUDr. Štefan Hrušovský, CSc., Dr.SVS.  
doc. MUDr. Martin Janičko, PhD.  
doc. MUDr. Pavol Kristian, PhD.  
MUDr. Marian Oltman, PhD.  
MUDr. Svetlana Adamcová-Selčanová  
prof. MUDr. Ivan Schréter, CSc.  
h.doc. MUDr. Lubomír Skladaný, PhD.  
doc. MUDr. Mária Szantová, PhD.  
doc. MUDr. Martin Zima, PhD.

**Vydavateľ:**

PHARMEDCONS, s.r.o., Jurigovo nám. 5,  
841 04 BRATISLAVA, IČO 35 905 115  
tel: +421 905 617 988, fax: +421 905 677 988  
e-mail: pharmedcons@pharmedcons.sk  
elektronická periodická publikácia: EV 214/23/EPP  
www.trendyvhepatologii.sk

**Tlačiareň:**

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

Vychádza 2x ročne, 550 kusov

Časopis vychádza  
za podpory:

**abbvie**

Vydané: 12.5.2023

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

**OBSAH**

**Editoriál** **3**  
MUDr.Sylvia Dražilová, PhD., univer. docent

**Acute on chronic liver failure caused by  
hepatitis E virus infection** **4**  
MUDr. Veronika Kučinská  
prof. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.  
prof. MVDr. Monika Halánová, PhD.

**Epidemiológia hepatitídy E a možnosti jej  
diagnostiky** **13**  
MUDr. Karin Kaliariková  
RNDr. Mariia Logoida, PhD.  
prof. MVDr. Monika Halánová, PhD.

**50. MÁJOVÉ HEPATOLOGICKÉ DNI, 2023**  
**Abstrakty** **19**



*Milí priatelia – čitatelia Trendov v hepatológii,*

*dostávate do rúk prvé tohtoročné číslo Trendov v hepatológii. Už tradične je venované prevažne Májovým hepatologickým dňom, ktoré sa uskutočnia od 17.5.2023 do 19.5.2023 na Donovaloch. Skutočnosť, že ide o 50. ročník, je dôvodom na pozastavenie sa a rekapituláciu. Nosná téma – 50. rokov hepatológie na Slovensku – zrkadlí cestu, ktorú nám vydláždili naši predchodcovia – zakladatelia odboru Hepatológia. Cestu, po ktorej kráčame v súčasnosti - v ére pandémie obezity, metabolického syndrómu a pretrvávajúcej konzumácie alkoholu, ktoré sa neblaho podpisujú na zdraví pečene. V ére eliminačných aktivít na poli vírusových hepatitíd. V ére nového konceptu cirhózy pečene a rozvoja neinvazívnych metód hodnotenia fibrózy pečene. V ére rozkvetu intervenčnej rádiológie a hepatobiliárnej chirurgie. V ére funkčného programu transplantácie pečene na Slovensku.*

*Trendy prinášajú rekordných 28 abstraktov prác, ktoré odoznejú počas 3 dní vedeckého programu. S potešením môžeme konštatovať, že stúpa počet originálnych prác od autorov naprieč celým Slovenskom. Aj to reflektuje skutočnosť, že hepatológia sa stala na Slovensku etablovaným odborom.*

*V čísle ďalej nájdete dva články venované hepatitíde E, ktorej význam bol dlho podceňovaný, nakoľko bola považovaná za ochorenie vyskytujúce sa len v niektorých rozvojových krajinách s nízkym hygienickým štandardom a vo vyspelých krajinách bola hodnotená ako importovaná nákaza. Identifikácia genotypov vírusu, poznanie nových ciest prenosu infekcie, zlepšenie diagnostických možností a v neposlednej rade aj zlepšenie informovanosti odbornej verejnosti umožňujú zmapovanie reálnej epidemiológie ochorenia. Možný klinický dopad infekcie u pacienta s preexistujúcim ochorením pečene dokumentuje publikovaná kazuistika.*

*Milí priatelia,*

*verím, že jubilejný 50. ročník Májových hepatologických dní bude nielen tradičným stretnutím celej hepatologickej komunity, ale bude aj príležitosťou na spoločnú oslavu a poďakovanie tým, ktorí stáli pri jeho zrode. Pretože my dnes máme príležitosť stavať na pevných základoch.*

*S úctou a pozdravom*

*MUDr. Sylvia Dražilová, PhD., univer. docent  
Prezidentka SHS o.z. SLS*

## ACUTE ON CHRONIC LIVER FAILURE CAUSED BY HEPATITIS E VIRUS INFECTION

MUDr. Veronika Kučinská, prof. MUDr. Peter Jarčuška, PhD., prof. MVDr. Monika Halánová

### Abstrakt

Význam akútnej infekcie vírusom hepatitídy E (HEV) bol dlho podceňovaný. Infekcia HEV predstavuje významný globálny problém zaťažovaný vysokou morbiditou a mortalitou. Akútna vírusová hepatitída E je spontánne odoznievajúce ochorenie, klinickými prejavmi podobné vírusovej hepatitíde A. Termín ACLF je často používaný na definovanie stavu akútnej dekompenzácie chronického hepatálneho zlyhávania. Infekcia HEV vyskytujúca sa v teréne preexistujúceho chronického ochorenia pečene môže progredovať do ACLF s vysokou mortalitou. Akútna HEV infekcia zvyčajne nevyžaduje antivírusovú liečbu. Avšak prípady závažného priebehu akútnej HEV infekcie vytvárajú dopyt po cielej liečebnej intervencii. Napriek tomu, že antivirotiká sú využívané v liečbe chronických infekcií HEV u imunosuprimovaných pacientov, údaje o efektivite a bezpečnosti ribavirínu v liečbe ACLF indukovanom HEV infekciou chýbajú. Prezentujeme kazuistiku pacienta s ACLF vyvolaným infekciou HEV, úspešne liečeného ribavirínom. Liečba bola spojená s poklesom aktivity pečenej enzýmov, zlepšením syntetickej funkcie pečene a finálne klírensom HEV RNA. Limitáciou kazuistiky ostáva možnosť, že uvedený priaznivý výsledok môže odrážať prirodzený priebeh ochorenia. Pre definovanie postavenia ribavirínu v liečbe závažnej akútnej hepatitídy E sú potrebné ďalšie štúdie.

**Kľúčové slová:** akútna hepatitída E, vírus, acute on chronic liver failure, ribavirín

## ACUTE ON CHRONIC LIVER FAILURE CAUSED BY HEPATITIS E VIRUS INFECTION

### Abstract

The importance of acute hepatitis E virus (HEV) infection has been underestimated for a long time. HEV infection represents an important global problem with high rate of morbidity and mortality. Acute HEV viral hepatitis is usually a self-limited illness, similar in clinical manifestation to hepatitis A. The term ACLF is frequently used to define a condition of acute decompensation of chronic liver failure. HEV infection occurring in preexisting chronic liver disease may progress to ACLF with high mortality. Acute HEV infection does not usually require antiviral therapy. However, cases of severe acute HEV infection raise the need for a targeted intervention. Despite antiviral agents being used to treat chronic HEV infections in immunosuppressed patients, the data on ribavirin treatment in HEV-related ACLF are lacking. We present a case of a patient with ACLF triggered by HEV infection, successfully treated with ribavirin. Treatment was associated with improvement of liver enzymes, synthetic liver function and eventual HEV RNA clearance. A limitation of current case report is the possibility that favourable outcome might reflect the natural course of the disease. Further studies are necessary to assess the role of ribavirin in acute hepatitis E.

**Key words:** acute hepatitis E, virus, acute on chronic liver failure, ribavirin

### Acute on chronic liver failure caused by hepatitis E virus infection

Hepatitis E virus infection (HEV) represents an important global problem with high rate of morbidity and mortality. Understanding of HEV has changed completely over the recent years. Previously HEV was thought to be limited to certain developing countries, however current data shows, that HEV is endemic in developed countries and is largely a zoonotic infection. HEV infection, being the most common acute viral hepatitis in many European countries, may be the cause of acute on chronic liver failure (ACLF) (Davern et al. 2011).

HEV was discovered in the early 1980s after large outbreaks of acute non-A non-B hepatitis among Soviet troops in Afghanistan. Virus was found by electron microscopy in stool of affected patients and its genome was subsequently cloned and named HEV. HEV is a non-enveloped, single-stranded RNA virus which belongs to the Hepeviridae. Strains of HEV infecting humans belong to the Orthohepevirus genus which is divided into four species (A–D). 8 Human cases of hepatitis E are caused by strains within species A, which comprises eight genotypes (Dalton et al. 2018).

In 2005, the global burden of disease of HEV was estimated to be 20 million infections, with three million symptomatic cases and 70,000 deaths per year. Over the last 10 years human hepatitis E cases have been increasingly reported in Europe where genotype 3 (HEV-3) is the dominant circulating genotype. The most common HEV genotype 1 in developing countries is predominantly transmitted by orofecal route, while in developed countries HEV genotypes 3 and 4 represent a zoonosis mainly transmitted to humans by consumption of contaminated, not-properly cooked meat or meat products, but also through shellfish or contaminated vegetables. (Satake et al. 2017; Cooke et al. 2013; Dalton et al. 2016)

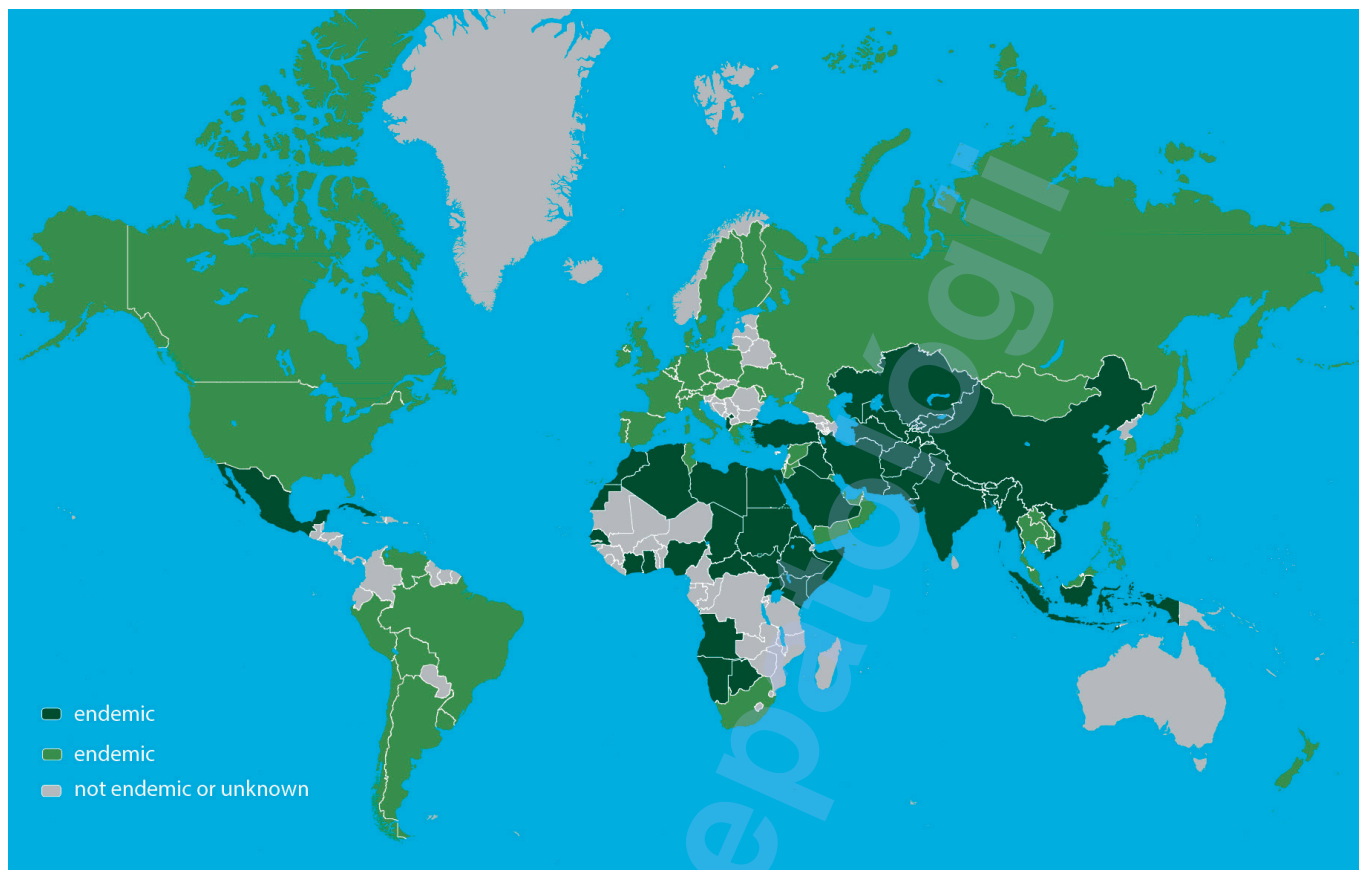
Diagnosis is performed by evaluation of presence of anti-HEV antibodies. Anti-HEV

IgG positivity indicates previous contact with HEV and is present in patients after HEV infection and occasionally in patients with an ongoing HEV infection. Anti-HEV IgM antibodies indicate acute or recent infection. The highest sensitivity and specificity for detection of ongoing HEV infection (acute or chronic) is achieved by testing for HEV-RNA by polymerase chain reaction (PCR). Testing of stool via PCR might be far more sensitive than testing for viremia, however due to patient compliance it is currently not well established. (Hartl et al. 2016)

The majority of contacts with HEV leads to clinical silent seroconversion. Only a minority (less than 5%) develop symptoms of acute hepatitis (Dalton et al. 2018). Acute HEV viral hepatitis is usually an acute, self-limited illness, similar in clinical manifestation to hepatitis A - elevated liver enzymes, jaundice and non-specific symptoms such as fatigue, itching and nausea. Incubation period ranges from three to eight weeks with a mean of 40 days. Importantly, ALT levels are typically higher than AST levels. While HEV is primarily a hepatotropic virus, infection of other tissues, including neuronal, kidney and placental tissue, has been reported, possibly explaining some of the extrahepatic manifestations. It is likely that Guillain–Barre syndrome, neuralgic amyotrophy, glomerulonephritis, cryoglobulinemia, and pancreatitis may be associated with HEV-infection (Hartl et al. 2016).

### Acute-on-Chronic Liver Failure

Chronic liver disease can be caused by various diseases, such as chronic hepatitis B or C virus infection, nonalcoholic fatty liver disease and steatohepatitis, excessive alcohol intake, autoimmune hepatitis, or hereditary diseases. The term ACLF is frequently used to define a condition of acute decompensation of chronic liver failure. The exact diagnostic criteria of ACLF vary. The most accepted definitions of ACLF syndrome have been put forward by Asia-Pacific Association for the Study of Liver



**Graph 1:** Levels of endemicity for HEV  
([https://www.cdc.gov/travel-static/yellowbook/2014/map\\_3-06](https://www.cdc.gov/travel-static/yellowbook/2014/map_3-06))

(APASL) and European Association for the study of the Liver / American Association for the Study of Liver Diseases (EASL-AASLD). According to EASL-AASLD ACLF is defined as „Acute deterioration of preexisting chronic liver disease, usually related to a precipitating event and associated with increased mortality at 3 months due to multisystem organ failure“ (Pati et al. 2016). Widely established organ failure criteria (CLIF-SOFA) are shown in table 2. APASL defined ACLF as „acute hepatic insult manifesting as jaundice and coagulopathy, complicated within 4 weeks by ascites and/ or encephalopathy in a patient with previously diagnosed or undiagnosed chronic liver disease“ (Sarin et al. 2014).

To provide further insight into ACLF issue, the EASL ACLF-consortium has performed a prospective observational CANONIC study. Analysis of 1343 patients with cirrhosis admitted to 21 European hospitals with

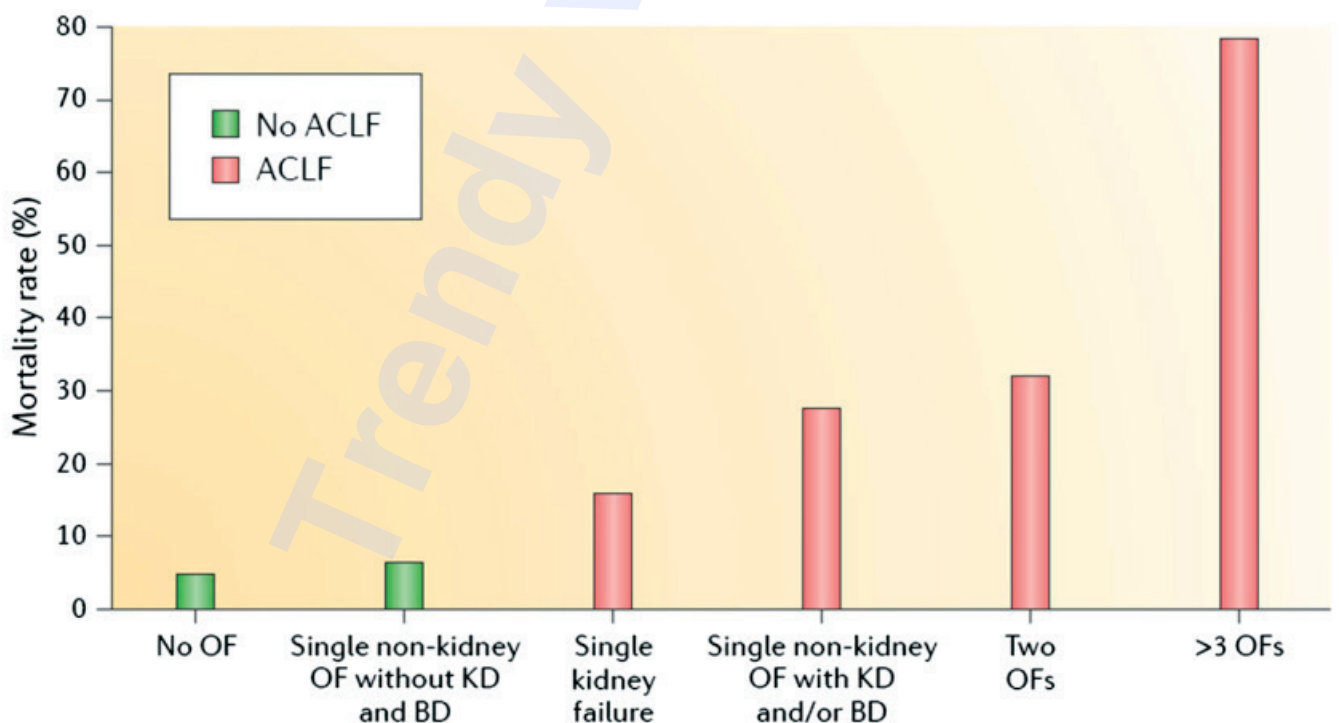
acute decompensation has been carried out to define the prevalence, diagnostic criteria, natural course, mechanism and prognosis of ACLF (Moreau et al. 2013), (Arroyo 2015). Overall, 22.6% of patients had ACLF at enrollment – the majority (64.9%) had a single organ failure, 24.4% had 2 organ failures, and 10.6% had 3 organ failures or more. The relationship between organ failure and mortality is well established (graph 2). The type of organ failure seems to pose specific risk, with kidney failure being associated with higher mortality. (Moreau et al. 2013)

A significant geographical variation of the precipitating event exists. While active alcoholism, bacterial infections and other factors (therapeutic paracentesis without use of intravenous albumin, TIPS, major surgery) are the most common causes of ACLF in Europe, acute viral hepatitis (A,B,C,E) or reactivation of chronic hepatitis B along with



<b>No ACLF</b>	- No organ failure - One organ failure (liver failure, coagulation, circulatory or respiratory failure) with creatinine <134 $\mu\text{mol/l}$ and no hepatic encephalopathy. - Single cerebral failure and creatinine <134 $\mu\text{mol/l}$
<b>ACLF grade 1a</b>	- Single kidney failure without mild or moderate hepatic encephalopathy
<b>ACLF grade 1b</b>	- Single organ failure with serum creatinine ranging from 134 $\mu\text{mol/l}$ to 168 $\mu\text{mol/l}$ and/or mild-to-moderate hepatic encephalopathy
<b>ACLF grade 2</b>	- Presence of 2 organ failures
<b>ACLF grade 3</b>	- Presence $\geq$ 3 organ failures

Organ System	1 point	2 points	3 points
<b>Liver (<math>\mu\text{mol/l}</math>)</b>	Bilirubin < 103	103 $\leq$ Bilirubin $\leq$ 203	Bilirubin > 203
<b>Kidney (<math>\mu\text{mol/l}</math>)</b>	Creatinine < 176	177 $\leq$ Creatinine $\leq$ 308	Creatinine $\geq$ 309 or RRT
<b>Brain (West-Haven)</b>	Grade 0	Grade 1-2	Grade 3-4
<b>Coagulation</b>	INR < 2.0	2.0 $\leq$ INR < 2.5	INR $\geq$ 2.5
<b>Circulation</b>	MAP $\geq$ 70 mmHg	MAP <70 mmHg	Vasopressors
<b>Respiratory PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> or SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></b>	>300 >357	$\leq$ 300 - >200 >214 - $\leq$ 357	$\leq$ 200 $\leq$ 214



**Graph 2:** Relationship between organ failure and mortality in ACLF (Hernaez et al. 2017)

acute alcohol injury and bacterial infections are most common in Asia (Kumar a Saraswat 2013). The higher prevalence of bacterial infection, sepsis and septic shock in the ACLF group seen in CANONIC study was related to spontaneous bacterial peritonitis and pneumonia (Moreau et al. 2013).

### Hepatitis E and ACLF - case report

We present a case of 59-year old male patient treated for type II diabetes, arterial hypertension, nonalcoholic fatty liver disease and hypothyreosis who was admitted to district internal hospital ward due to 4-week history of jaundice of unknown origin. Patient had a positive history of alcohol abuse (50-100g daily ethanol intake) with no previous documented liver function alterations, however abdominal ultrasonography showed

liver cirrhosis, with laboratory findings at the time of admission as shown in table 3. After developing nosocomial pneumonia (*Citrobacter freundii*) the patient was later transferred to local intensive care unit, where treatment of septic shock with CPAP ventilation and catecholamine support was provided. After achieving respiratory stability the patient was transferred to intensive care unit of I. internal clinic of Louis Pasteur university hospital in Košice where complex intensive treatment continues. Consequently we record a decrease in inflammatory activity with establishing hemodynamic stability.

Despite a positive alcohol intake history a routine viral hepatitis serology testing was performed in order to determine the etiology of liver injury (table 4), confirming the presence of HEV IgM antibodies and HEV RNA titres by

**Table 3** Laboratory parameters chronologically

		Day 1 (admission)	Day 28 (transfer)	Day 36 (discharge)	Day 66 (follow up)	Day 111 (follow up)
<b>Bil</b>	$\mu\text{mol/l}$	179	138	76.8	42.2	15.3
<b>AST</b>	$\mu\text{kat/l}$	2.41	0.93	0.98	0.81	0.69
<b>ALT</b>	$\mu\text{kat/l}$	1.88	0.96	0.6	0.5	0.63
<b>GGT</b>	$\mu\text{kat/l}$	5.56	11.35	8.4	5.6	5.4
<b>ALP</b>	$\mu\text{kat/l}$	0.79	1.77	2.29	1.53	1.36
<b>urea</b>	$\text{mmol/l}$	10.6	4	3.11	5.82	5.9
<b>Cr</b>	$\mu\text{mol/l}$	124	52.6	43.7	50.1	53
<b>Alb</b>	$\text{g/l}$	-	33.8	39.6	38.2	39.7
<b>NH3</b>	$\mu\text{mol/l}$	-	103.7	-	-	-
<b>CRP</b>	$\text{mg/l}$	160	96	9	5	8
<b>Hgb</b>	$\text{g/l}$	120	116	101	139	154
<b>Leu</b>	$10^9/\text{l}$	30.9	6.6	4.12	13.9	6.1
<b>INR</b>		1.77	1.38	1.44	1.27	1.16
<b>MELD</b>		25	18	16	16	8
<b>Child-Pugh</b>		9	8	7	6	5

**Table 4** Viral hepatitis test results

<b>Anti HAV-IgM, HBsAg, anti-HCV, HCV RNA, HBV DNA</b>	negative
<b>anti HEV IgM</b>	positive
<b>anti HEV IgG</b>	positive
<b>HEV RNA</b>	positive



PCR. Due to aforementioned results a Grade 2 ACLF caused by acute hepatitis E infection was diagnosed. Eventually treatment with ribavirin 600mg/day was applied and well tolerated. Follow up period showed progressive improvement of liver enzymes and synthetic liver function.

## Discussion

Progression to acute liver failure (ALF) is rare in patients with HEV infection. However, cases of ALF due to HEV infection have been reported in several European countries, being more likely in patients with subclinical hepatic steatosis/fibrosis, heavy alcohol consumers and diabetics. Once infected with hepatitis E virus, patients with preexisting chronic liver disease are at risk of developing ACLF. Acute HEV infection does not usually require antiviral therapy. However, cases of severe acute HEV infection raise the need for a targeted intervention. Despite antiviral agents being used to treat chronic HEV infections in immunosuppressed patients, the data on ribavirin treatment in HEV-related ACLF are lacking.

Few case reports are available on ribavirin treatment for severe acute HEV infection. Treatment with ribavirin was reported to be associated with rapid improvement of liver enzymes and synthetic liver function (Gerolami et al. 2011; Péron et al. 2016), rapid viraemia decrease and eventual HEV RNA clearance (Gerolami et al. 2011), which suggest that ribavirin might be an effective treatment of severe acute hepatitis E. A multicenter retrospective study has evaluated the safety and efficacy of ribavirin treatment (600-800 mg twice a day) in 21 patients diagnosed with acute HEV infection. They were either at risk of developing acute liver failure, or were receiving an immunosuppressive therapy for an autoimmune disease or undergoing chemotherapy. All patients had undetectable HEV RNA in a median time of 29 days. Authors hypothesize that early short-term treatment of acute HEV infection may be useful for patients

with risk factors of acute liver failure (Péron et al. 2016). Despite its possible teratogenicity, due to high mortality there has been interest in the use of ribavirin in pregnant women with HEV infection (Hartl et al. 2016). Further studies are necessary to assess the role of ribavirin in acute hepatitis E. Similarly to other observations, a limitation of current case report is the possibility that favourable outcome might reflect the natural course of the disease.

While the relationship between ACLF grade and mortality is well established, conflicting data supports the predictive role of ACLF trigger. In the CANONIC study the presence or the type of precipitating event was not related to mortality (Moreau et al. 2013). By contrast, a retrospective study of 1462 patients with acute liver (ALF) failure carried out by Shalimar et al. reports significantly better survival of patients with HEV induced ACLF compared to ACLF of other etiologies. The exact reasons for this finding are not clear. Model for end-stage liver disease (MELD) and King's college hospital criteria are reported to have poor discriminative accuracy for outcome of HEV-ALF patients (Shalimar et al. 2017). A study published by Shi et al. reports similar 28-day mortality for hepatic (alcohol, hepatitis) and extrahepatic ACLF triggers (48.3% vs 50.7%), but different outcomes after 90 days (58.9% vs 68.3%) and 1-year mortality (63.9% vs 74.6%). (Shi et al. 2015)

Despite detailed examination, in 20%–45% of cases, the trigger remains unknown. About 40%–50% of patients with ACLF have systemic inflammation for which there are no clinically identifiable causes. Hypotheses suggest the role of circulating metabolites of gut bacteria. (Hernaez et al. 2017) Systemic inflammation can also occur in sterile conditions due to the release of circulating damage – associated molecular patterns (DAMP) by damaged or destroyed host cells. Several forms of liver injury are well-known causes of DAMP release (alcohol-induced hepatocyte apoptosis, submassive HBV hepatic necrosis). (Zaccherini et al. 2021)

## Conclusions

The importance of acute hepatitis E virus infection has been underestimated for a long time. HEV infection represents an important cause of liver disease. Despite considered a self-limiting disease, the need for specific therapy in various clinical settings has been pronounced. In accordance with EASL guidelines, all patients with symptoms consistent with acute hepatitis should be tested for hepatitis E.

HEV infection occurring in preexisting chronic liver disease may progress to ACLF with high mortality. Therefore rapid diagnosis, team approach and intensive care is imperative in improving the outcomes of HEV-ACLF. Main goals of treatment are

to prevent further deterioration of liver function, reverse precipitating factors and support failing organs. Liver transplantation is required in selected patients.

Although antiviral treatment is well established for chronic HEV infection, evidence supporting antiviral use in acute hepatitis is lacking and specific treatment options for hepatitis E are not approved by the regulation authorities. There are preliminary reports which suggest that off-label ribavirin may be effective in treatment of HEV-ACLF. Properly designed, well-controlled studies need to be carried out to gain much needed evidence of clinical benefit of specific antiviral treatment.

1. ARROYO, Vicente, 2015. Main Fundamentals: Acute Decompensation vs Old and New Definition(s) of ACLF. 2015, roč. 6, č. 44, s. 5–44.
2. COOKE, G. S., M. LEMOINE, M. THURSZ, C. GORE, T. SWAN, A. KAMARULZAMAN, P. DUCROS a N. FORD, 2013. Viral hepatitis and the Global Burden of Disease: a need to regroup. *Journal of Viral Hepatitis* [online]. 2013, roč. 20, č. 9, s. 600–601. ISSN 13520504. Dostupné na: doi:10.1111/jvh.12123
3. DALTON, Harry R., Nassim KAMAR, Sally A. BAYLIS, Darius MORADPOUR, Heiner WEDEMEYER a Francesco NEGRO, 2018. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *Journal of Hepatology* [online]. 2018, roč. 68, č. 6, s. 1256–1271. ISSN 01688278. Dostupné na: doi:10.1016/j.jhep.2018.03.005
4. DALTON, Harry R., Nassim KAMAR, Jeroen J. VAN EIJK, Brendan N. MCLEAN, Pascal CINTAS, Richard P. BENDALL a Bart C. JACOBS, 2016. Hepatitis E virus and neurological injury. *Nature Reviews. Neurology* [online]. 2016, roč. 12, č. 2, s. 77–85. ISSN 1759-4766. Dostupné na: doi:10.1038/nrneurol.2015.234
5. DAVERN, Timothy J., Naga CHALASANI, Robert J. FONTANA, Paul H. HAYASHI, Petr PROTIVA, David E. KLEINER, Ronald E. ENGLE, Hanh NGUYEN, Suzanne U. EMERSON, Robert H. PURCELL, Hans L. TILLMANN, Jiezhun GU, Jose SERRANO, Jay H. HOOFNAGLE, a DRUG-INDUCED LIVER INJURY NETWORK (DILIN), 2011. Acute hepatitis E infection accounts for some cases of suspected drug-induced liver injury. *Gastroenterology* [online]. 2011, roč. 141, č. 5, s. 1665-1672.e1–9. ISSN 1528-0012. Dostupné na: doi:10.1053/j.gastro.2011.07.051
6. GEROLAMI, René, Patrick BORENTAIN, Ferdaous RAISSOUNI, Anne MOTTE, Caroline SOLAS a Philippe COLSON, 2011. Treatment of severe acute hepatitis E by ribavirin. *Journal of Clinical Virology* [online]. 2011, roč. 52, č. 1, s. 60–62. ISSN 13866532. Dostupné na: doi:10.1016/j.jcv.2011.06.004
7. HARTL, Johannes, Malte WEHMEYER a Sven PISCHKE, 2016. Acute Hepatitis E:

- Two Sides of the Same Coin. Viruses [online]. 2016, roč. 8, č. 11, s. 299. ISSN 1999-4915. Dostupné na: doi:10.3390/v8110299
8. HERNAEZ, Ruben, Elsa SOLÀ, Richard MOREAU a Pere GINÈS, 2017. Acute-on-chronic liver failure: an update. Gut [online]. 2017, roč. 66, č. 3, s. 541–553. ISSN 0017-5749, 1468-3288. Dostupné na: doi:10.1136/gutjnl-2016-312670
  9. KUMAR, Ashish a Vivek A. SARASWAT, 2013. Hepatitis E and Acute-on-Chronic Liver Failure. Journal of Clinical and Experimental Hepatology [online]. 2013, roč. 3, č. 3, s. 225–230. ISSN 0973-6883. Dostupné na: doi:10.1016/j.jceh.2013.08.013
  10. LEE, Minjong, Jeong-Hoon LEE, Sohee OH, Yoonhyuk JANG, Wonik LEE, Hyung Joo LEE, Jeong-Ju YOO, Won-Mook CHOI, Young Youn CHO, Yuri CHO, Dong Hyeon LEE, Yun Bin LEE, Su Jong YU, Nam-Joon YI, Kwang-Woong LEE, Yoon Jun KIM, Jung-Hwan YOON, Kyung-Suk SUH a Hyo-Suk LEE, 2015. CLIF-SOFA scoring system accurately predicts short-term mortality in acutely decompensated patients with alcoholic cirrhosis: a retrospective analysis. Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver [online]. 2015, roč. 35, č. 1, s. 46–57. ISSN 1478-3231. Dostupné na: doi:10.1111/liv.12683
  11. MOREAU, Richard, Rajiv JALAN, Pere GINES, Marco PAVESI, Paolo ANGELI, Juan CORDOBA, Francois DURAND, Thierry GUSTOT, Faouzi SALIBA, Marco DOMENICALI, Alexander GERBES, Julia WENDON, Carlo ALESSANDRIA, Wim LALEMAN, Stefan ZEUZEM, Jonel TREBICKA, Mauro BERNARDI a Vicente ARROYO, 2013. Acute-on-Chronic Liver Failure Is a Distinct Syndrome That Develops in Patients With Acute Decompensation of Cirrhosis. Gastroenterology [online]. 2013, roč. 144, č. 7, s. 1426-1437.e9. ISSN 00165085. Dostupné na: doi:10.1053/j.gastro.2013.02.042
  12. PATI, Girish Kumar, Ayaskanta SINGH, Bijay MISRA, Debasis MISRA, Haribhakti Seba DAS, Chittaranjan PANDA a Shivaram Prasad SINGH, 2016. Acute-on-Chronic Liver Failure (ACLF) in Coastal Eastern India: “A Single-Center Experience”. Journal of Clinical and Experimental Hepatology [online]. 2016, roč. 6, č. 1, s. 26–32. ISSN 0973-6883. Dostupné na: doi:10.1016/j.jceh.2015.08.002
  13. PÉRON, Jean Marie, Florence ABRAVANEL, Maeva GUILLAUME, René GÉROLAMI, Jean NANA, Rodolphe ANTY, Alexandre PARIENTE, Christophe RENO, Christophe BUREAU, Marie-Angèle ROBIC, Laurent ALRIC, Jean pierre VINEL, Jacques IZOPET a Nassim KAMAR, 2016. Treatment of autochthonous acute hepatitis E with short-term ribavirin: a multicenter retrospective study. Liver International [online]. 2016, roč. 36, č. 3, s. 328–333. ISSN 14783223. Dostupné na: doi:10.1111/liv.12911
  14. SARIN, Shiv Kumar, Chandan Kumar KEDARISSETTY, Zaigham ABBAS, Deepak AMARAPURKAR, Chhagan BIHARI, Albert C. CHAN, Yogesh Kumar CHAWLA, A. Kadir DOKMECI, Hitendra GARG, Hasmik GHAZINYAN, Saeed HAMID, Dong Joon KIM, Piyawat KOMOLMIT, Suman LATA, Guan Huei LEE, Laurentius A. LESMANA, Mamun MAHTAB, Rakhi MAIWALL, Richard MOREAU, Qin NING, Viniyendra PAMECHA, Diana Alcantara PAYAWAL, Archana RASTOGI, Salimur RAHMAN, Mohamed RELA, Anoop SARAYA, Didier SAMUEL, Vivek SARASWAT, Samir SHAH, Gamal SHIHA, Brajesh Chander SHARMA, Manoj Kumar SHARMA, Kapil SHARMA, Amna Subhan BUTT, Soek Siam TAN, Chitranshu VASHISHTHA, Zeeshan Ahmed WANI, Man-Fung YUEN, Osamu YOKOSUKA, a APASL ACLF WORKING PARTY, 2014. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2014. Hepatology International [online]. 2014, roč. 8, č. 4, s.



- 453–471. ISSN 1936-0541. Dostupné na: doi:10.1007/s12072-014-9580-2
15. SATAKE, Masahiro, Keiji MATSUBAYASHI, Yuji HOSHI, Rikizo TAIRA, Yasumi FURUI, Norihiro KOKUDO, Nobuhisa AKAMATSU, Tomoharu YOSHIZUMI, Nobuhiro OHKOHCHI, Hiroaki OKAMOTO, Masato MIYOSHI, Akinori TAMURA, Kyoko FUSE a Kenji TADOKORO, 2017. Unique clinical courses of transfusion-transmitted hepatitis E in patients with immunosuppression: TRANSFUSION-TRANSMITTED HEPATITIS E. Transfusion [online]. 2017, roč. 57, č. 2, s. 280–288. ISSN 00411132. Dostupné na: doi:10.1111/trf.13994
16. SHALIMAR, Saurabh KEDIA, Deepak GUNJAN, Ujjwal SONIKA, Soumya Jagannath MAHAPATRA, Baibaswata NAYAK, Harpreet KAUR a Subrat Kumar ACHARYA, 2017. Acute Liver Failure Due to Hepatitis E Virus Infection Is Associated with Better Survival than Other Etiologies in Indian Patients. Digestive Diseases and Sciences [online]. 2017, roč. 62, č. 4, s. 1058–1066. ISSN 0163-2116, 1573-2568. Dostupné na: doi:10.1007/s10620-017-4461-x
17. SHI, Yu, Ying YANG, Yaoren HU, Wei WU, Qiao YANG, Min ZHENG, Shun ZHANG, Zhaojun XU, Yihua WU, Huadong YAN a Zhi CHEN, 2015. Acute-on-chronic liver failure precipitated by hepatic injury is distinct from that precipitated by extrahepatic insults. Hepatology (Baltimore, Md.) [online]. 2015, roč. 62, č. 1, s. 232–242. ISSN 1527-3350. Dostupné na: doi:10.1002/hep.27795
18. ZACCHERINI, Giacomo, Emmanuel WEISS a Richard MOREAU, 2021. Acute-on-chronic liver failure: Definitions, pathophysiology and principles of treatment. JHEP Reports [online]. 2021, roč. 3, č. 1, s. 100176. ISSN 25895559. Dostupné na: doi:10.1016/j.jhepr.2020.100176

## EPIDEMIOLOGIA HEPATITÍDY E A MOŽNOSTI JEJ DIAGNOSTIKY

### EPIDEMIOLOGIA HEPATITÍDY E A MOŽNOSTI JEJ DIAGNOSTIKY

*Karin Kaliariková, Mariia Logoida, Monika Halánová*

Ústav epidemiológie, UPJŠ, Lekárska fakulta, Košice

#### **Abstrakt**

*Hepatitída E je jednou z najčastejších akútnych hepatítid na svete. V súčasnosti je u ľudí identifikovaných päť genotypov s rôznou geografickou distribúciou a odlišnou epidemiologickou charakteristikou. Genotypy vyskytujúce sa autochtónne v našich podmienkach sú zoonotické a môžu byť detegované tak u ľudí, ako aj u rôznych druhov zvierat. Diagnostické metódy na detekciu vírusovej hepatitídy E zahŕňajú jednak nepriame diagnostické metódy – sérologické metódy detekcie, charakterizované stanovením protilátok triedy IgM a IgG v krvi, ako aj priame diagnostické metódy – molekulové metódy detekcie, charakterizované stanovením nukleovej kyseliny vírusu (HEV RNA) v krvi a v stolici.*

**Kľúčové slová:** *hepatitída E, epidemiológia, diagnostika*

### EPIDEMIOLOGY OF HEPATITIS E AND POSSIBILITIES OF THE DIAGNOSIS

#### **Abstract**

*Hepatitis E infection is one of the most frequent acute hepatitis in the world. Currently, five genotypes with different geographical distribution and different epidemiological characteristics have been identified in humans. Genotypes occurring autochthonously in our conditions are zoonotic and can be detected both in humans and in various animal species. Diagnostic methods for the detection of viral hepatitis E include both indirect diagnostic methods - serological detection methods, characterized by the determination of IgM and IgG class antibodies in the blood, as well as direct diagnostic methods - molecular detection methods, characterized by the determination of the nucleic acid of the virus (HEV RNA) in the blood and stool.*

**Key words:** *hepatitis E, epidemiology, diagnostics*

#### **Úvod**

Vírusové hepatitídy zahŕňajú akútne a chronické ochorenia pečene spôsobené vírusmi s výrazným hepatotropizmom vyvolané vírusmi hepatítid A, B, C, D, E a G. Predstavujú jeden z najväznejších celosvetových problémov, ktorého rozsah spočíva nielen vo veľkom počte nových akútnych prípadov, ale aj v počte závažných chorôb pečene, ktoré súvisia so vznikom chronických infekcií po niektorých typoch vírusových hepatítid.

Vírusová hepatitída E je jednou z najčastejších príčin akútnej hepatitídy na svete (Kamar a kol., 2014). V súlade s prvými poznatkami bola považovaná za ochorenie vyskytujúce sa

len v niektorých rozvojových krajinách s nízkym hygienickým štandardom, zatiaľ čo v rozvinutých krajinách bol jej výskyt dokumentovaný vo väčšine prípadov ako importovaná nákaza u cestovateľov do endemických oblastí (Dalton a kol., 2014; Vine a Dalton, 2015; Mauss a kol., 2017). V posledných dekádach boli však v Európe, USA a v rozvinutých krajinách Ázie zaznamenané prípady vírusovej hepatitídy E aj u pacientov s negatívnou cestovateľskou anamnézou (Murali a kol., 2015; Krzowska-Firyach a kol., 2018).

Podľa epidemiologických údajov je celosvetovo diagnostikovaných 20 miliónov nových prípadov vírusovej hepatitídy E ročne, z toho

3,3 miliónov symptomatických ochorení (Taherkhani a Farshadpour, 2016; Forni a kol., 2018). Celosvetová mortalita predstavuje 56 600 úmrtí na vírusovú hepatitídu E ročne (WHO, 2017). Podľa údajov WHO približne 2 miliardy ľudí žijú v oblastiach s vysokým rizikom nákazy a ochorenie je považované za vážnu hrozbu pre globálne zdravie (Pérez-Gracia a kol., 2014; Murali a kol., 2015; Krzowska-Firyh a kol., 2018).

Na Slovensku boli v uplynulých rokoch oficiálne hlásené len ojedinelé prípady importovanej hepatitídy E. Prvé autochtónne ochorenia u ľudí boli zaznamenané v roku 2013 (ÚVZ SR, 2017) a v roku 2017 bola na Slovensku infekcia vírusom hepatitídy E (HEV) potvrdená u zvierat (Jacková a kol., 2017).

Vo všeobecnosti je však vírusová hepatitída E patriaca do skupiny novo sa objavujúcich ochorení v mnohých európskych krajinách poddiagnostikovaná, predovšetkým z dôvodu nedostatočnej informovanosti u odbornej verejnosti, napriek tomu bol však v poslednom období vo vyspelých krajinách, vrátane Európy a Slovenska, zaznamenaný stúpajúci trend jej výskytu.

### Epidemiológia hepatitídy E

Pôvodcom hepatitídy E je vírus hepatitídy E (HEV), malý (priemer 27 až 34 nm), jedno-reťazový RNA vírus s pozitívnou polaritou, s dĺžkou približne 7,2 kb (Tam a kol., 1991; Hoofnagle a kol., 2012).

HEV bol pôvodne známy ako neobalený vírus, ale nedávno bola identifikovaná aj jeho ďalšia forma. Infekčné vírusové častice sú uvoľňované komplexom ESCRT (Endosomal sorting complexes required for transport) ako kvázi obalené vírusy (eHEV) do séra, zatiaľ čo stolica a moč obsahujú iba neobalené infekčné vírusové častice (Himmelsbach a kol., 2018).

Vírus sa replikuje v cytoplazme buniek (Ahmad a kol., 2011) v hepatocytoch, tenkom čreve, v bunkách hrubého čreva a lymfatických uzlinách (Kamar a kol., 2014). Genóm obsahuje tri otvorené čítacie rámce (ORF1, ORF2 a ORF3). V HEV genotype 1 bol na

ORF1 objavený štvrtý ORF, konkrétne ORF4 (Capai a kol., 2019). Z týchto oblastí je ORF1 najväčší, obsahujúci niekoľko konzervatívnych domén, kódujúci neštruktúrne proteíny. ORF2 kóduje vírusový kapsidový proteín, zatiaľ čo ORF3 kóduje malý fosfoproteín s neistou funkciou (Guerra a kol., 2017).

Vírus hepatitídy E a HEV-príbuzné vírusy sú podľa aktuálnej taxonómie klasifikované v čeľadi Hepeviridae (ICTV 2019). Čeľaď je rozdelená na 2 rody – *Orthohepevirus* a *Piscihepevirus*.

Rod *Orthohepevirus* zahŕňa 4 druhy označené ako *Orthohepevirus A*, *Orthohepevirus B*, *Orthohepevirus C* a *Orthohepevirus D* (Smith a kol., 2014; Purdy a kol., 2017; Syed a kol., 2018).

V rámci druhu *Orthohepevirus A* bolo popísaných 7 genotypov (HEV-1 až HEV-7) a možný nový genotyp HEV-8 (Lee a kol., 2016; Spahr a kol., 2018). Genotypy HEV1 a HEV2 sa prenášajú hlavne fekálne-orálnou cestou prostredníctvom kontaminovanej vody a sú spojené s epidémiami a sporadickými prípadmi hepatitídy E v rozvojových krajinách. Vykazujú vysoký epidemický potenciál v Indii, severnej Afrike a Ázii a sú striktne obmedzené iba na ľudí (Khuroo a kol., 2016). Vo všeobecnosti infekcie spôsobené týmito genotypmi sú samoliečiteľné a nie sú spojené s chronickými ochoreniami (Kamar a kol., 2008). Genotypy HEV3, HEV4 a HEV7 sú primárne zoonotické, boli detegované u ľudí a rôznych druhov zvierat v Európe, Ázii a Amerike (Lee a kol., 2016; Spahr a kol., 2018).

Tieto genotypy sú spojené so sporadickými prípadmi hepatitídy E v rozvinutých krajinách (Meng, 2013). Chronické prípady hepatitídy E spôsobené genotypmi HEV3, HEV4 a HEV7 boli hlásené u jedincov s oslabeným imunitným systémom, ako sú príjemcovia transplantovaných orgánov a jedinci infikovaní HIV (Kamar a kol., 2008). HEV7 je široko rozšírený v jednohrbých ťavách (*Camelus dromedarius*) v krajinách Blízkeho východu (Rasche a kol., 2016). HEV7 sa zistil aj u imunokompromitovaných pacientov, ktorí pravi-



delne konzumovali ťavie mlieko a mäso, čo poukazuje na zoonotický potenciál tohto genotypu (Lee a kol., 2016). Genotypy HEV-5 a HEV-6 boli zistené u diviakov z Japonska, ale prenos na ľudí zatiaľ nebol preukázaný (Takahashi a kol., 2011). Predpokladaný dodatočný genotyp, HEV-8, bol zistený u bactriánskej ťavy (*Camelus bactrianus*) z čínskeho mesta Xinjiang, ale jeho zoonotický potenciál nebol doteraz skúmaný (Woo a kol., 2016).

Druh *Orthohepevirus B* zahŕňa vtáčie vírusy a je rozdelený na 4 subtypy (avian HEV-I až avian HEV-IV), ktoré boli popísané hlavne u sliepky domácej (Spahr a kol., 2018).

V rámci druhu *Orthohepevirus C* boli popísané 2 genotypy – genotyp HEV-C1, vyskytujúci sa prevažne u potkanov a genotyp HEV-C2 u mäsožravcov (fretky, líšky a i.).

Hostiteľom druhu *Orthohepevirus D* sú rôzne druhy netopierov.

K rodu *Piscihepevirus* patrí jediný druh *Piscihepevirus A*, ktorý bol identifikovaný u pstruhov a príbuzných rýb (Purdy a kol., 2017; Spahr a kol., 2018).

#### *Pramene nákazy a cesty prenosu*

Pramene nákazy pri vírusovej hepatitíde E závisia od jednotlivých genotypov, v súčasnosti ich je v humánnej populácii identifikovaných päť (HEV-1 až HEV-4 a HEV-7) s rôznou geografickou distribúciou a odlišnými epidemiologickými a klinickými charakteristikami, vrátane prameňov nákazy.

V prípade genotypov HEV-1 a HEV-2 sú prameňom nákazy striktne infikovaní ľudia. Dopašial neexistujú žiadne dôkazy o zvieratách ako prameňoch nákazy pre ľudí v prípade týchto genotypov. Experimentálna infekcia ošípaných s HEV1 alebo HEV2 bola neúspešná, čo naznačuje, že HEV1 a HEV2 nemôžu prekročiť druhovú bariéru (Meng a kol., 1998). K rozsiahlym epidémiám dochádza najmä v dôsledku náhodnej fekálnej kontaminácie pitnej vody.

Protilátky proti vírusu hepatitídy E boli zistené tiež u viacerých domácich a divo žijúcich zvierat, ale nie všetky genotypy majú zoonotický charakter. Zoonotický potenciál

bol zatiaľ potvrdený len v prípade genotypov HEV-3, HEV-4 a HEV-7. Prameňom nákazy v prípade genotypov HEV-3 a HEV-4 sú najčastejšie domáce ošípané, diviaky, králiky a jeleňe (Syed a kol., 2018; Spahr a kol., 2018).

Cesty prenosu vírusu hepatitídy E sú komplexné a zahŕňajú možnosti prenosu vírusu fekálno - orálnou cestou kontaminovanou vodou (genotypy HEV-1, HEV-2), konzumáciou surového alebo nedostatočne tepelne spracovaného mäsa a mäsových výrobkov z infikovaných zvierat (genotypy HEV-3, HEV-4, HEV-7), konzumáciou zeleniny a plodov kontaminovaných infikovanou vodou (genotypy HEV-1, HEV-2), priamym kontaktom z človeka na človeka (genotypy HEV-1, HEV-2), parenterálne infikovanými krvnými preparátmi, počas transplantácie orgánov, vertikálne počas gravidity z infikovanej matky na plod. Raritne bol zaznamenaný aj prenos vírusu hepatitídy E prostredníctvom materského mlieka. Vírus hepatitídy E sa môže prenášať aj kontaktom s infikovanými zvieratami, resp. kontaminovanými nástrojmi, preto zvýšené riziko HEV infekcie majú v rámci profesionálnej expozície chovatelia ošípaných, mäsiari, pracovníci na bitúnkoch, veterinári, poľovníci, lesní pracovníci, event. laboratórni pracovníci.

#### *Geografické rozšírenie a prevalencia*

Endemickými oblasťami ochorenia sú subsaharská Afrika, centrálna a južná Ázia a stredná Amerika, kde sa hepatitída E vyskytuje v epidémiách alebo sporadicky (Vine a Dalton, 2015). Príčinou epidémií sú väčšinou kontaminované vodné zdroje po záplavách alebo v utečeneckých táboroch (Pérez-Gracia a kol., 2014).

V Európe, USA a v rozvinutých krajinách Ázie sú pôvodcom autochtónnych ochorení genotypy 3 a 4 vírusu hepatitídy E, pričom séroprevalencia vykazuje významné geografické rozdiely. Pohybuje sa v rozmedzí od 0,6 % (Taliansko) do 52,5 % (Francúzsko), v závislosti od geografickej lokalizácie, typu kohorty štúdie a použitých diagnostických metód (Lapa a kol., 2015; Hartl a kol., 2016; Horn a kol., 2018).

Na Slovensku boli v uplynulých rokoch hlásené iba zriedkavé prípady importovanej hepatitídy E, prvé autochtónne ochorenia u ľudí boli zaznamenané v roku 2013 (ÚVZ SR, 2017), ale počet oficiálne hlásených prípadov hepatitídy E ostáva naďalej nízky. Podľa výročných správ ÚVZ SR bolo v roku 2019 hlásených 124 ochorení (chorobnosť 2,28/100 000), pričom väčšina z celkového počtu týchto prípadov zostala epidemiologicky neobjasnená (90 prípadov). Importované nákazy zo 7 krajín boli zaznamenané v 10 prípadoch. Dvaja pacienti v dôsledku ochorenia zomreli (ÚVZ SR, 2020). V roku 2020 došlo v porovnaní s predchádzajúcim rokom k poklesu oficiálne hlásených prípadov až o 55,6 %. Hlásených bolo iba 55 ochorení (chorobnosť 1,01/100 000), pričom aj v tomto roku ostala väčšina ochorení epidemiologicky neobjasnená (48 prípadov). Importovaná nákaza bola potvrdená v 1 prípade (ÚVZ SR, 2021).

### Možnosti laboratórnej diagnostiky hepatitídy E

Hepatitída E je častokrát nediagnostikovaná choroba, a to aj z toho dôvodu, že infekcia HEV je takmer klinicky nerozoznateľná od infekcie HAV a čiastočne aj kvôli použitiu sérologických testov s nízkou citlivosťou. Diagnostika môže byť vykonaná nepriamo detegovaním protilátok proti HEV v sére, alebo priamo detegovaním vírusového genómu v krvi alebo iných telesných tekutinách (Guerra a kol., 2017). Optimálnym riešením je kombinácia molekulárnych aj sérologických techník na potvrdenie infekcie a monitorovanie reakcie na liečbu u chronicky infikovaných pacientov (Al-Sadeq a kol., 2018).

V jednotlivých fázach priebehu vírusovej hepatitídy E sú možnosti diagnostiky ochorenia odlišné.

Inkubačná doba hepatitídy E je 15 až 60 dní. Približne 3 týždne po infekcii a krátko pred začiatkom prvých príznakov ochorenia je možné detegovať HEV RNA v krvi a v stolici metódou PCR. Virémia trvá 3 až 6 týždňov a vylučovanie vírusu stolicou 4 až 6 týždňov

(Dalton a kol., 2018). V prípade, že sa pacient dostaví na vyšetrenie v neskoršej symptomatickej fáze ochorenia, negatívny výsledok vyšetrenia HEV RNA nevyučuje recentnú infekciu (Kamar a kol., 2014). Taktiež bola popísaná aj prolongovaná virémia, zvlášť u detí po akútnej infekcii vírusom hepatitídy E a u imunosuprimovaných pacientov (Bajpai a Gupta, 2011; Marano a kol., 2015).

Sérologická diagnostika HEV infekcie je základnou diagnostickou metódou vykonávanou najčastejšie prostredníctvom enzýmových imunotestov. Hladina protilátok anti-HEV IgM stúpa počas akútnej fázy infekcie, pretrváva zvýšená približne 8 týždňov, následne prudko klesá a u väčšiny pacientov sa stáva nedetekovateľnou za 3 až 8 mesiacov. Protilátky anti-HEV IgG sa objavujú v sére krátko po vzostupe IgM protilátok a perzistujú 1 až 14 rokov alebo viac, celoživotne perzistujú len u časti pacientov po prekonanej hepatitíde E (Kamar a kol., 2014); (Husa, 2013). Detekcia protilátok IgM je indikátorom akútnej infekcie, prítomnosť protilátok IgG je znakom predchádzajúcej expozície vírusovej hepatitíde E (Pérez-Gracia a kol., 2015).

Na diagnostikovanie akútnej hepatitídy E je možné využiť aj stanovenie anti-HEV protilátok triedy IgA.

U imunosuprimovaných pacientov s chronickou hepatitídou E sú anti-HEV protilátky často nedetekovateľné a v takýchto prípadoch sa na diagnostiku HEV infekcie využívajú metódy molekulovej analýzy (Dalton a kol., 2018).

Na detekciu a analýzu molekúl RNA vírusu sa využíva metóda RT-PCR. Analýza HEV-RNA sekvencií sa využíva na stanovenie jednotlivých genotypov vírusu hepatitídy E (Dalton a kol., 2018).

V klinickej praxi sa odporúča stanovenie HEV RNA v nasledujúcich prípadoch:

- 1) skriningové vyšetrenie krvi;
- 2) pri suspekcií na chronickú HEV infekciu pri negatívnych výsledkoch sérologických vyšetrení;
- 3) pri extrahepatálnych prejavoch na potvrdenie HEV infekcie;

- 4) diagnostika HEV infekcie u imunosuprimovaných pacientov s negatívnymi sérologickými výsledkami;
- 5) monitoring odpovede organizmu na antivirotickú liečbu;
- 6) pred genotypizáciou a na epidemiologické účely (Kar a kol., 2020).

Laboratórna diagnostika HEV infekcie zahŕňa okrem sérologických a molekulových metód aj biochemické vyšetrenia hepatálnych testov. V čase nástupu klinických príznakov sú elevované hepatálne parametre – výrazne zvýšená aktivita alanínaminotransferázy a aspar-

tátaminotransferázy, event. aj mierne zvýšená aktivita gamaglutamyltransferázy a alkalickéj fosfatázy, zvýšený býva aj celkový a konjugovaný bilirubín. Elevácia hepatálnych enzýmov je však krátkotrvajúca, s návratom do normálnych hodnôt za 6 týždňov od nástupu klinických prejavov (Verghese a Robinson, 2014).

V rámci komplexnej diagnostiky a diferenciálnej diagnostiky vírusových hepatítid je u pacientov možnosť vykonať aj hematologické, imunologické vyšetrenia, vyšetrenia protrombínového času, koncentrácií hemokoagulačných faktorov V a VII, sérovej hladiny albumínu, amoniaku a ďalšie.

## Literatúra

1. Ahmad, I. et al. (2011). Molecular virology of hepatitis E virus. *Virus Res*, 161, 47-58.
2. Al-Sadeq, D.W. et al. (2018). Laboratory challenges in the diagnosis of hepatitis E virus. *J Med Microbiol*, 67, 4, 466-480.
3. Bajpai, M. et al. (2011). Transfusion - transmitted hepatitis E: is screening warranted? *Indian J Med Microbiol*, 29, 353-358.
4. Capai, L. et al. (2019). Meta-Analysis of Human IgG anti-HEV Seroprevalence in Industrialized Countries and a Review of Literature. *Viruses*, 11, 1. Dostupné na: doi:10.3390/V11010084
5. Dalton, H.R. et al. (2014). Hepatitis E Virus: Current Concepts and Future Perspectives. *Curr Infect Dis Rep*, 16, 399.
6. Dalton, H.R. et al. (2018). EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol*, 68, 1256-1271.
7. Guerra, J. et al. (2017). Hepatitis E: A Literature Review. *Journal of clinical and translational hepatology*, 5, 4, 376- 383.
8. Hartl, J. et al. (2016). Hepatitis E Seroprevalence in Europe: A Meta - Analysis. *Viruses*, 8, 211.
9. Himmelsbach, K. et al. (2018). Life cycle and morphogenesis of the hepatitis E virus. *Emerg Microb Infect*, 7, 1, 196. Dostupné na: doi:10.1038/s41426-018-0198-7
10. Hoofnagle J.H. et al. (2012). Hepatitis E. *New Engl J Med*, 367, 13, 1237-1244.
11. Horn, J. et al. (2018). Epidemiologic estimates of hepatitis E virus infection in European countries. *J Infect*, 77, 6, 544-552.
12. Jacková, A. et al. (2017). The incidence of hepatitis E virus in domestic pigs. *Folia Vet*, 61, 65-70.
13. Kamar, N. et al. (2008). Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ - transplant recipients. *N Engl J Med*, 358, 811-817.
14. Kamar, N. et al. (2014). Hepatitis E Virus Infection. *Clin Microbiol Rev*, 27, 116-138.
15. Kar, P. et al. (2020). A Review of the Diagnosis and Management of Hepatitis E. *Curr Treat Options Infect Dis*, 12, 310-320.
16. Khuroo, M.S. et al. (2016). Hepatitis E: an emerging global disease – from discovery towards control and cure. *J Viral Hepat*, 23, 2, 68-79.
17. Krzowska-Firyč, J.M. et al. (2018). Hepatitis E – A new era in understanding. *Ann Agric Environ Med*, 25, 2, 250-254.
18. Lapa, D. et al. (2015). Epidemiology of Hepatitis E Virus in European Countries. *Int J Mol Sci* 16, 25711-25743.
19. Lee, G.H. et al. (2016). Chronic infection with camelid 95 Hepatitis E virus in a liver transplant recipient who regularly con-



- sumes camel meat and milk. *Gastroenterol*, 150, 2, 355-357.
20. Marano, G. et al. (2015). Hepatitis E: an old infection with new implications. *Blood Transfus*, 13, 6-17.
  21. Mauss, S. et al. (2017). *Hepatology – A Clinical Textbook*, 8th Edition. Hamburg. Medizin Fokus Verlag 2017, 746 pages, ISBN 978-3-941727-22-9.
  22. Meng X.J. et al. (1998). Experimental infection of pigs with the newly identified swine hepatitis E virus (swine HEV), but not with human strains of HEV. *Arch Virol*, 143, 7, 1405–1415.
  23. Meng X.J. (2013). Zoonotic and Foodborne Transmission of Hepatitis E Virus. *Seminars in Liver Disease* 33, 1, 41–49. ISSN 0272-8087. Dostupné na: doi:10.1055/s-0033-1338113
  24. Murali, A.R. et al. (2015). Chronic hepatitis E: A brief review. *World J Hepatol*, 7, 19, 2194-2201.
  25. Pérez-Gracia, M.T. et al. (2014). Hepatitis E: An emerging disease. *Infect Genet Evol*, 22, 40-59.
  26. Purdy, M.A. et al. (2017). ICTV Virus Taxonomy Profile: Hepeviridae. *J Gen Virol*, 98, 2645-2646.
  27. Rasche, A. et al. (2016). Hepatitis E virus infection in dromedaries, North and East Africa, United Arab Emirates, and Pakistan, 1983-2015. *Emerg Infect Dis*, 22, 7, 1249-1252.
  28. Smith, D.B. et al. (2014). Consensus proposals for classification of the family Hepeviridae. *J Gen Virol*, 95, 2223-2232.
  29. Spahr, C. et al. (2018). Hepatitis E virus and related viruses in wild, domestic and zoo animals: A review. *Zoonoses Public Health*, 65, 11-29.
  30. Syed, S.F. et al. (2018). Past, present and future of hepatitis E virus infection: Zoonotic perspectives. *Microb Pathog*, 119, 103-108.
  31. Takahashi, M. et al. (2011). Analysis of the full - length genome of a Hepatitis E Virus isolate obtained from a wild boar in Japan that is classifiable into a Novel Genotype. *J Gen Virol*, 92, 4, 902-908.
  32. Tam A.W. et al. (1991). Hepatitis E virus (HEV): Molecular cloning and sequencing of the full-length viral genome. *Virology* 185, 1, 120–131.
  33. Úrad verejného zdravotníctva Slovenskej republiky (2017). Výročná správa o činnosti úradov verejného zdravotníctva v SR podľa jednotlivých odborov verejného zdravotníctva za rok 2016. Dostupné na: [http://www.uvzsr.sk/docs/vs/vyrocnasprava\\_SR\\_2016.pdf](http://www.uvzsr.sk/docs/vs/vyrocnasprava_SR_2016.pdf).
  34. Úrad verejného zdravotníctva Slovenskej republiky (2020). Výročná správa o činnosti úradov verejného zdravotníctva v SR podľa jednotlivých odborov verejného zdravotníctva za rok 2019. Dostupné na: [https://www.uvzsr.sk/docs/vs/vyrocnasprava\\_SR\\_2019.pdf](https://www.uvzsr.sk/docs/vs/vyrocnasprava_SR_2019.pdf).
  35. Úrad verejného zdravotníctva Slovenskej republiky (2021). Výročná správa o činnosti úradov verejného zdravotníctva v SR podľa jednotlivých odborov verejného zdravotníctva za rok 2020. Dostupné na: [https://www.uvzsr.sk/docs/vs/vyrocnasprava\\_SR\\_2020.pdf](https://www.uvzsr.sk/docs/vs/vyrocnasprava_SR_2020.pdf).
  36. Verghese, V.P. et al. (2014). A systematic review of hepatitis E virus infection in children. *Clin Infect Dis*, 59, 689-697.
  37. Vine, L.J. et al. (2015). Hepatitis E, A and other hepatotropic viruses. *Medicine*, 43, 594-598.
  38. WHO (2017). Hepatitis E: Fact Sheet. 2017. Dostupné na: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs280/en/>.
  39. Woo, P.C. et al. (2016). New hepatitis E virus genotype in Bactrian Camels, Xinjiang, China, 2013. *Emerg Infect Dis*, 22, 12, 2219-2221.

## 50. MÁJOVÉ HEPATOLOGICKÉ DNI, 2023 Miesto konania: Donovaly

### HEPATOCELULÁRNY KARCINÓM NA PODKLADE ALKOHOLOVEJ CHOROBY PEČENE – ÚVOD DO PROBLEMATIKY A ANALÝZA SLOVENSKEJ KOHORTY

**Dominik Šafčák (1), Sylvia Dražilová (2), Jakub Gazda (2), Igor Andrašina (1), Svetlana Adamcová-Selčanová (3), Radovan Barila (1), Michal Mego (6), Marek Rác (4), Ľubomír Skladaný (3), Miroslav Žigrai (5), Martin Janičko (2), Peter Jarčuška (2)**

*(1) Klinika rádioterapie a onkológie, Východoslovenský onkologický ústav, a.s., Košice, (2) II. Interná klinika UNLP a LF UPJŠ, Košice, (3) HEGITO, II. Interná klinika SZU, Banská Bystrica, (4) Interné oddelenie FN Nitra, (5) I. interná klinika SZU, UN Bratislava, (6) Onkologická klinika LFUK a NOÚ Bratislava*

Hepatoceleulárny karcinóm predstavuje 6. najčastejšie diagnostikované onkologické ochorenie a 3. najčastejšiu príčinu úmrtia na nádorové ochorenie. Jednou z najčastejších príčin vedúcich k vzniku tohto ochorenia je alkoholová choroba pečene. Cieľom tejto štúdie bola retrospektívna analýza pacientov s hepatocelulárnym karcinómom, diagnostikovaným v rokoch 2010-2016 na Slovensku.

Retrospektívna kohortná analýza pacientov s hepatocelulárnym karcinómom diagnostikovaných a liečených v ôsmich slovenských centrách v rokoch 2010-2016.

Z celkového počtu 483 subjektov, bola etiológia známa u 429 pacientov, z ktorých 48,3% (n=207) malo hepatocelulárny karcinóm na podklade alkoholovej choroby pečene. Pacienti v tejto podskupine, v porovnaní so subjektami inej etiológie, boli častejšie muži, mali častejšie cirhózu, boli diagnostikovaní v pokročilejšom štádiu ochorenia a mali horší výkonnostný stav. Napriek týmto charakteristikám nebol rozdiel v priemernom prežívaní bez progresie ( 4,9 vs. 5,7 mes., p=0,528 ) ani celkovom prežívaní (8,1 mes. vs. 8,5 mes., p=0,315) v porovnaní s HCC inej etiológie. U pacientov s HCC na podklade alkoholovej choroby pečene v štádiu BCLC 0-A bola menej často použitá potenciálne kuratívna terapia (62,2% vs. 87,5%, p=0,017). Z analyzovaných prognostických faktorov boli NLR > 4, PLR >150 a SII ≥330 spájané so signifikantne horším celkovým prežívaním v tejto podskupine pacientov (p<0,0001). Alkoholová choroba pečene je najčastejšou etiológiou vedúcou k vzniku hepatocelulárneho karcinómu na Slovensku. Pacienti tejto podskupiny nedosahujú horšie výsledky v prežívaní bez progresie ani celkovom prežívaní, v porovnaní s pacientmi s HCC inej etiológie. Zápalové indexy NLR, PLR, aj SII sú efektívne prognostické faktory vzhľadom na hodnotenie celkového prežívania pacientov.

### NLR AKO PREDIKTOR MORTALITY U PACIENTOV S AKÚTNOU DEKOMPENZÁCIOU CIRHÓZY PEČENE

**Žilincánová D (1), Adamcová – Selčanová S (1), Skladaný L (1), Jarčuška P (2)**

*(1) II. Interná klinika SZU, FNŠP F. D. Roosevelta Banská Bystrica, (2) II. Interná klinika SZU, FNŠP F. D. Roosevelta Banská Bystrica, II. interná klinika UPJŠ LF a UNLP, Košice*

Neutrofilovo-lymfocytárny pomer (NLR) sa považuje za ukazovateľ systémovej zápalovej reakcie u kriticky chorých pacientov a používa sa na posúdenie rizika závažného priebehu ochorenia (Záhorec et al.). U pacientov s hepatitídou B a C, alkoholovou hepatitídou, cirhózou a ACLF sa

NLR ukázal byť prediktorom prežitia pri bakteriálnych infekciách (Chen, 2018). Platí to najmä u pacientov s akútnou dekompenzáciou (AD), kde systémová zápalová reakcia zohráva kľúčovú úlohu pri jej vývoji, personalizovanej liečbe a výsledku prežívania. Keďže sa usilujeme o identifikáciu ľahko dostupných zápalových markerov pre stratifikáciu AD/ACLF, NLR sa stáva zaujímavým nástrojom na ďalšie medicínske skúmanie.

Cieľom našej štúdie bolo zistiť, či sa NLR líši medzi vírusovou, alkoholovou a inými etiologiami AD. Druhým cieľom bolo zistiť prognostický potenciál NLR vzhľadom na krátkodobé a dlhodobé prežívanie. V našom registri RH7 cirhóz sme hľadali pacientov s akútnym zhoršením (AD) podľa kritérií EF-CLIF, rozdelili sme ich do troch etiologických skupín pre porovnanie vybraných premenných, NLR a úmrtnosti počas 28 dní, 90 dní a jedného roka. V RH7 s 1109 zaregistrovanými pacientmi (k 18. máju 2020) sme identifikovali 283 pacientov s AD, z ktorých 207 (73,1 %) malo alkoholové ochorenie pečene, 22 (7,8 %) vírusovú hepatitídu a 54 (19,1 %) inú etiologiu cirhózy. Priemerný vek kohorty bol 51,3 rokov, ženy tvorili 41 % (116 pacientov). Všetci pacienti mali NLR zmeraný pri prijatí (NLR-0), pričom u 186 pacientov bol NLR tiež meraný v siedmy deň hospitalizácie (NLR-7). Zvýšené hodnoty NLR-0 boli pozorované u 219 pacientov (77,4 %) a zvýšené hodnoty NLR-7 boli pozorované u 138 pacientov (74,2 %). Zvýšené hodnoty NLR-0 v alkoholových, vírusových a iných etiológiách boli u 80,2 %, 50 % a 77,8 % pacientov ( $p < 0,01$ ). Celková úmrtnosť pacientov v celej skupine AD bola 166 (58,7 %). NLR-0 a NLR-7 boli významne nižšie u prežívajúcich pacientov vo všetkých troch etiologických skupinách v porovnaní s pacientmi, ktorí neprežili. Celková úmrtnosť počas hospitalizácie a následného sledovania bola vyššia v skupine s vyššími hodnotami NLR-0: 15 598 vs. 6 822 ( $p < 0,01$ ) a NLR-7: 10 515 vs. 5 148 ( $p < 0,01$ ). Úmrtnosť po 30 dňoch a 90 dňoch bola tiež vyššia v skupine s vyššími hodnotami NLR-0: 15 598 vs. 6 822 ( $p < 0,01$ ), 13 347 vs. 6 055 ( $p < 0,01$ ) a NLR-7: 13 784 vs. 6 283 ( $p < 0,01$ ), 12 251 vs. 5 393 ( $p < 0,01$ ). Pri porovnaní hodnôt NLR-0 a NLR-7 medzi rôznymi etiologiami cirhózy sme nezistili významné rozdiely. Hodnoty NLR sa v žiadnej z etiológií významne nezmenili od prijatia do 7. dňa hospitalizácie. Naša štúdia poskytuje dôkazy o zvýšenej úmrtnosti u pacientov s AD s vyššou hodnotou NLR. Dynamika počas prvého týždňa nepridáva k prognostickej sile NLR. Nezistili sme žiadne rozdiely v hodnotách NLR s ohľadom na etiologiu základného ochorenia. Na základe hodnôt NLR sa dá predpovedať úmrtnosť pacientov s AD.

## SPOMIENKA A ODKAZY PROF. T. R. NIEDERLANDA

**Jozef Holomáň**

*PLK SZU, Bratislava*

Prehľadný referát o osobnosti prof. Niederlanda. Historické zdroje a osobné skúsenosti a spomienky. Akademik prof. Niederland, široko rozhladený internista s citom a víziami perspektív rozvoja medicíny vo svete i u nás, patrí nepochybne medzi najvýznamnejšie osobnosti česko-slovenskej medicíny. Zo širokého spektra jeho odkazov a počinov vyberám jednu, pre hepatológov najaktuálnejšiu - vytvorenie základov pre rozvoj a vznik hepatológie na Slovensku. Popri 50-ke konania MHD si pripomíname i viaceré významné jubileá vo vzťahu k vzniku a rozvoju hepatológie na Slovensku. 25 rokov uplynulo od času, kedy sa skupine nadšencov (J. Holomáň, J. Glasa, V. Kupčová) - pokračovateľom „Niederlandovej školy“ podarilo vďaka dokladovaným argumentom o incidencii, prevalencii a závažnosti chorôb pečene presadiť oficiálne prijatie špecializačného odboru hepatológia do systému špecializačných odborov na Slovensku. Prvá koncepcia odboru hepatológia bola zverejnená vo Vestníku MZSR 1998, č.6-7, s.56-57.



Vznikla funkcia Hlavného odborníka MZSR odboru hepatológia (prof. J. Holomáň, neskôr prof. Hrušovský, prof. Jarčuška). V r. 1999 sme spolu s doc. M. Pavlovičom ustanovili Subkatedru hepatológie SZU - vedúci prof. Hrušovský, neskôr doc. M. Žigrai pri I. internej klinike SZU. Hepatológia bola zaradená do systému vzdelávania Nariadením vlády 157/2002. Nemalé úsilie stálo „vybojovanie“ kódu špecializácie č.216, čím sa uvoľnilo preskripčné oprávnenie pre hepatológa. Historicky nepochybne zohrala v tomto procese významnú úlohu Slovenská hepatologická spoločnosť, ktorá t.r. oslavuje 33 rokov svojej existencie a 55 rokov v rámci spoločnej existencie v rámci federálneho usporiadania ČSFR. Ostatné desaťročia od oficiálneho vzniku odboru priniesli významné pokroky pri budovaní koncepcie, profilovali sa desiatky odborníkov-hepatológov, dotvára sa široká, dostupná sieť zdravotnej starostlivosti, zavádzajú sa inovatívne postupy, pozorne sa počúva a rozvíja spolupráca s patientskými organizáciami...

Nepochybne stoja pred nami veľké výzvy na dobudovanie celého systému i naplňovanie odkazov prof. Niederlanda. Jedným z koncepčných vodítok by mohlo byť dotvorenie a inovovanie cieľov Národného programu prevencie a manažmentu chorôb pečene, opakovane publikovaných v r. 2014, 2015 - viď Monitor medicíny SLS 2015, 3-4, Trendy v hepatológii 2014, 3,4-10. Zhrniem len podstatné body a ciele:

a) dobudovanie zdravotníckej siete, zlepšenie dostupnosti, kvality starostlivosti o pacienta s chorobami pečene, b) prevencia, aktívny skrining, registre chorôb, transplantačný program..., c) obnovenie tvorby a implementácie Štandardných dg/th postupov v hepatológii, d) výchova mladých hepatológov a zlepšenie podmienok ich existencie, e) úzka spolupráca s patientskými organizáciami.

Na záver krátke zamyslenie: „Robil som to, či robíme to pre seba?...to nedáva zmysel. Tí, na ktorých myslíme, to robili kvôli nám. Viac než spomínať je treba sa poučiť, osvojiť si odkazy našich učiteľov a rozvíjať to pozitívne v prospech medicíny, spoločnosti a predovšetkým našich pacientov.

Dovoľte ešte poďakovať všetkým nadšencom hepatológie za ich nedoceniteľnú prácu a snahy pri budovaní odboru ak i poslať „tam hore“ pozdrav i odkazy pánu profesorovi, že jeho vízie sa postupne naplňujú a nezabúdame.

## DE NOVO TUKOVÁ CHOROBA PEČENE PO TRANSPLANTÁCII PEČENE A FIBRÓZA PEČENE DIAGNOSTIKOVANÁ MAGNETICKOU REZONANCIU POČAS DVOCH ROKOV

Svetlana Adamcová Selčanová (1), Ľubomír Skladaný (1), Beata Škvarková (1), Lukáš Lafférs (2), Tomáš Koller (3)

(1) HEGITO (Division of Hepatology, Gastroenterology and Liver Transplantation), FD Roosevelt Hospital, Banská Bystrica, Slovakia, (2) Department of Mathematics, Faculty of Natural Sciences, Matej Bel University, Banská Bystrica, Slovakia

(3) 5th Department of Internal Medicine, Comenius University Faculty of Medicine, University Hospital Bratislava Ruzinov, Bratislava, Slovakia

Nealkoholová tuková choroba pečene (NAFLD) je najrýchlejšie rastúcou príčinou ochorenia pečene. Pri vzniku po transplantácii pečene (LT) pre iné indikácie nesie názov de novo NAFLD. Cieľ: Stanoviť incidenciu de novo NAFLD a jej asociáciu s BMI a fibrózou po LT v jednom transplantačnom centre. Medzi januárom 2015 a decembrom 2020 sme realizovali prospektívnu observačnú štúdiu u po sebe nasledujúcich pacientov po LT pre iné indikácie ako NAFLD. Sledovali sme demografické ukazovatele, etiológiu cirrhózy pečene, MELD skóre a Child Pugh skóre. Šesť, 12 a 24 mesiacov po LT sme hodnotili BMI, MR spektroskopiu

(MRS,  $\geq 5\%$  = NAFLD]) a MR elastografiu (MRE,  $\geq 2,88$  kPa = signifikantná fibróza,  $\geq 3,54$  kPa = pokročilá fibróza]). V sledovanom intervale sme do štúdie zaradili 164 pacientov po LT. Na základe vopred definovaných kritérií sme vylúčili 37 pacientov, do finálnej analýzy sme zaradili 104 pacientov s mediánom 53 rokov, 38 % žien, s mediánom MELD 15 bodov a BMI 25,4. Medián BMI – 6, 12 a 24 mes. po LT bol 25,5 vs. 27,3 ( $p = 0,032$ ) a 26 vs. 27,8 ( $p = 0,062$ ). MRS % – 6, 12 a 24 mes. po LT boli 4,5 oproti 5,1 ( $p = 0,2$ ) a 4,4 oproti 7 ( $p = 0,012$ ). Šesť, 12 a 24 mesiacov po LT sme signifikantnú fibrózu zistili u 27 %, 35 % a 46 % ( $p = 0,09$ ) a pokročilú fibrózu u 4,7 %, 1,2 % a 15 % pacientov ( $p = 0,003$ ). Počas dvoch rokov po LT pre iné indikácie ako NAFLD sme zaznamenali stúpajúci trend BMI, stúpajúci výskyt de novo NAFLD, signifikantnej a pokročilej fibrózy.

## MIKROBIÓM PRI ŤAŽKEJ ALKOHOLOVEJ HEPATITÍDE

**Katarína Šoltýs, Olejníková Petra, Messingerová Lucia, Lichvár Michal, Skladaný Ľubomír**  
*Katedra mikrobiológie a virológie, Prírodovedecká fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave, Fakulta chemickej a potravinárskej technológie STU, Bratislava; II.Interná klinika SZU, HEGITO, FNŠP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica*

Gastrointestinálna mikrobiota predstavuje súbor mikroorganizmov osídľujúcich tráviaci trakt. Baktérie tvoria viac ako 90% z nich, no sídlia v nich aj archea, plesne, vírusy, či dokonca parazity. Bakteriálne zloženie závisí od okolitých podmienok, vrátane prístupu kyslíka, pH a dostupnosti živín. Keďže baktérie poskytujú hostiteľovi mnohé benefičné účinky, funkčné poškodenie črevnej mikroflóry môže byť spojené aj s mnohými vážnymi ochoreniami, vrátane alkoholových ochorení pečene, medzi ktoré patrí aj ťažká alkoholová hepatitída. Konzumácia alkoholu spôsobuje zmeny pH v žalúdku, čo je spojené s premnožením baktérií v čreve a bakteriálnou dysbiózou. Zhoršenie priepustnosti čreva vedie k zvýšenej translokácii baktérií a bakteriálnych produktov, čo vedie k zápalu pečene a fibróze. Cieľom práce bolo zistiť zloženie črevnej mikroflóry u pacientov s ťažkou alkoholovou hepatitídou a jej súvislosť s prežívaním pacienta po fekálnej mikrobiálnej transplantácii. Analyzovali sme črevný mikrobióm 40 pacientov s ťažkou alkoholovou hepatitídou a 20 zdravých jedincov. Izolovaná nukleová kyselina bola použitá pre amplifikáciu 16S rRNA génu baktérií. Vzorky boli označené unikátnou kombináciou indexov a sekvenované na platforme Illumina. Bioinformatickú a bioštatistickú analýzu dát sme vykonali s pomocou dostupných nástrojov. U pacientov s ťažkou alkoholickou hepatitídou sme identifikovali signifikantne významný nárast relatívnej početnosti bakteriálneho kmeňa Firmicutes a pokles početnosti bakteriálnych kmeňov Bacteroidota a Proteobacteria. Jednalo sa hlavne o kľúčové bakteriálne čeľade Ruminococcaceae a Bacteroidaceae, ako aj oportúnne patogénne Enterococcaceae. U pacientov užívajúcich antibiotiká došlo k nárastu početnosti rodu Enterococcus v porovnaní so skupinou pacientov bez antibiotík so zvýšenou početnosťou Actinomyces, Escherichia-Shigella a Streptococcus. U preživších pacientov sme identifikovali zvýšenú početnosť butyrát-produkujúcich baktérií napr. Faecalibacterium. Fekálna mikrobiálna transplantácia nebola asociovaná so systémovou zmenou zloženia črevného mikrobiómu.

Identifikovali sme zloženie črevného mikrobiómu pacientov s ťažkou alkoholickou hepatitídou a rozdiely v kľúčových bakteriálnych taxónoch v porovnaní so zdravým črevným mikrobiómom. Stanovili sme rozdiely vo výskyte oportúnnych patogénov u pacientov s a bez užívania antibiotík. Fekálna mikrobiálna transplantácia nebola asociovaná so systémovou zmenou črevného mikrobiómu.

## AIH V.S. IGG4-AIH: OTÁZNIKY OSTÁVAJÚ...

Tomáš Martin, Koky T., Dražilová S., Janičko M., Bohuš P., Pataky Š., Jarčuška P.

II. Interná klinika LF UPJŠ a UNLP

Úvod: Autoimunitná hepatitída je imunitne podmienený zápal pečene charakterizovaný zvýšením aminotransferáz, IgG, prítomnosťou autoprotílátok a typickým histologickým nálezom. Klinická prezentácia AIH je heterogénna a varíruje od asymptomatického priebehu k akútnemu zlyhaniu pečene alebo cirhóze pečene s jej komplikáciami. IgG4-AIH je zriedkavé ochorenie, ktoré v súčasnosti nemá jasne postavené diagnostické kritériá ani terapeutický postup a nie je ani jasne zodpovedaný jeho vzťah k IgG4- asociovanej chorobe.

Kazuistika: Prezentujeme prípad 27-ročného pacienta prijatého na naše pracovisko pre hepatálne zlyhávanie. Vstupne sme laboratórne evidovali výraznú eleváciu aminotransferáz, hyperbilirubiméniu a hypokoagulačný stav. Indíciu na akútny priebeh vylúčilo ultrazvukové vyšetrenie brucha a následné elastografické vyšetrenie, kde bola potvrdená cirhóza pečene. Po vylúčení vírusovej hepatitídy, ALD, DILI a iných ochorení a obdržaní vysokých hodnôt IgG vrátane IgG4 a hraničných hodnôt ANA sme stav hodnotili ako ACLF: hyperakútna exacerbácia nediodagnostikovanej AIH v.s. IgG4-AIH.

Meranie HvPG potvrdilo signifikantnú portálnu hypertenziu. Histologické vyšetrenie vzorky tkaniva pečene odobratého pri transjugulárnej biopsii ukázalo interface hepatitídu so šírením do lobulov, tvorbu hepatických roziet a prítomnosť IgG4 - pozitívnych hepatocytov. Pulzná liečba kortikoidmi s postupnou detrakciou na perorálnu formu viedla k zásadnému zlepšeniu laboratórneho nálezu aj klinického stavu pacienta.

Záver: Prípady pacientov s IgG4-AIH sú raritné a málo publikované. Každý nový identifikovaný prípad prispeje k formovaniu jasných diagnostických kritérií a terapeutických protokolov. V diferenciálnej diagnostike s AIH je okrem zvýšenej hodnoty IgG4 protílátok dôležitý histologický nález, kde u pacientov s IgG4-AIH je typická interface hepatitída, fibróza, hepatické rozety a IgG4 – plazmocyty. Obe skupiny pacientov profitujú z imunosupresívnej liečby.

## VÝŽIVA A OCHORENIA PEČENE - SARKOPÉNIA, SARKOPENICKÁ OBEZITA

Peter Posypanka, Martin Dreisig, Nikola Džadová, Maria Baranová, David Žemlička, Štefan Hrušovský

Hepatobiliárne centrum, NsP Štefana Kukuru, Michalovce

Ochorenia pečene sú sprevádzané znížením funkčnosti vo viacerých orgánových systémoch. Patrí k nim aj úbytok svalovej hmoty a sily. Tým je človek výrazne limitovaný vo svojich každodenných aktivitách. Svalová nedostatočnosť býva často skrytá, aj keď jej dôsledky sú závažné. Nadbytok tuku však nevylučuje nedostatok svalstva. Skúmame výskyt nedostatočnosti svalovej hmoty, funkcie a jej dopady v našom súbore pacientov. K stanoveniu sarkopénie sme použili viaceré testy bežných činností, postoj, sed-stoj, meranie sily stisku, meranie vybraných svalových skupín - m. vastus lateralis. Výsledky boli zhodnotené v štandardizovaných skórovacích systémoch ako SPPB (Short physical performance battery), LFI (Liver frailty index). Uvádzame kazuistiky pacientov. Zistili sme vysokú prevalenciu sarkopénie v našom súbore cirhóz a obmedzenia každodenných aktivít z toho vyplývajúce. Stupeň závažnosti koreluje s obmedzením každodenných aktivít. Nedostatočnosť svalstva má vysokú prevalenciu pri cirhózach pečene. Vyšetrenie sarkopénie je nenáročné a široko dostupné v každej hepatologickej



ambulancii. Jej rozpoznanie je prvým krokom k liečbe, kde hlavným pilierom je najmä aktívny životný štýl, výživa a správne cvičenie.

## SOCIÁLNE DETERMINANTY ALD A NAFLD

**Nikola Džadová, Štefan Hrušovský, Peter Posypanka, Martin Dreisig**

*Hepatobiliárne centrum, Nemocnica s poliklinikou Štefana Kukuru, Michalovce*

Vzťah medzi nižším sociálno-ekonomickým statusom (SES) a vyšším výskytom zdravotných problémov, choroby a smrti je známy. Existuje zrejmy vzťah medzi SES (sobášny stav, vzdelanie, práca) a alkoholovou chorobou pečene (ALD) a jej komplikáciami. SES vplýva aj na výskyt nealkoholovej tukovej choroby pečene (NAFLD) a metabolického syndrómu. V štúdiu sa usilujeme definovať vzťahy SES, parametrov nutričie a cirhózy pečene rozličnej etiológie.

Unicentrická retrospektívna štúdia. Od mája 2018 do novembra 2022 sme v Hepatobiliárnom centre NsP Michalovce diagnostikovali cirhózu pečene rôznej genézy u 219 pacientov. Pacientov sme rozdelili podľa etiológie na 4 skupiny: 1. ALD, 2. NAFLD, 3. ALD + NAFLD, 4. iné kombinované príčiny. V týchto skupinách sme porovnali stav nutričie pomocou hodnoty sérového albumínu a BMI (u pacientov bez ascitu). Ďalej sme porovnali SES so zreteľom na rodinný stav (usporiadaná rodina, nekompletná rodina, osamelosť), stav zamestnanosti a finančný príjem.

V našom registri cirhózy pečene bolo 36 % žien a 64 % mužov vo veku od 27 do 86 rokov. Najvyšší výskyt bol vo veku od 60 do 70 rokov. Najčastejšou príčinou cirhózy pečene bola alkoholová choroba pečene 54 %, NAFLD 9 %, ALD + NAFLD 11%, inej kombinovanej etiológie 26 %. Hodnota sérového albumínu a BMI nepriamo úmerne korelovala so skóre Child-Pugh. Pacienti v nekompletných rodinách (sám, bezdetný, rozvedený, strata partnera) majú horší stav výživy ako pacienti žijúci v usporiadaných rodinách (manželia, deti). U všetkých pacientov s cirhózou pečene, nezávisle od stavu výživy, dominoval nízky sociálny status, resp. nižšie finančne ohodnotená práca (traktorista, asfaltár, pilčík, lesník, poľnohospodár, družstvo, kamionista, nezamestnaný). Pacienti s vyšším sociálnym statusom mali vyšší BMI (administratívna práca, učiteľka, revízný technik, tlmočník, vojak, podnikateľ, riaditeľ).

V celom súbore pacientov s cirhózou pečene bolo 51 % pacientov v produktívnom veku. Z toho bolo 20 % pacientov nezamestnaných, viac ako 4,5 % pacientov bolo práceneschopných a 22 % pacientov bolo na invalidnom dôchodku. Všetci nezamestnaní boli pacienti s alkoholovou cirhózou pečene. Všetci práceneschopní boli pacienti s alkoholovou cirhózou pečene alebo s cirhózou pečene kombinovanej genézy s účasťou alkoholu. U viac ako 80 % pacientov na invalidnom dôchodku bola diagnostikovaná alkoholová cirhóza pečene alebo cirhóza pečene kombinovanej genézy s účasťou alkoholu, pričom 2/3 pacientov boli invalidizovaní v minulosti z inej príčiny ako je choroba pečene (choroby pohybového aparátu, operácie chrbtice, úrazy). Najčastejšou príčinou vyradenia a neuplatnenia sa v spoločnosti u ľudí v produktívnom veku bola alkoholová cirhóza pečene. Na starobnom dôchodku bolo 49 % pacientov s cirhózou pečene, pričom 60 % pacientov s cirhózou pečene v dôchodkovom veku má alkoholovú cirhózu pečene alebo cirhózu pečene kombinovanej genézy s účasťou alkoholu. Len 12 % pacientov má cirhózu pečene na podklade NAFLD. Pravidelný denný konzum alkoholu alebo rizikové pitie udávalo 65,6 % pacientov s alkoholovou cirhózou pečene alebo s cirhózou pečene kombinovanej genézy s účasťou alkoholu. Pacienti s cirhózou kombinovanej genézy NAFLD + ALD mali nižšiu dennú dávku alkoholu potrebnú na rozvoj cirhózy pečene.

Málo finančne ohodnotená práca, nezamestnanosť, práceneschopnosť a invalidný dôchodok predstavujú riziko alkoholovej cirhózy pečene. Zlá fyzická kondícia pri cirhóze pečene a nad-

merné užívanie alkoholu vyraduje pacientov zo spoločnosti, zhoršuje ich šance na opätovné zaradenie a možnosť zvýšiť svoj sociálny status. Považujeme za potrebné zvyšovať informovanosť, prevenciu chorôb pečene, rozvíjať sociálnu pomoc, pomoc prostredníctvom centier v ambulancijnej sfére, zostavovať legislatívne opatrenia na zamedzenie šírenia alkoholizmu.

## AKTIVITY EURÓPSKEJ ASOCIÁCIE PACIENTOV S OCHORENIAMI PEČENE (ELPA) – MOŽNOSTI A INŠPIRÁCIE PRE NAŠE PODMIENKY

**Helena Glasová (1,2,3,4,6) Ester Ďuráková (4,6), Ivana Šabová (5,6), Jozef Glasa (1,2,3)**

*(1) Katedra klinickej farmakológie, Lekárska fakulta, Slovenská zdravotnícka univerzita (SZU) v Bratislave, (2) Klinika klinickej farmakológie SZU a Hepatologická ambulancia, (3) Gastroenterologické a hepatologické centrum, FNŠP Nové Zámky (4) Hep Help Klub, (5) Šanca pre pečeň, (6) European Liver Patients Association (ELPA)*

Ide o informáciu o odborných aktivitách Európskej asociácie pacientov s ochoreniami pečene (ELPA) a činnosti jej vedeckej komisie, ktorej je autorka aktívnou členkou, s dôrazom na perspektívy a možnosti pre podporu aktivít slovenských patientskych organizácií a slovenských hepatológov/Slovenskej hepatologickej spoločnosti.

V príspevku sa uvádza prehľad viacerých národných a medzinárodných projektov a aktivít ELPA a jej členských organizácií, informácie o rozširujúcej sa štruktúre jednotlivých pracovných skupín, aktivít, iniciatív a programov, o účasti vo významných projektoch EÚ so zázemím Európskej asociácie pre štúdium pečene (EASL), ako aj o spolupráci s ďalšími významnými subjektmi, akými sú napríklad Európska lieková agentúra (EMA), Svetová zdravotnícka organizácia (WHO), Európsky parlament, atď. Hlavné okruhy priorít ELPA a jej vedeckej komisie sa v poslednom období významne rozšírili a diverzifikovali, pričom sú tematicky štruktúrované s ohľadom na priority európskej, resp. svetovej hepatológie – eliminácia vírusových hepatitíd, alkoholová a nealkoholová tuková choroba pečene/steatohepatitída, zriedkavé ochorenia pečene, rakovina pečene a liekové poškodenie pečene.

Pokračujú a rozširujú sa edukačné aktivity ELPA, zvlášť tie, ktoré sa uskutočňujú v napojení na EÚ projekt vzdelávania pacientov (EUPATI), ktorého sa aktívne zúčastňujú aj zástupcovia slovenských pacientov. V máji 2023 medzinárodný kurz ELPA hostuje na Slovensku, na pôde Slovenskej zdravotníckej univerzity, pod záštitou Katedry klinickej farmakológie. Venuje sa vzdelávaniu patientskych zástupcov členských organizácií ELPA so zameraním na základy klinickej farmakológie a metodológiu klinických skúšaní liečiv, osobitne pre oblasť výskumu liečby nealkoholovej tukovej choroby pečene/nealkoholovej steatohepatitídy.

Napojenie a aktívna spolupráca slovenských organizácií pacientov s ochoreniami pečene (HepHelpKlub, Šanca pre pečeň), ktoré sú riadnymi členmi ELPA, na uvedené odborné a edukačné aktivity sa javí ako vysoko prínosná. Predstavuje vhodnú inšpiráciu pre zlepšenie podmienok a iniciovanie rozličných programov pre pacientov s ochoreniami pečene a ich rodiny v našich podmienkach. Majú napomôcť znižovaniu ich sociálnej stigmatizácie. Zároveň prostredníctvom zlepšenia informovanosti a vhodných osvetových aktivít prispievajú k zlepšovaniu „hepatálneho zdravia“ obyvateľov Slovenskej republiky.

**DILEMY MANAŽMENTU ACERULOPLAZMINÉMIE V KONTEXTE HEMOCHROMATÓZY****Helena Glasová (1,2,3) Andrea Zafková (4), Lucia Majbová (5), Monika Drakulová (5), Vítazoslav Belan (6), Jozef Glasa (1,2,3)**

(1) Katedra klinickej farmakológie, Lekárska fakulta, Slovenská zdravotnícka univerzita (SZU) v Bratislave, (2) Klinika klinickej farmakológie SZU a Hepatologická ambulancia, (3) Gastroenterologické a hepatologické centrum, FNsP Nové Zámky, (4) Ústav klinického a translačného výskumu, Biomedicínske centrum, Slovenská akadémia vied, v.v.i., Bratislava; (5) Oddelenie klinickej hematológie, Fakultná nemocnica s poliklinikou akad. L. Déreza, Bratislava, (6) Dr. Magnet, s.r.o., Pracovisko Kramáre; Bratislava

Ide o kazuistiku pacientky s hereditárnou hemochromatózou (HH; homozygot H63D génu HFE), u ktorej sa na podklade klinického a laboratórneho nálezu indikovalo molekulárne genetické vyšetrenie, ktoré odhalilo aceruloplazminémiu (ACP; 2 klinicky relevantné mutácie génu pre ceruloplazmín (CP)) a vylúčilo Wilsonovu chorobu (ATP7B gén). U 66-ročnej stredne obéznej pacientky boli prítomné zdravotné ťažkosti zo strany viacerých orgánových systémov: zvýšená záťaž organizmu železom pri HH, diabetes II typu (kontrolovaný diétou), generalizované artralgie, artériová hypertenzia a kombinovaná dyslipidémia. V minulosti bola hospitalizovaná pre záchvatové neurologické ťažkosti, pričom u nej nebola potvrdená epilepsia ani iné neurologické ochorenie, konštatovala sa zvýšená nervo-svalová dráždivosť. V laboratórnom náleze bola prítomná mierna normochrómna anémia, znížené hladiny sérového železa, zvýšené hladiny feritínu, nemerateľné hladiny CP, znížená hladina medi. Vyšetrenie metódou magnetickej rezonancie potvrdilo multisystémové preťaženie organizmu železom (pečeň, srdce, mozog). Vyšetrenie metódou tranzientnej elastografie (FibroScan™) nepotvrdilo prítomnosť fibrózy pečene. Vzhľadom na intoleranciu venepunkcií sa u pacientky začala chelačná liečba deferasiroxom, doplnená p. o. suplementáciou zinku a vitamínu E. Pacientka užívala hepatikum silymarín. Pre manažment HH je k dispozícii slovenský Metodický list racionálnej farmakoterapie z roku 2006 a novší európsky štandard Európskej asociácie pre štúdium pečene (EASL) z roku 2022 (Journal of Hepatology 2022 vol. 77 j 479–502). Pre ACP uspokojujúce terapeutické možnosti nateraz nie sú dostupné, pre danú indikáciu nie je v súčasnosti registrované žiadne konkrétne liečivo. Empiricky podávaná liečba je založená na publikovaných kazuistikách, jej výsledky nie sú zatiaľ presvedčivé. Najčastejšie sa používajú chelačné zlúčeniny, ktorými sa dosiahne zníženie hladiny sérového feritínu a akumulácie železa v pečeni, avšak účinnosť na zníženie akumulácie železa v mozgu a ovplyvnenie neurologických prejavov nie sú jednoznačné. Niektoré novšie štúdie naznačujú, že by mohla znižovať riziko alebo spomaliť progresiu hroziacich neurodegeneratívnych zmien. Na rozdiel od deferoxamínu a deferasiroxu je deferiprón pre svoju nižšiu molekulovú hmotnosť a lipofilné vlastnosti schopný prechádzať hemato-encefalickou bariérou. Podobne aj tetracyklíny vykazujú in vitro chelačné vlastnosti vo vzťahu k železu a sú schopné prechádzať hemato-encefalickou bariérou. Zlepšenie príznakov neurologickej dysfunkcie sa pozorovalo u pacienta liečeného minocyklínom. V experimentálnych podmienkach sa v kombinácii s chelačnou liečbou testovalo pravidelné podávanie čerstvej zmrazenej plazmy (obsah CP). Intraperitoneálna aplikácia ľudského CP CP-knock-out myšiam preukázala schopnosť CP prechádzať hemato-encefalickou bariérou, obnoviť feroxidázovú aktivitu, znížiť zánik neurónov, redukovať mozgové depozity železa a zmierniť poruchy motorickej koordinácie (Cell Biochemistry and Biophysics 2022. 80. 10.1007/s12013-022-01061-9).

Zabezpečenie včasnej genetickej diagnostiky u pacientov so zriedkavými dedičnými chorobami a kvalifikovaná, multidisciplinárna interpretácia jej výsledkov sú nevyhnutným predpokla-



dom pre hľadanie efektívnych terapeutických intervencií. Aj keď overená kauzálna terapia nie je v prípade referovanej pacientky nateraz k dispozícii, cieľom patofyziologicky a klinicko-farmakologicky zdôvodnených liečebných opatrení je predísť progresii zisťovaných multi-orgánových poškodení a súvisiacich klinických symptómov a zlepšiť kvalitu života. Starostlivosť o takýchto pacientov nevyhnutne vyžaduje intenzívnu multidisciplinárnu spoluprácu, ale aj citlivú komunikáciu so samotným pacientom i jeho príbuznými.

## NOVŠIE KLINICKÉ A GENETICKÉ ASPEKTY PRI HEMOCHROMATÓZE A WILSONOVEJ CHOROBE

**Kupčová Viera (1), Turecký Ladislav (2), Belan Vítazoslav (3), Chandoga Ján (4)**

*(1) III. Interná klinika LFUK a UNB, Bratislava, (2) Ústav lekárskej chémie, biochémie a klinickej biochémie LFUK, (3) Magnetická rezonancia Dr. Magnet, (4) Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LFUK a UNB, Bratislava*

Hereditárna hemochromatóza (HH) a Wilsonova choroba (WCH) sú ochorenia s akumuláciou železa, resp. medi v rôznych orgánoch, predovšetkým v pečeni. Obidve ochorenia majú určité podobnosti, ako je autozómovo recesívna dedičnosť a variabilné fenotypové spektrum. Pri ich diagnostike má dôležité postavenie genetické vyšetrenie. Sú však aj významné rozdiely medzi uvedenými ochoreniami. WCH má nižšiu incidenciu a nižší vek prezentácie ochorenia, včasnejšie sa manifestuje klinickými symptómami, vrátane možného akútneho hepatálneho zlyhania. Naopak, HH je chronické ochorenie, vekovo s neskorším začiatkom ochorenia, s prítomnosťou nižšej penetrancie génu, ako aj menej vyjadrenou symptomatológiou aj expresivitou, ktorá závisí od početných genetických a environmentálnych faktorov. Prítomný excès obidvoch zúčastnených kovov (Fe aj Cu) má za následok poškodenie buniek, s prítomnosťou oxidačného stresu a peroxidácie lipidov. To je zodpovedné za poškodenie rôznych bunkových organel, ako mitochondrií, lysozómov, bunkovej membrány, ako aj jadrovej DNA. Zlatý štandard diagnózy HH je v súčasnosti genetické vyšetrenie, zamerané na najčastejšie sa vyskytujúce mutácie v našej populácii. Fenotypová expresia je pri HH u mužov častejšia – ochorenie sa fenotypicky prejaví asi v 75 % prípadov, u žien len v 55 % prípadov. Klinická manifestácia nadbytku železa u mužov sa prejaví asi u 56 % a u žien u 34 %. Formou fibrózy sa HH manifestuje u 19 % mužov a 5 % žien, formou cirhózy u 5,8 % mužov a 1,9 % žien. Taktiež stupeň akumulácie železa sa u jednotlivých pacientov s rovnakým genotypom výrazne líši a celotelové zásoby železa pri HH nevykazujú definovateľnú závislosť na veku. Významnou skutočnosťou pri HH je, že zložení heterozygoti pre mutáciu Cys282Tyr a His63Asp, ktorí tvoria asi 1 % populácie, majú vo viac ako 20 % normálnu koncentráciu feritínu a u cca 40 % z nich možno dokázať nadbytok železa bez klinických príznakov. Približne 30 % z nich spĺňa klinické kritériá pre HH. Pokroky v genetickej diagnostike WCH sa vyvíjajú od rýchlejších, dostupnejších, ale menej senzitivných, až po vysoko senzitivne. Po metodikách zameraných len na stanovenie konkrétnej mutácie (genotyping), ako aj genotypovacích DNA čípv je novšou vysoko senzitivnou metódou sekvenovanie celého génu pre enzým ATPáza 7B. Sangerovo sekvenovanie alebo nový, rýchlejší spôsob - sekvenovanie novej generácie (NGS) umožní paralelnú sekvenčnú analýzu väčšieho množstva fragmentov DNA. Multiple Ligation Probe Assay (MLPA analýza) je metóda na odhalenie zriedkavých duplikačno-delečných mutácií.

Skúmaný súbor pozostával z 52 pacientov (29 mužov a 23 žien) s diagnózou hemochromatózy a 50 pacientov (25 mužov a 25 žien) s diagnózou Wilsonovej choroby. U oboch ochorení bolo vykonané štandardné hematologické a biochemické vyšetrenie. Boli analyzované výsled-

ky genetického vyšetrenia, fyzikálneho vyšetrenia, laboratórnych a zobrazovacích vyšetrení. Na základe genetického vyšetrenia sa stanovil výskyt jednotlivých mutácií a ich percentuálne zastúpenie. Boli stanovované hodnoty aminotrasferáz (ALT, AST), bilirubínu (Bi), albumínu (alb) a hemokoagulačných parametrov - Quick a INR. U pacientov s Wilsonovou chorobou sa hodnotila tiež hladina ceruloplazmínu (Cpl) a medi (Cu) v sére, moči. Pacientom s hemochromatózou boli vyšetrované hladiny železa (Fe), feritínu v sére (FER) a tiež hodnoty saturácie transferínu (ST). Pri WCH bola hodnotená prítomnosť Kayser-Fleischerovho (K-F) prstenca. Hodnotenie klinického obrazu pacientov pozostávalo zo stanovenia prvých subjektívnych príznakov ochorenia a najčastejšie sa vyskytujúce objektívne príznaky. U pacientov s WCH boli hodnotené zobrazovacie vyšetrenia - predovšetkým výsledky USG a MRI vyšetrenia pečene a mozgu, u niektorých aj CT. Pacientom s HH sa hodnotilo USG vyšetrenie, MR vyšetrenie so zameraním na kvantitatívne množstvo Fe, vyšetrenie hladín glykémie, ako aj echokardiografické vyšetrenie. Genetickým vyšetrením u 35 pacientov s HH bola potvrdená genetická mutácia, a to v homozygotnej forme u 17% (9 pacientov). Z nich mutáciu H63D malo 5 pacientov (56% z homozygotov) a mutáciu C282Y 4 pacienti (44% z homozygotov). Jeden pacient (2%) bol zložený heterozygot s kombináciou C282Y/H63D. 25 pacientov s prítomnou mutáciou (48%) bolo heterozygotov s jednou mutovanou alelou. Heterozygoti s mutáciou prítomnou na jednej alele mali najčastejšie prítomné mutácie H63D (58%), menej často bola prítomná mutácia C282Y (38%) a najmenej mutácia S65C (4%). U 33% vyšetrovaného súboru (17 pacientov) s klinickými prejavmi hemochromatózy nebola doposiaľ preukázaná žiadna zo známych mutácií, ale boli u nich dokázané zvýšené hodnoty FER a/alebo ST. Sledovaní subjekti s WCH boli rozdelení na základe molekulárno-genetického vyšetrenia na homozygotov - 64% (32 pacientov), zmiešaných heterozygotov - 16% (8 pacientov), jedincov-heterozygotov s jednou mutovanou alelou - 16% (8 pacientov) a 4% (2 pacienti), u ktorých v období pred akútnou manifestáciou ochorenia, ktorá si vyžiadala akútnu transplantáciu pečene nebola na začiatku ochorenia stanovovaná genetická mutácia. Najčastejšiou mutáciou u homozygotov bola H1069Q. U zmiešaných heterozygotov bol výskyt jednotlivých mutácií nasledovný: H1069Q (50%), M1359T (15%), Q1351X (7%), W779X (7%), Glu1064Lys (7%), N1270 (7%), 3402delC (7%). Najčastejšie subjektívne ťažkosti u pacientov s HH predstavovali: bolesti v pr. podrebrí (39%), slabosť (14%), bolesti kĺbov (14%), zväčšovanie brucha (8%), pocit dušnosti (5%), krvácavé prejavy (6%), pocity svrbenia kože (3%). Najčastejšie objektívne príznaky predstavovali: zväčšenie pečene (29%), arteriálna hypertenzia (17%), edémy dolných končatín (12%), subikterus (10%), nadváha (10%), astenický habitus (8%), bronzové sfarbenie kože (2%). Pri manifestácii ochorenia k najčastejším nálezom patrili: zvýšené hepat. testy (41% pacientov), zvýšený feritín (18% pacientov), bolesť v epigastriu a nechutenstvo (30% pacientov), tlak v pr. podrebrí (7% pacientov), dystrofické zmeny na nechtoch (4% pacientov). Pri vstupnom vyšetrení boli priemerné hodnoty ST: 52,08%, FER 528,6 µg/l, ALT 1,74 µkat/l, AST 2,28 µkat/l, Bi 35,22 µmol/l, alb 37,79 g/l. Quickovho testu 88,67%, INR 1,14. 9,23% pacientov malo prítomnú hyperglykémiu, porucha glukózovej tolerancie bola prítomná u 5,76% pacientov a potvrdený diabetes mellitus malo 11,53% pacientov. Pri WCH sme zhodnotili vek nástupu prvých klinických príznakov: do 15 rokov (14%), 15-25 rokov: 38%, nad 25 rokov: 32%. U 16% pacientov bol nejasný začiatok prvých príznakov. U pacientov s WCH malo hepatálnu formu manifestácie ochorenia 30% pacientov, neurologicko-psychiatrickú formu manifestácie malo 4% pacientov. Najčastejšia bola zmiešaná forma manifestácie - u 60% pacientov (z toho bola u 63% prevaha hepatálnych príznakov, u 37% prevaha neurologických príznakov). Zvyšných 6% pacientov nemalo pri diagnostikovaní ochorenia prítomné klinické príznaky. Pri WCH medzi najčastejšie prejavy ochorenia patrili na začiatku ochorenia zvýšené hepatálne enzýmy (36%), intermitentné bolesti pod pravým rebrovým oblú-

kom (28 %), dysartria (11 %), zvýšená únava (9 %), slinenie a tras rúk (6 %), poruchy koncentrácie (6%), ale boli prítomné aj ďalšie zriedkavejšie príznaky. U dvoch pacientiek sa ochorenie prvýkrát prejavilo fulminantným zlyhaním pečene s nutnosťou transplantácie. Najčastejšie bol prítomný K-F prstenec u pacientov so zmiešanou formou ochorenia, s prevahou neurologických príznakov (53 %). Pri zmiešanej forme ochorenia s prevahou hepatálnych príznakov bol prítomný u 17 % pacientov. U pacientov s hepatálnou formou ochorenia bol prítomný u 23 %. Pri vstupnom vyšetrení u pacientov s WCH priemerná hodnota sérového Cpl bola 0,12 g/l, priemerná hodnota Cu v sére bola 13,15  $\mu\text{mol/l}$ , ALT 1,02  $\mu\text{kat/l}$ , AST 0,67  $\mu\text{kat/l}$ , bilirubínu 17,41  $\mu\text{mol/l}$ , albumínu 39,86 g/l, Quickovho testu 82,54 %, INR 1,19. MRI nálezy u pacientov s Wilsonovou chorobou najčastejšie preukázali kortikálnu atrofiu, ktorá bola prítomná u 34 % pacientov. Patologické ložiskové zmeny boli prítomné aj v bazálnych gangliách u 30 %, v talame u 10 % pacientov, či v mozgovom kmeni u 22 % pacientov. U 10 % pacientov bolo prítomné rozšírenie likvorových priestorov.

Pri WCH sa okrem samotnej mutácie génu pre ATPázu 7B na klinickom obraze prejavujú taktiež epigenetické faktory a faktory vonkajšieho prostredia, ako aj mutácie iných génov. Odlišnosti prejavov pri hepatálnej a neurologickej prezentácii odráža fenotypová klasifikácia WCH. Rozmanitosť klinickej manifestácie popri poškodení pečene a mozgu sa kombinuje s prejavmi ostatných extrahepatálnych orgánov. Novšie biochemické testy frakcií medi preukazujú vzťah k závažnosti extrahepatálneho poškodenia, hlavne neurologických zmien. Podobne zobrazovacie metódy a ich vývoj (predovšetkým MR a CT) majú významný prínos v diagnostike, ako aj posúdení závažnosti zmien pri WCH. Pri HH ide o ochorenie s rozdielnou fenotypovou manifestáciou ochorenia a existenciou ďalších nepoznaných genetických mutácií. Okrem klasického klinického obrazu HH pribúdajú v súčasnosti aj asymptomatickí pacienti. Takmer u 50% homozygotov C282Y nedochádza k progresívnej kumulácii Fe a nesplňajú teda klinické kritériá pre HH. Na druhej strane, asi 15-20 % pacientov s klinicky jasnou HH nemá homozygotnú mutáciu C282Y. Môže sa jednať o heterozygotov, či zložených heterozygotov alebo o inú doposiaľ neznámu genetickú odchýlku s podobným fenotypom, prípadne o doposiaľ nerozpoznané sekundárne nahromadenie železa (hemosiderózu). Fenotypová expresia HH závisí od vzájomných interakcií genetických a environmentálnych faktorov. Dôležitú úlohu pri tom, či a kedy sa HH manifestuje, zohrávajú modifikujúce faktory – napr. alkohol, vírusová infekcia, nealkoholová tuková choroba pečene (NAFLD), hepatotoxíny, krvné straty a pod. Klinické ťažkosti, ako aj kvalita života sa líšia medzi jednotlivými skupinami s odlišnými genotypmi. Vzhľadom na všetky uvedené skutočnosti Multidisciplinárna pracovná skupina z Medzinárodnej spoločnosti pre štúdium železa v biológii a medicíne (BIOIRON) navrhla novú schému klasifikácie hemochromatózy, ktorá zahŕňa skupiny ochorení na základe molekulárnych charakteristík, pričom jej súčasťou sú aj molekulárne nedefinované formy ochorenia bez molekulárnej charakterizácie. Molekulárna klasifikácia sa zlepšuje so sekvenovaním ďalšej generácie, ale interpretácia nie je vždy jednoduchá, alebo dostupná.



**PERSPEKTÍVY KLINICKEJ HEPATOLÓGIE V SLOVENSKOM A V MEDZINÁRODNOM KONTEXTE: VÝHLADY PRE DYNAMICKÉ 21. STOROČIE****Jozef Glasa***Katedra klinickej farmakológie LF, Ústav zdravotníckej etiky FOaZOŠ a Hepatologická, klinicko-farmakologická a internistická ambulancia P SZU, Slovenská zdravotnícka univerzita v Bratislave; Hepatologická ambulancia GHC FNsP Nové Zámky*

V pozvanej slávnostnej prednáške sa autor pokúsi na podklade aktuálnych medzinárodných podkladov (1) a vlastných odborných skúseností ponúknuť stručný pohľad na kľúčové línie ďalšieho vývoja klinickej hepatológie ako medicínskeho odboru a zároveň ako špecifickej, interdisciplinárnej oblasti špecializovanej zdravotnej starostlivosti, a to v medzinárodnom, aj v primerane internacionalizovanom domácom kontexte. Popri absorpcii a implementácii nových vedeckých poznatkov a technológií v oblasti klinickej hepatológie, osobitne tých, ktoré pochádzajú z kategórií tzv. konvergujúcich, emergentných, či disruptívnych technologických riešení, vrátane zásadného, prakticky všeobecného využitia aplikácií umelej inteligencie, bude narastajúcou praktickou aj etickou výzvou zabezpečenie spravodlivej dostupnosti týchto progresívnych riešení pre konkrétneho pacienta, spolu so zaistením udržateľnosti hromadiacich sa inovatívnych možností i celých, kriticky zaťažovaných zdravotníckych a sociálnych systémov. Pred klinickou hepatológiou na území Slovenskej republiky stoja už v súčasnosti mnohé, inkrementálne naliehavé úlohy spojené so zabezpečením špecializovanej hepatologickej starostlivosti v podmienkach hlbokej krízy zdravotníckeho systému a všeobecne sa zhoršujúcej dostupnosti zdravotnej starostlivosti. Udržanie a upevnenie vitálnych personálnych (výchova a uplatnenie v klinickej praxi nových generácií špecialistov – klinických hepatológov) a materiálnych (sieť pracovísk odboru, laboratórne, prístrojové a ďalšie metodologické vybavenie, IT a AI aplikácie, ekonomické zabezpečenie vo väzbe na systém/y zdravotného poistenia a i.) predpokladov prospektívnej existencie odboru v systéme slovenského zdravotníctva, špecializačnej prípravy a kontinuálneho vzdelávania lekárov a ďalších zdravotníckych pracovníkov, ako aj v kompetitívnom prostredí bio-medicínskej vedecko-výskumnej a technologickej základne sú predpokladmi sine qua non pre možnosti prenosu a implementácie výsledkov medzinárodného vedeckého a technologického pokroku v hepatológii do klinickej praxe, ako aj zapojenia sa pracovísk a odborníkov zo Slovenska do kvalitných vedecko-výskumných, koncepčných, edukačných i vývojových procesov a aktivít odboru v širšom medzinárodnom kontexte. Doterajší historický vývoj slovenskej klinickej, aj experimentálnej hepatológie (2), ktorý vždy musel čeliť náročným, nezriedka až tzv. neexistujúcim podmienkam, obsahuje viaceré úspešné príklady, vzory a skúsenosti, ktoré by si zaslúžili nielen systematickú pozornosť a zachovanie v historickej pamäti nášho odboru, ale na ktoré by bolo možné v budúciach obdobiach priamo, či koncepčne nadväzovať.

Literatúra: (1) International Liver Congress™, Postgraduate course – The Future of Clinical Hepatology, 22–23 June 2022, 140 strán, dostupné na: [www.easl.eu/pgc2022](http://www.easl.eu/pgc2022), (2) Glasa J. Slovenská hepatologická spoločnosť (SHS). In: Breza J, Bernadič M, Mácová Ž. (Eds.): História Slovenskej lekárskej spoločnosti, Slovenská lekárska spoločnosť, Bratislava, 1. vyd., 2019, 464 strán, s. 149 – 151. (Ďalšia literatúra u autora.)

## WILSONOVA CHOROBA A OXIDAČNÝ STRES

**Marián Koláček (1), Jana Muchová (1), Eva Uhlíková (1), Viera Kupčová (2), Ladislav Turecký (1)**  
(1) Ústav lekárskej chémie, biochémie a klinickej biochémie, Lekárska fakulta Univerzity Komenského v Bratislave, (2) III. interná klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave

Wilsonova choroba (hepatolentikulárna degenerácia) je autozomálne dedičné recesívne ochorenie metabolizmu medi spojené s poruchou exkrécie medi do žlče a s jej nadmerným ukladaním do tkanív. Ochorenie je spôsobené mutáciou génu kódujúceho transportný proteín pre meď – ATP7B pre ATPázu typu P. Mutovaná ATP7B inhibuje exkréciu medi do žlče, stimuluje jej priame vylučovanie do krvi a jej ukládanie do orgánov, čo vedie k zvýšenej produkcii voľných radikálov. Znížená produkcia funkčného ceruloplazmínu zvyšuje toxicitu železa a teda ešte viac zvyšuje oxidačný stres. Naším cieľom bolo zistiť ako sú vybrané parametre oxidačného stresu ovplyvnené Wilsonovou chorobou. Experimentálna skupina pozostávala zo 17 pacientov s diagnostikovanou Wilsonovou chorobou (9 žien a 8 mužov). Kontrolnú skupinu tvorilo 8 zdravých dobrovoľníkov (6 žien a 2 muži). Stanovili sme celkovú antioxidantnú kapacitu krvnej plazmy (TEAC), aktivitu superoxiddismutázy (SOD) v erythrocytoch a nitrotyrozín – marker poškodenia proteínov reaktívnymi metabolitmi dusíka. TEAC, ako aj aktivita SOD v erythrocytoch pacientov s Wilsonovou chorobou bola vyššia v porovnaní s kontrolnou skupinou (2,51 mmol/l vs. 1,22 mmol/l a 11,7 U/g Hb vs. 9,2 U/g Hb). Nepozorovali sme významný rozdiel v hladine nitrotyrozínu u pacientov a kontrol (54,7 nmol/l vs. 53,2 nmol/l). Zvýšenie antioxidantnej kapacity plazmy u pacientov s Wilsonovou chorobou môže byť kompenzačná odpoveď na zníženú ferooxidázovú aktivitu ceruloplazmínu, ako aj odpoveď na zvýšený oxidačný stres v pečeni.

## MODULÁTOR FIBROGÉNNEJ SIGNALIZÁCIE CTHRC1 VO VZŤAHU K TUKOVEJ METABOLICKEJ CHOROBE PEČENE

**Lucia Balážová, Barbara Ukropcová, Jozef Ukropec, Miroslav Baláž**  
*Biomedicínske centrum SAV*

V našom predchádzajúcom výskume sme identifikovali receptor GPR180 a jeho ligand CTHRC1 ako nové komponenty TGF $\beta$  signálnej mašinerie s významnou úlohou pri stimulácii termogénnej aktivity adipocytov a regulácii homeostázy glukózy. Vzhľadom na integráciu CTHRC1/GPR180 signalizácie do kľúčovej pro-fibrogénnej dráhy je cieľom našej práce skúmať úlohu tejto alternatívnej vetvy v rozvoji metabolických ochorení s dôrazom na pečeň. S využitím genetických prístupov ako editovanie genómu pomocou CRISPR/Cas9 technológie a expresia cieľových proteínov prostredníctvom adeno-asociovaného vírusu sme študovali vplyv vyradenia GPR180, ako aj zvýšenia cirkulujúcej hladiny CTHRC1 na steatózu a fibrózu pečene v myších modeloch. Relevanciu CTHRC1 u človeka v súvislosti s metabolickou poruchou pečene sme potvrdili s využitím primárnych ľudských pečeneových hviezdicovitých buniek (HSCs), ako aj meraním plazmatickej koncentrácie tohto hormónu v kohorte pacientov s obezitou a rôznym stupňom pridružených metabolických komplikácií. Zistili sme, že vyradenie génu pre GPR180 akceleruje rozvoj steatózy u myší chovaných vysoko-tukovou diétou, zatiaľ čo zvýšenie CTHRC1 v cirkulácii paradoxne nemá vplyv na fibrotické markery pečene a znižuje hepatálnu expresiu prozápalových cytokínov. CTHRC1 je sekretovaný aktivovanými primárnymi ľudskými HSCs v odpovedi na TGF $\beta$  a zároveň moduluje stupeň aktivácie SMAD3, mediátora TGF $\beta$  signalizácie. Hoci variabilita plazmatickej koncentrácie CTHRC1 u človeka je vysoká, jedinci s detekovateľnou CTHRC1 hladinou sú metabolicky zdravší a vykazujú nižšiu ektopickú akumuláciu lipidov

v pečeni. Aktivácia GPR180 receptora prostredníctvom CTHRC1 sa javí byť sľubnou stratégiou pre boj s metabolickými ochoreniami vzhľadom na pleiotropné metabolické účinky tohto hormónu. Sekrécia CTHRC1 aktivovanými HSCs predstavuje spätnú väzbu modulujúcu stupeň aktivácie TGF $\beta$ /SMAD3 signalizácie, čo v konečnom dôsledku môže predísť patologickej hyperaktivácii tejto dráhy, ktorá vedie k fibrotizácii tkaniva. Detailné pochopenie tohto mechanizmu však vyžaduje ďalšie funkčné štúdie.

## ANALÝZA PACIENTOV S HBEAG NEGATÍVNOU CHRONICKOU INFEKCIOU VÍRUSOM HEPATITÍDY B

**Patrícia Denisa Lenártová (1), Pavol Kristian (1), Ivana Hockicková (1), Martin Janičko (2), Peter Jarčuška (2), Sylvia Dražilová (2)**

*(1) Klinika infektológie a cestovnej medicíny UPJŠ LF a UNLP, Košice, (2) II. interná klinika UPJŠ LF a UNLP, Košice*

HBeAg negatívna chronická HBV infekcia je definovaná virémiou  $< 2\,000$  IU/ml (resp.  $< 20\,000$  IU/ml), normálnou aktivitou ALT a minimálnou fibrózou pečene. Niektorí pacienti nespĺňajú všetky kritériá a patria do tzv. šedej zóny. Cieľom práce bolo analyzovať súbor pacientov s bezpríznakovou chronickou HBV infekciou z pohľadu uvedených kritérií. Retrospektívne sme analyzovali pacientov s HBeAg negatívnou chronickou HBV infekciou vyšetrených v hepatologickej poradni od septembra 2018 do decembra 2021. Pacienti boli rozdelení do troch skupín na základe hodnôt HBV DNA počas dlhodobej dispenzarizácie ( $< 2\,000$  IU/ml, kolísavé,  $> 2\,000$  IU/ml). Hodnotili sme vybrané demografické, anamnestické a laboratórne údaje (HBV DNA, ALT, štádium fibrózy). Z 280 zaradených pacientov bolo 160 mužov (57,1%), priemerný vek bol 48,0 roka a dĺžka dispenzarizácie 4,7 rokov. Hodnoty HBV DNA trvale  $< 2\,000$  IU/ml malo 149, kolísavé hodnoty 69 a hodnoty trvale  $> 2\,000$  IU/ml 62 pacientov. Normálnu aktivitu ALT malo 165, kolísavú 74 a trvale zvýšenú 41 pacientov. Vyšetrenie tranzientnou elastografiou absolvovalo 139 pacientov, 16 z nich malo štádium fibrózy F2, dvaja štádium F3 a 1 mal cirhózu. Pri porovnaní troch skupín rozdelených podľa HBV DNA štatisticky významné rozdiely boli v priemernom veku (nižší pri HBV DNA trvale  $> 2\,000$  IU/ml), trvaní dispenzarizácie a aktivite ALT (korelácia s HBV DNA). Rozšírené kritériá bezpríznakového nosičstva spĺňalo 165 pacientov (58,9%), 115 sa nachádzalo v šedej zóne. Pacienti s HBeAg negatívnou chronickou infekciou HBV majú počas dispenzarizácie často kolísavé hodnoty HBV DNA a ALT. Začatie liečby u takýchto pacientov nie je vždy potrebné pokiaľ nespĺňajú aj ostatné indikačné kritériá na liečbu. Presná definícia šedej zóny nateraz absentuje. Práca bola podporená grantom Agentúry na podporu výskumu a vývoja (APVV-18-0171).



## ZMENA ZLOŽENIA VYŠŠÍCH KARBOXYLOVÝCH KYSELÍN V SÉRE PACIENTOV SO STEATÓZOU PEČENE – DIABETIKOV A NEDIABETIKOV

Lenka Hrobárová (1), V. Kupčová (2), M. Repiský (1), M. Ďurfinová (1), M. Prievalský (1), M. Laššánová (1), E. Uhlíková (1), L. Turecký (1)

(1) Ústav lekárskej chémie, biochémie a klinickej biochémie, Lekárska fakulta UK Bratislava, (2) III. Interná klinika LFUK Bratislava

Nealkoholová tuková choroba pečene (NAFLD) je najbežnejším chronickým ochorením pečene. NAFLD môže progredovať od jednoduchej steatózy, cez zápalovo-nekrotické zmeny pri steatohepatitíde (NASH), až po fibrózu a cirhózu pečene. Predpokladá sa, že až 30% obéznej populácie v industriálnych krajinách je postihnutých NAFLD a z nich 10-20% progreduje do NASH, pričom 5-20% pacientov s NASH progreduje do cirhózy pečene. Jedným z dôležitých faktorov pri vzniku NAFLD je aj diabetes mellitus. Práce na modeloch experimentálneho diabetu ukazujú, že pri diabete dochádza k zmenám v aktivite elongáz a desaturáz, ktoré sú schopné predlžovať uhlíkový reťazec vyšších karboxylových kyselín (VKK), resp. vytvoriť v uhlíkovom reťazci nenasýtené väzby. Cieľom našej práce bolo vyšetriť zmeny v zložení VKK v sére pacientov s NAFLD – diabetikov a nediabetikov a zistiť, či je rozdiel medzi týmito dvoma skupinami pacientov. Vyšetrovaný súbor tvorilo 44 pacientov s NAFLD a 25 zdravých kontrol. Diagnóza steatózy bola stanovená na základe klinických príznakov, fyzikálneho vyšetrenia, biochemických vyšetrení a sonografického vyšetrenia pečene. 22 pacientov s NAFLD malo diabetes mellitus (priemerný vek 60 rokov, BMI=31,45 kg/m<sup>2</sup>, fatty liver index=78,01) a 22 bolo nediabetikov (priemerný vek 54,5 rokov, BMI=29,38 kg/m<sup>2</sup> a fatty liver index=78,19). Spektrum vyšších karboxylových kyselín sme vyšetrili metódou plynovej chromatografie. Ako ukázali výsledky našej štúdie, dochádza v spektre VKK pacientov s NAFLD – diabetikov aj nediabetikov k výrazným zmenám. K najvýraznejším zmenám patrí pokles podielu polynenasýtených vyšších karboxylových kyselín (PUFA) a zvýšenie podielu mononenasýtených vyšších karboxylových kyselín (MUFA). Podiel PUFA na celkovom množstve VKK v sére klesol v priemere o 30% a zvýšenie podielu MUFA predstavuje tiež vzostup okolo 30%. Čo sa týka zastúpenia omega-3 a omega-6 PUFA, k poklesu dochádzalo v oboch skupinách, avšak pokles bol výraznejší v skupine omega-3 PUFA (zhruba o 40%) ako v skupine omega-6 PUFA (zhruba o 30%). Pomer omega-6/omega-3 PUFA sa zvýšil u diabetikov asi o 10%, u nediabetikov o 20%. Porovnanie v zastúpení C16 a C18 VKK ukázalo posun v prospech C16 kyselín, ako v prípade C16:0, tak aj C16:1, pričom nárast podielu kyseliny palmitoolejovej bol vyšší ako kyseliny palmitovej (C16:0 +15%, C16:1 +80%). Pomer medzi C16:1/C16:0 a C18:1/C18:0 ukázal zvýšenie podielu mononenasýtených kyselín (nárast C16:1/C16:0 zhruba o 30%, nárast C18:1/C18:0 zhruba o 20%). Zmeny v spektre VKK pacientov diabetikov a nediabetikov boli obdobné a rozdiely medzi oboma skupinami neboli štatisticky významné.

U pacientov so steatózou pečene sme zistili pokles frakcie PUFA a vzostup frakcie MUFA v porovnaní so zdravými kontrolami. V skupine PUFA došlo k posunu v prospech prozápalových omega-6 PUFA. Zmena pomeru medzi C16 a C18 VKK poukazuje na zníženie aktivity elongácie u pacientov so steatózou pečene. Porovnanie zmien spektra VKK u diabetikov a nediabetikov s NAFLD neukázalo výraznejší vplyv diabetu na rozvoj zmien spektra VKK u pacientov so steatózou pečene.

## UKAZOVATELE METABOLIZMU MEDI V SÉRE PACIENTOV S WILSONOVOU CHOROBOU

Ladislav Turecký (1), V. Kupčová (2), M. Ďurfinová (1), M. Repiský (1), L. Hrobárová (1), M. Prievalský (1), M. Laššánová (1), E. Uhlíková (1)

(1) Ústav lekárskej chémie, biochémie a klinickej biochémie, Lekárska fakulta UK Bratislava, (2) III. Interná klinika LFUK a UN Bratislava

Wilsonova choroba (WCH) je autozomálne recesívne dedičná porucha metabolizmu medi s klinickými prejavmi odrážajúcimi postihnutie najmä pečene a centrálného nervového systému. Podstatou WCH je mutácia génu kódujúceho špecifický transportný proteín pre meď – ATP7B. Mutácia génu ATP7B má za následok funkčnú poruchu transportného systému pre meď. V posledných rokoch sa ukázalo, že odlišné mutácie sú zodpovedné za rozdielny stupeň funkčnej poruchy Cu-ATPázy, čo môže byť jednou z príčin pomerne pestrých klinických prejavov pozorovaných u pacientov s WCH. Pri Wilsonovej chorobe dochádza v dôsledku defektnej funkcie Cu-ATPázy ATP7B k poruche vylučovania medi z organizmu a jej hromadeniu v pečeni a iných tkanivách. Ďalším následkom poruchy metabolizmu medi je zníženie ferroxidázovej aktivity, ktorá je dôležitým antioxidantným faktorom v procese premeny Fe<sup>2+</sup> na Fe<sup>3+</sup>, ktoré je z hľadiska tvorby radikálov neškodné. Cieľom práce bolo vyhodnotiť enzýmovú aktivitu ceruloplazmínu u pacientov s WCH. Zistiť, do akej miery dochádza k zmenám v plazmatických hladinách medi a apoceruloplazmínu, zistiť, či ceruloplazmín syntetizovaný v pečeni pacientov s WCH má obdobný obsah medi ako ceruloplazmín zdravého človeka a či ceruloplazmín syntetizovaný u pacientov s WCH je funkčne porovnateľný s ceruloplazmínom syntetizovaným v pečeni zdravých ľudí.

Vyšetrovaný súbor tvorilo 18 pacientov s Wilsonovou chorobou (8 mužov a 10 žien, priemerný vek 42,5 rokov). Ochorenie bolo diagnostikované na základe klinického a biochemického nálezu, ako aj na základe genetického vyšetrenia (bol analyzovaný typ mutácie). 10 pacientov boli homozygoti H1069Q/H1069Q, po jednom pacientovi H1069Q/M1359T, H1069Q/W779X, H1069Q/Q1351X, 2 pacienti H1069Q/- a dvaja pacienti neboli geneticky vyšetrení. Kontrolný súbor tvorilo 20 zdravých darcov krvi (12 mužov a 8 žien, priemerný vek 31,3 rokov). Hladinu medi sme vyšetrovali metódou atómovej absorpčnej spektrofotometrie, enzýmovú aktivitu ceruloplazmínu sme vyšetrovali ako polyfenoloxidázu a ferroxidázu. Množstvo apoceruloplazmínu sme vyšetrovali imunochemicky. Štatistické spracovanie výsledkov sme robili na osobnom počítači s použitím programov SSPE a Statgraphics.

Na základe vyšetrenia súboru pacientov s WCH sa zistila signifikantne znížená hladina medi v porovnaní s kontrolami (5,0 μmol/l vs. 19,1 μmol/l). Rovnako bola znížená aj hladina apoceruloplazmínu (89 mg/l vs. 402 mg/l). Enzýmová aktivita ceruloplazmínu bola taktiež signifikantne znížená (polyfenoloxidáza 52 mg/l vs. 236 mg/l, ferroxidáza – 1,7 μkat/l vs. 11,7 μkat/l). Špecifická aktivita ceruloplazmínu (aktivita enzýmu/mg apoceruloplazmínu) sa znížila len nevýrazne (polyfenoloxidáza – 0,52 mg/mg vs. 0,63 mg/mg, ferroxidáza – 20,2 nkat/mg vs. 28,8 nkat/mg). Porovnanie koncentrácie medi a apoceruloplazmínu nevykazovalo signifikantnú zmenu (0,047 μmol Cu/mg Cpl vs. 0,052 μmol Cu/mg Cpl). Porovnanie hladiny medi a apoceruloplazmínu vykázalo štatisticky vysoko významnú koreláciu (korelač. koef. 0,89). Vyšetrenie ceruloplazmínu a jeho enzýmovej aktivity ukázalo jeho signifikantné zníženie v sére pacientov s WCH. Malé rozdiely v jeho špecifickej aktivite ako aj nesignifikantný rozdiel v jeho obsahu medi naznačujú, že aj keď sa vytvára u pacientov s WCH výrazne menej ceruloplazmínu, jeho molekula je zrejme normálne funkčná. Veľmi dobrá korelácia medzi hladinou medi a apoceruloplazmínu naznačuje, že väčšina medi v sére pacientov s WCH je viazaná na ceruloplazmín. Hromadenie medi v organizme tak na jednej strane zvyšuje tvorbu voľných radikálov kyslíka, na druhej strane znížením tvorby ceruloplazmínu zvyšuje toxicitu železa, čím sa oxidačný stres ešte viac zvyšuje.

## OXIDAČNÝ STRES A MARKERY OXIDAČNÉHO POŠKODENIA U PACIENTOV S HEREDITÁRNOU HEMOCHROMATÓZOU

Ladislav Turecký (1), V. Kupčová (2), M. Ďurfinová (1), L. Hrobárová (1), M. Prievalský (1), E. Uhlíková (1)

(1) Ústav lekárskej chémie, biochémie a klinickej biochémie, Lekárska fakulta UK Bratislava,

(2) III. Interná klinika LFUK a UN Bratislava

Hemochromatóza je porucha homeostázy železa spojená s nadmerným príjmom železa z tenkého čreva a s jeho nadmerným ukladaním predovšetkým v pečeni, ale aj v ďalších orgánoch a tkanivách. Hereditárna hemochromatóza (HH) je najčastejšie vrodené geneticky podmienené ochorenie kaukazskej populácie. U 80-85% pacientov s klinicky manifestnou HH sa vyskytuje mutácia C282Y. Túto mutáciu má v heterozygotnej podobe 8-10% obyvateľov západnej, severnej a strednej Európy. V homozygotnej forme je jej prevalencia 1:300 až 1:400. Asi u 8% pacientov s HH sa vyskytuje mutácia H63D. HH môžeme zistiť aj u 5-7% pacientov, ktorí sú heterozygotmi pre mutáciu C282Y a u 30% kombinovaných heterozygotov C282Y a H63D. Jedným z mechanizmov, akým sa uplatňuje zvýšený obsah železa v pečeni v patogenéze poškodenia hepatocytov je aktivácia tvorby reaktívnych radikálov kyslíka a oxidačný stres. Cieľom našej práce bolo vyšetriť niektoré markery oxidačného stresu a antioxidantné faktory u pacientov s hereditárnou hemochromatózou. Vyšetrovaný súbor tvorilo 20 pacientov s hereditárnou hemochromatózou a 14 zdravých kontrol. Šiesti pacienti boli homozygoti s bodovou mutáciou C282Y. Zvyšnú časť pacientov tvorili heterozygoti (1 alela s mutáciou C282Y/ 1 alela iná). Kontrolný súbor tvorili klinicky zdraví ľudia (darci krvi, preventívne prehliadky). U pacientov aj kontrol sme vyšetrovali v sére hladiny železa a ceruloplazmínu, aktivitu ferroxidázy a polyfenoloxidázy, koncentrácie malondialdehydu (MDA) a nitrotyrozínu, aktivitu paraoxonázy (PAOX), ako aj aktivitu superoxididizmutázy (SOD) v erytrocytoch. Pre štatistické vyhodnotenie výsledkov sme použili neparametrické metódy. Výpočty sme robili pomocou štatistického programu SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) verzia 19 pre Microsoft Windows. Výsledky vyjadrujeme ako aritmetický priemer  $\pm$  štandardná chyba priemeru SEM. Ako limit významnosti používame hodnotu  $P < 0,05$ . Ako ukázali výsledky laboratórnych vyšetrení, funkcia pečene nebola u našich pacientov s HH výraznejšie porušená. Sérová koncentrácia albumínu ani aktivita cholinesterázy neboli patologicky zmenené. Hladina prealbumínu bola u pacientov s HH mierne znížená v porovnaní so zdravými kontrolami (214 mg/l vs. 293 mg/l). Koncentrácia celkových žlčových kyselín bola u pacientov-heterozygotov na hornej hranici referenčného rozsahu, pričom u homozygotov bola patologicky zvýšená. Hladina železa bola u pacientov s HH zvýšená v porovnaní s kontrolami, pričom hodnoty u homozygotov boli signifikantne vyššie ako u heterozygotov (30,7  $\mu\text{mol/l}$  vs. 39,6  $\mu\text{mol/l}$ ). Hodnoty ceruloplazmínu, ako aj jeho enzýmové aktivity (ferroxidázová aktivita a polyfenoloxidázová aktivita) boli štatisticky významne nižšie v porovnaní so súborom zdravých kontrol. Medzi pacientmi homozygotmi a heterozygotmi nebol štatisticky významný rozdiel. Čo sa týka markerov oxidačného poškodenia – koncentrácie MDA a nitrotyrozínu v sére, boli u pacientov homozygotov štatisticky významne vyššie ako u kontrolného súboru. Koncentrácia MDA sa v súbore heterozygotov štatisticky významne nelíšila od kontrol. Hladina nitrotyrozínu bola u pacientov heterozygotov vyššia ako u zdravých kontrol a u pacientov homozygotov bola tak isto štatisticky významne vyššia ako u heterozygotov (K-53 nmol/l, hetero-62 nmol/l, homo-82 nmol/l). Aktivita paraoxonázy bola u pacientov s HH nižšia ako v súbore kontrol, ale rozdiel medzi heterozygotmi a homozygotmi nebol štatisticky významný. Aktivita superoxididizmutázy v erytrocytoch sa štatisticky významne nemenila u pacientov s HH v porovnaní s kontrolným súborom. Zníženie aktivity antioxi-



dačných faktorov (ceruloplazmín, ferrooxidáza, PAOX) na jednej strane a zvýšený tlak tvorby reaktívnych radikálov podmienený zvýšenými hladinami železa na strane druhej, podmieňuje u pacientov s HH zvýšenie oxidačného stresu, čo potvrdzujú aj zvýšené koncentrácie markerov oxidačného poškodenia tkanív (MDA, nitrotyrozín). Zmeny boli výraznejšie u pacientov homozygotných pre alelu C282Y ako u heterozygotov.

## HEPATITÍDA A A JEJ SKOKY NA SLOVENSKU

**Lami F (1), Beshirová A (2), Ďurkovičová V (2), Schréter I (1), Kristian P (1)**

*(1) Klinika infektológie a cestovnej medicíny UPJŠ a UN LP Košice, (2) Detské infekčné oddelenie, Detská fakultná nemocnica Košice*

Výskyt vírusovej hepatitídy A (VHA) má na Slovensku dlhodobo klesajúci trend s cyklickými vzostupmi chorobnosti každých 3–7 rokov. Podľa údajov Imunologického prehľadu v SR v roku 2018 je podiel vnímavých osôb vysoký, až 64%. Očkovanie proti VHA patrí medzi odporúčané pre deti od dvoch rokov, napriek tomu je zaočkovanosť veľmi nízka. Aktuálne od decembra 2022 prebieha na Slovensku epidémia v Košickom kraji. Cieľom práce bolo analyzovať a porovnať epidemiologické a demografické údaje posledných epidémií VHA v SR.

Porovnali sme dostupné údaje z Úradu verejného zdravotníctva SR (ÚVZ) a infektologických pracovísk z posledných dvoch väčších epidémií (2009–2010 a 2015–2017), v ktorých bol prekročený počet 1000 prípadov hepatitídy A za rok, s aktuálne prebiehajúcou epidémiou v Košickom kraji. Najviac postihnuté regióny počas epidémie 2009–10 boli Prešovský, Košický a Banskobystrický kraj (maximálne ročné incidencie 113, 84 resp. 74 /100.000 obyv.). Počas epidémie 2015–17 zaznamenali najvyšší počet prípadov znovu Košický a Prešovský kraj s incidenciami 127 a 64/100.000 obyvateľov. Najvyššia chorobnosť počas oboch epidémií bola vo vekových skupinách 1–14 resp. 1–19 rokov (v rozsahu 66–242 resp. 91–136/100.000 obyv.). V aktuálne prebiehajúcej epidémii sme v Košickom kraji od decembra 2022 do marca 2023 zaznamenali 185 hospitalizácií na Detskom infekčnom oddelení a 13 dospelých na Klinike infektológie. V uvedenom období Regionálny ÚVZ eviduje 294 potvrdených prípadov VHA v rámci 2 ohnísk, košickej mestskej časti Luník IX a v Moldave nad Bodvou, s najčastejším výskytom vo vekovej kategórii 5–9 ročných.

Opakovane vyšší výskyt hepatitídy A na východnom Slovensku súvisí s vyššou proporciou obyvateľstva žijúceho v prostredí s nízkym hygienickým štandardom, vrátane segregovaných rómskych osád. Vzhľadom na vysokú vnímavosť možno očakávať aj naďalej šírenie VHA vo všetkých vekových skupinách, pričom najohrozenejšie sú deti predškolského a školského veku.

## JE MEDZI SLOVENSKOM A SVETOM V HEPATITÍDE D KROK ALEBO SKOK?

**Kristian P (1), Žilincánová D (2), Rác M (3), Lenártová PD (1), Logoida M (4), Halánová M (4)**

*(1) Klinika infektológie a cestovnej medicíny UPJŠ a UN LP Košice, (2) HEGITO, II. Interná klinika SZU FNsP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica, (3) Interná klinika, Fakultná nemocnica Nitra, (4) Ústav epidemiológie UPJŠ Košice*

Hepatitída D je najťažšou formou chronickej vírusovej hepatitídy s vysokým rizikom progresie ochorenia. Prevalencia HDV infekcie u HBsAg pozitívnych osôb sa odhaduje vo svete na 4,5–13%, v Európe asi na 3%. Cieľom práce bolo zhodnotiť výskyt hepatitídy D na Slovensku. Na základe vyšetrenia markerov HDV infekcie (anti-HDV IgG a IgM, HDV RNA) zo všetkých dostupných zdrojov sme zostavili a analyzovali súbor 343 pacientov, 213 mužov a 130 žien. HBeAg pozitívnych bolo 22

z 257 vyšetrených (8,6%). Prvých 86 pacientov z východného Slovenska testovaných pri pilotnom projekte v roku 2008 bolo anti-HDV IgG negatívnych. U ďalších 206 z tohto regiónu zaradených do štúdie B-MARK v rokoch 2019-2022 sme potvrdili anti-HDV IgG pozitivitu v 1 prípade (0,49%) a anti-HDV IgM u žiadneho z nich. Anti-HDV IgG pozitivitu sme zachytili u 2 z 37 pacientov (0,9%) zo stredného Slovenska. Zvyšných 14 pacientov zo západného Slovenska bolo vyšetrených na prítomnosť HDV RNA bez pozitívneho nálezu. Celkovo u 3 z 184 pacientov (1,6%) s chronickou hepatítidou B (CHB) sme zachytili anti-HDV IgG pozitivitu. Boli to muži vo veku 65, 47 a 47 rokov, dvaja s HBeAg negatívnou CHB liečení antivirotikami a nízkou hladinou HBV DNA, jeden s HBeAg pozitívnou CHB, hraničnou HBV DNA a bez antivírusovej liečby. Všetci 126 asymptomatických nosiči, 31 pacientov s akútnou hepatítidou B a 2 infikovaní po transplantácii pečene od HBsAg pozitívneho darcu mali markery HDV infekcie negatívne. Naše výsledky poukazujú na oveľa nižší výskyt hepatitídy D na Slovensku oproti iným krajinám Európy. Testovanie na HDV infekciu sa v praxi indikuje len ojedinele, preto je potrebné zvýšiť skriningové úsilie, hlavne u rizikových osôb a imigrantov. Práca bola podporená grantom Agentúry na podporu výskumu a vývoja (APVV-18-0171).

## VÝŽIVOVÝM DOPLNKOM KU ZDRAVIU?

Šuchová Ž (1), Komárová S (1), Janičko M (1), Dražilová S (1), Skladaný I (2), Adamcová-Selčanová S (2), Honsová E (3), Jarčuška P (1)

(1) II. interná klinika UNLP a LF UPJŠ Košice, (2) HEGITO, II. Interná klinika SZU, Banská Bystrica, (3) AeskuLab, Praha

Drug induced liver injury (DILI) je poškodenie pečene spôsobené liekmi, bylinkovými alebo výživovými doplnkami, po vylúčení iných príčin pečeneového poškodenia. Prejavuje sa od miernej elevácie hepatálnych enzýmov, po zlyhanie pečene až smrť. Podľa hladín pečeneových enzýmov rozdeľujeme poškodenie na hepatocelulárne, cholestatické alebo zmiešané. V tejto kazuistike opisujeme pacienta s DILI po užívaní výživového doplnku. Kazuistika: 44-ročný pacient liečený na artériovú hypertenziu, bol prijatý pre novovzniknutý ikterus. Vstupne laboratórne bola prítomná signifikantná elevácia hepatálnych parametrov v cholestatickom aj hepatitickom ryse, zvýšená zápalová aktivita, hyperbilirubinémia, hypokoagulačný stav. Anamnesticky údaj o predošlej konzumácii doplnkov výživy s obsahom L-arginínu. Doplnené USG a CT brucha, ktoré vizualizovalo splenomegáliu, edematózne presiaknutie oboch lalokov pečene a hypertrofiu lobus caudatus. V rámci diferenciálnej diagnostiky za zmienku stála vysoká hladina IgG pri normálnej podtriede IgG4 a pozitivita ENA protilátok, bez jasnej monoklonovej gamapatie. Jedným z možných vysvetlení bolo DILI pri užívaní výživových doplnkov indukujúce autoimunitnú hepatítidu (AIH), preto sme iniciovali pulznú liečbu kortikoidmi s dobrým efektom. Gastroskopické vyšetrenie nepotvrdilo varixy pažeráka ako prejav eventuálnej portálnej hypertenzie. Napriek priaznivému efektu kortikoterapie sme pokladali za kľúčové jasne identifikovať udalosť a rozlíšiť ALI a ACLF, preto sme konzultovali HEGITO NsP F. D. Roosevelta v Banskej Bystrici za účelom realizácie transjugulárnej biopsie pečene a meraní HvPG. Namerané HvPG nesvedčilo pre prítomnosť závažnej portálnej hypertenzie. Histologickým vyšetrením boli potvrdené črty autoimunitnej hepatitídy a septálna fibróza. Liečba kortikoidmi s postupnou de-trakciou viedla k plnej normalizácii v hepatálnom profile. Záver: Posledná dekáda ukázala, že výživové doplnky môžu spôsobiť širokú škálu DILI a povedomie o ich hepatotoxicite narastá. DILI môže byť asociované s hypergamaglobulinémiou, pozitivitou autoprotilátok a histologickými črtami AIH. Tento špecifický fenotyp DILI označovaný ako liekmi indukovaná autoimunitná hepatitída tvorí asi 9% všetkých DILI. Pacienti profitujú z kortikoterapie.

**COVID-19 CHOLANGIOPATIA, SÉRIA PRÍPADOV PACIENTOV S BIOPSIU PEČENE****Vrbová Petra (1), Adamcová-Selčanová Svetlana (2), Honsová Eva (3), Koller Tomáš (1)***(1) V. interná klinika LFUK a UN Bratislava, (2) HEGITO, II. Interná klinika LFUK a UN Bratislava, (3) AeskuLab Praha*

COVID-19 cholangiopatia predstavuje novú diagnostickú jednotku, ktorá vzniká ako komplikácia u pacientov s ťažkým priebehom COVID-19. Hoci zvýšenie aminotransferáz je bežné na začiatku COVID-19, parametre cholestatického poškodenia sa zvyšujú až v neskorších štádiách ochorenia, pričom môže prísť k akútnemu zlyhaniu pečene až s nutnosťou transplantácie. Stav pripomína sklerotizujúcu cholangitídu kriticky chorých, čomu nasvedčuje aj podobná patológia. Dochádza k ischémii žľčových ciest, ktorá vedie k nekróze cholangiocytov a tvorbe tzv. „biliary cast“ syndrómu. Prezentujeme sériu pacientov po prekonaní ťažkého priebehu COVID-19 s nutnosťou umelej pľúcnej ventilácie a následným vývojom cholestázy a ikteru v odstupe 1,5-3 mesiacov po odznení COVID-19. Biopsia pečene odhalila spoločné charakteristiky, ktorými boli žľčové infarkty, cholestáza, mikrolitiáza so zjazvením žľčovodov s obrazom fibro-obliteratívneho poškodenia, až zaniknutia žľčovodov. Jeden z pacientov podstúpil úspešnú transplantáciu pečene, ďalší je na čakacej listine. U jedného z pacientov bol priebeh cholangiopatie fatálny, zomrel pod obrazom multiorgánového zlyhania. Ukazuje sa, že pacienti s NAFLD/NASH a metabolickými rizikovými faktormi sú viac náchylnejší na cholestatické zlyhanie pečene po COVID-19.

**MANAŽMENT ČAKATELOV NA TRANSPLANTÁCIU PEČENE 2018-2022****Molčan P (1), Koller T (2), Adamcová Selčanová S (1), Bystrianska N (1), Žilinčanová D (1), Vnenčáková J (1), Takáč R (1), Molčanová I (1), Skladaný L (1)***(1) II. Interná klinika SZU - HEGITO, Banská Bystrica, (2) V. interná klinika LFUK a UN Bratislava*

Cirhóza a chronické ochorenia pečene sú celosvetovou hlavnou príčinou morbiditu a mortality. Slovensko sa nachádza na 1. mieste vo výskyte cirhózy na počet obyvateľov. Transplantácia pečene (LTx) je definitívnou liečbou týchto ochorení. Tradične je k transplantácii pečene pacient indikovaný na základe MELD-Na. Pred tzv. otvorením predtransplantačného protokolu hovoríme o potenciálnom kandidátovi, po jeho otvorení o kandidátovi na transplantáciu pečene. Po úspešnom absolvovaní predtransplantačného protokolu pacienta zaraďujeme na listinu čakateľov a hovoríme o čakateľovi na zozname pred transplantáciou pečene. V tejto práci sme sa zamerali na zmapovanie pohybu pacientov v registri RH7 do a z transplantačného protokolu, resp. čakacej listiny a sledovanie vykonania transplantácie a prežívania po nej – podľa V. Mazzaferri tzv. farmakokinetiku transplantačného programu. Tiež sme sledovali rizikové faktory otvorenia a neotvorenia protokolu pred LTx, zaradenia, resp. nezaradenia na zoznam čakateľov na LTx a vyradenia alebo úmrtia z protokolu alebo zoznamu čakateľov. Interval sledovania bol od roku 2018 – do roku 2022.

Od roku 2018 – do roku 2022 bolo do registra RH7 zaradených 996 pacientov. Priemerný vek bol 57 rokov, MELD 17. Ženy tvorili 36,2% pacientov. Protokol bol otvorený u 28% pacientov. Na zoznam čakateľov sa po otvorení protokolu dostalo 41% pacientov. 64% pacientov zo zoznamu čakateľov podstúpilo transplantáciu pečene. Po otvorení protokolu bolo najčastejšou udalosťou zaradenie na zoznam čakateľov, nasledované vyradením z protokolu alebo úmrtím. Po zaradení na zoznam čakateľov bola najpravdepodobnejšou udalosťou transplantácia pečene.



Transplantácia pečene je definitívnou liečebnou modalitou väčšiny pokročilých chronických ochorení pečene. Vybratie ideálneho kandidáta na transplantáciu pečene je náročný proces. Preto poznanie kandidátov na transplantáciu pečene, ako aj rizikových faktorov, môže zefektívniť zaradovanie na zoznam čakateľov pred LTx a zlepšiť výber kandidátov na LTx.

## SUPLEMENTÁCIA VITAMÍNOM D U PACIENTOV S CHRONICKÝM PEČEŇOVÝM OCHORENÍM

**Petrana Martinekova, Mihaela Topala, Mahmoud Obeidat, Krisztina Hagymasi**

*Centre for Translational Medicine, Semmelweis University, Budapest, Maďarsko; EDU Institute of Higher Education, Malta, Centre for Translational Medicine, Semmelweis University, Budapest, Maďarsko; Department of Surgery, Transplantation and Gastroenterology, Semmelweis University, Budapest, Maďarsko*

Okrem účinkov na kostný a kalcium-fosfátový metabolizmus, vitamín D preukázal aj protizápalové a antifibrotické vlastnosti. Prevalencia nedostatku vitamínu D je vysoká u pacientov s chronickým ochorením pečene (CLD) a usmernenia EASL navrhujú doplnenie tejto mikroživiny v prípade zisteného nedostatku. V našej práci sme sa zamerali na vyhodnotenie účinku suplementácie vitamínu D u pacientov s CLD vyhotovením systematického prehľadu a metaanalýzy randomizovaných kontrolovaných štúdií. Systematické vyhľadávanie sme uskutočnili 8. novembra 2022 v troch databázach – MEDLINE, EMBASE, Cochrane. Do analýzy sme zahrnuli štúdie zapadajúce do rámca PICO (P: population; I: intervention; C: control; O: outcomes). Naším primárnym cieľom boli prežívanie (survival), parameter kontrolovaného útlmu (CAP) a meranie tuhosti pečene (LSM). Naším sekundárnym cieľom bolo napríklad hodnotenie homeostázového modelu inzulinovej rezistencie (HOMA-IR). Riziko skreslenia sme vyhodnotili pomocou nástroja RoB 2.

Do analýzy sme zahrnuli 41 štúdií s 3 625 pacientmi. Pri porovnaní kontrolnej skupiny a skupiny suplementovanej vitamínom D bolo celkové RR pre prežitie v 6-mesačnom období 1,14 (95 % CI: 0,85; 1,54) a v 12-mesačnom období 0,99 (95 % CI: 0,83; 1,17). Tri štúdie skúmali účinky suplementácie vitamínu D na steatózu pečene a fibrózu merané pomocou CAP a LSM u pacientov s nealkoholickým tukovatením pečene (NAFLD). V prípade CAP bol celkový priemerný rozdiel (mean difference) -19,37 dB/m (95 % CI: -77,8; 38,85), poukazujúc na tendenciu k nižšej CAP v suplementovanej skupine. V prípade LSM bol celkový priemerný rozdiel -0,45 kPa (95 % CI: -0,81; -0,08). Výsledok metaanalýzy poukázal na časovo-závislý vzorec so vzrastajúcim priemerným rozdielom medzi skupinami pri dlhšom trvaní suplementácie. Tendenciu k nižšiemu HOMA-IR sme sledovali v skupine suplementovanej vitamínom D s celkovým priemerným rozdielom -0,33 (95% CI: -0,96; 0,26). V našej metaanalýze sme pozorovali tendenciu nižšieho CAP, LSM a HOMA-IR v skupine s doplnkom vitamínu D pri porovnaní s kontrolovanou skupinou. Okrem toho nebol meraný žiadny rozdiel v predĺženom prežívaní suplementovaných pacientov. Nízky počet pacientov zahrnutých do analýzy možno považovať za hlavné obmedzenie tejto štúdie. Na preskúmanie skutočného efektu vitamínu D na steatózu a fibrózu pečene odporúčame vykonať viac randomizovaných štúdií s predĺženým skúšobným obdobím (> 6 mesiacov).

**POTREBNÉ A OČAKÁVANÉ (PO)KROKY V DIAGNOSTIKE A LIEČBE HEPATITÍDY B****Hockicková Ivana, Lenártová Patrícia Denisa, Kristian Pavol***Klinika infektológie a cestovnej medicíny, LF UPJŠ a UNLP, Košice*

Chronická hepatitída B zostáva celosvetovo najčastejšou príčinou morbidity a mortality súvisiacej s pečeňou. Súčasná liečba chronickej hepatitídy B nukleoz(t)idovými analógmi (NA) zabezpečuje dlhodobú supresiu replikácie vírusu, avšak funkčné vyliečenie, teda strata HBsAg, je dosiahnutá u minimálneho počtu pacientov. Pacient tak zostáva v trvale zvýšenom riziku vzniku hepatocelulárneho karcinómu (HCC). Nové priamo pôsobiace antivirotiká, ktoré sa zameriavajú na životný cyklus vírusu hepatitídy B, vrátane blokátorov vstupu, modulátorov zostavovania, kovalentne uzavretých cirkulárnych DNA (cccDNA) disruptorov a inhibítorov uvoľňovania povrchového antigénu hepatitídy B, by mohli viesť k strate HBsAg a funkčnému vyliečeniu. Zároveň by kombinácia antivírusových liekov s imunomodulanciami mohla zabezpečiť elimináciu cccDNA a zabezpečiť definitívne vyliečenie sa. Nové lieky so sebou prinesú aj výzvu individualizácie liečby na konkrétneho pacienta. Bude potrebné rozšíriť jednotlivé diagnostické markery na monitorovanie účinkov liečby a predpovedanie rizika komplikácii. Jedným z týchto markerov je kvantitatívne stanovenie HBsAg (qHBsAg), ktorého hladiny korelujú s intrahepatálnou cccDNA. Spodná hranica detekcie súčasne dostupných testov je 5mIU/ml. Nové ultrasenzitívne testy by mohli byť užitočné na identifikáciu minimálnej transkripčnej aktivity cccDNA. Iný marker, HBcrAg vykazuje tiež významnú koreláciu s cccDNA a môže byť nápomocný pri predpovedaní vývoja HCC a reaktivácie HBV u imunosuprimovaných pacientov. Ďalší marker, HBV RNA, sa ukazuje ako potenciálny marker bezpečného prerušenia liečby. Prostredníctvom hladiny HBV RNA vieme merať počet viriónov obsahujúcich pregenómovú RNA, ktoré sa uvoľňujú z infikovaných hepatocytov. Tieto virióny môžu byť hlavným typom viriónov počas liečby NA, pretože sérová hladina HBV RNA je vyššia u pacientov užívajúcich NA. Lepšie monitorovanie chronickej hepatitídy B prostredníctvom nových markerov, ako aj vývoj nových liečebných možností sú potrebným a očakávaným krokom k eliminácii chronickej hepatitídy B. Práca bola podporená grantom Agentúry na podporu výskumu a vývoja (APVV-18-0171).

**CHRONICKÉ OCHORENIE PEČENE AKO SIGNIFIKANTNÝ RIZIKOVÝ FAKTOR HORŠIEHO PREŽÍVANIA U PACIENTOV S AKÚTNOU PANKREATITÍDOU****Jakub Hoferica (1), Ruben Zsolt Borbély (2,3), Ali Nebejati (2), Eszter Ágnes Szalai (2,4), Ádám Zolcsák (2,5), Dániel Veres (2,5), Bálint Eróss (2,7), Krisztina Hagymási (2,5), Péter Hegyi (2,7,8,9), Péter Jenő Hegyi (2,4), Peter Banovčín (1)**

(1) *University Hospital in Martin, Jessenius Faculty of Medicine in Martin, Comenius University, Martin, Slovakia,* (2) *Centre for Translational Medicine, Semmelweis University, Budapest, Hungary,* (3) *Department of Medical Imaging, Bajcsy-Zsilinszky Hospital and Clinic, Budapest, Hungary,* (4) *Department of Restorative Dentistry and Endodontics, Semmelweis University, Budapest, Hungary,* (5) *Department of Biophysics and Radiation Biology, Semmelweis University, Budapest, Hungary,* (6) *Department of Surgery, Transplantation and Gastroenterology, Semmelweis University, Budapest, Hungary,* (7) *Institute of Pancreatic Diseases, Semmelweis University, Budapest, Hungary,* (8) *Institute for Translational Medicine, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary,* (9) *Translational Pancreatology Research Group, Interdisciplinary Centre of Excellence for Research Development and Innovation University of Szeged, Szeged, Hungary.*

Na svete trpí chronickým ochorením pečene (CLD) 1.5 miliarda pacientov, pričom incidencia v poslednej dekáde významne narastá. V literatúre je popisovaný vplyv špecifických chronických ochorení pečene na priebeh akútnej pankreatitídy, avšak presné dáta na špecifickú morbiditu a mortalitu nie sú dostupné. Cieľom tejto práce bolo realizovať systémový prehľad svetovej literatúry a následne tvorba meta-analýzy z dostupných dát vplyvu chronického ochorenia pečene na priebeh a výsledky akútnej pankreatitídy. Vykonali sme systematický prehľad svetovej literatúry k októbru 2022 v troch databázach (Embbase, Medline a Central databases). Do štúdie boli zaradené publikácie zaoberajúce sa pacientami s akútnou pankreatitídou a prítomnosťou, resp. neprítomnosťou chronického pečeneového ochorenia. Následne sme vyrátali odds ratio (OR) za pomoci Mantel-Haenszelovej metódy.

Celkovo sme analyzovali 11,397 publikácií z toho 37 spĺňalo kritéria na zaradenie do meta-analýzy. Chronické ochorenie pečene signifikantne zvýšilo pravdepodobnosť úmrtia pacientov s akútnou pankreatitídou (OR 2.45), 95% interval spoľahlivosti (CI 1.48 to 4.05)  $p=0.001$ . V prípade pacientov s CLD bola taktiež vyššia pravdepodobnosť renálneho zlyhania s OR 1,79 (1,30 to 2,45), srdcového zlyhania OR 2,22 (0,75 to 6,56) a respiračného zlyhania s OR 2,47 (1,58 to 3,86). Lokálne komplikácie boli častejšie v skupine pacientov s CLD, pre akútnu nekrotickú kolekciu bolo OR 2,53 (1,86 to 3,45) a pre akútnu tekutinovú kolekciu OR 2,39 (1,62 to 3,52).

Pacienti s chronickým ochorením pečene majú závažnejší priebeh akútnej pankreatitídy a majú vyššie riziko úmrtia, lokálnych a systémových komplikácií. Títo pacienti môžu benefitovať z vyššej miery monitoringu.

## LIEČEBNÁ ODPOVEĎ NA KYSELINU URSODEOXYCHOLOVÚ U PACIENTOV S PRIMÁRNOU BILIÁRNOU CHOLANGITÍDOU: SYSTÉMOVÝ PREHLAD A META-ANALÝZA

Jakub Gazda (1), Sylvia Dražilová (1), Matej Gazda (2), Martin Janičko (1), Tomáš Koky (1), Marián Macej (1), Marco Carbone (3), Peter Jarčuška (1)

(1) II. interná klinika UPJŠ LF a UNLP, (2) Intelligent Information Systems Laboratory, Technical University of Kosice; (3) Division of Gastroenterology and Centre for Autoimmune Liver Disease, University of Milano-Bicocca

Liečebná odpoveď na kyselinu ursodeoxycholovú bola u pacientov s primárnou biliárnou cholangitídou definovaná rôznymi spôsobmi. Vzhľadom na absenciu zlatého štandardu a heterogenitu používaných definícií v klinickej aj vedeckej praxi sme sa rozhodli zistiť, ktorá definícia liečebnej odpovede je v dlhodobom horizonte najpresnejším prediktívnym modelom. Realizovali sme systémový prehľad a meta-analýzu definícií liečebných odpovedí na kyselinu ursodeoxycholovú u pacientov s primárnou biliárnou cholangitídou a ich korešpondujúcich validácií. Identifikovali sme 16 individuálnych definícií liečebných odpovedí a 96 ich externých validácií. Barcelona, Paris-1, Paris-2, Rotterdam, Toronto, GLOBE a UK-PBC Risk skórovacie systémy sú aktuálne extenzívne externe validované. Výsledky systémového prehľadu sú nasledovné: GLOBE a UK-PBC Risk skórovacie systémy majú najvyššiu diskriminačnú schopnosť (AUROC 0.83-0.94, respektíve 0.79-0.95) a nonresponse predstavuje pre pacienta najvyššie riziko (HR 3.03 (95% CI 2.60-3.52) – 5.05 (95% CI 4.43-5.74)g, respektíve HR 3.39 (95% CI 3.10-3.72)). Výsledky meta-analýzy sú nasledovné: Najvyšší pomer rizík kvantifikovaný meta-analýzou predstavuje Paris-1 definícia (HR 4.22, 95% CI 2.55-6.98), avšak vzhľadom na výraznú heterogenitu neboli v meta-analýze uvažované GLOBE a UK-PBC Risk skórovacie systémy.

GLOBE Score a UK-PBC Risk Score sú aktuálne najvhodnejšie stratifikačné systémy na alokáciu druholíniovej liečby u pacientov s primárnou biliárnou cholangitídou.



## INTERAKCIA RIZIKOVÝCH FAKTOROV ALD A NAFLD V KONTEXTE PROJEKTU SIRIUS

Szántová Mária, Koller Tomáš, tím SIRIUS

*III. interná klinika LFUK a UNB, V. interná klinika LFUK a UNB, HEGITO II. Interná klinika SZU UN F. D. R. Banská Bystrica*

**Pozadie problému:** Európa je bezkonkurenčným lídrom v konzumácii alkoholu. Alkoholová choroba pečene v poslednom desaťročí prebehla iné príčiny v európskom i americkom registri čakateľov na transplantáciu pečene. Slovensko vedie v morbidite i mortalite na cirhózu i choroby pečene vo svete. U mladých dospelých do 45 rokov je mortalita na choroby pečene už po 3. rok najčastejšou príčinou.

Skríningový nástroj formou Dotazníka AUDIT bol schválený WHO už v r. 1982 a jeho skrátená podoba formou 3-otázkového AUDIT C bola navrhnutá Bushom a neskôr podporená ďalšími autormi a implementovaná Odporúčaniami EASL aj AASLD. Hranice pre rizikovú konzumáciu boli odporúčané na 4 a viac body pre ženy, resp. 5 a viac pre mužov. V kontexte uvedených odporúčaní sme inkorporovali AUDIT C do celoslovenského skríningu chorôb pečene v projekte SÍRIUS realizovanej HEGITO tímom pod záštitou Slovenskej hepatologickej spoločnosti a vedením L. Skladaného.

**Cieľ práce:** V rámci komunitnej vetvy projektu SÍRIUS zistiť rizikovú konzumáciu alkoholu u dospelých osôb s doposiaľ nepoznanou chorobou pečene v rôznych lokalitách Slovenska.

**Metódy práce:** Skríning chorôb pečene bol vykonaný sériou dotazníkov, pomocných laboratórnych vyšetrení a elastografie pečene na celkovom súbore 1954 osôb v doposiaľ 20 stanovištiach. Riziko konzumácie alkoholu sme vyhodnotili predbežne u 889 osôb (41% mužov, 59% žien) z 12 stanovišť.

**Výsledky:** Zistili sme rizikovú konzumáciu alkoholu u 14,3% osôb (43% mužov, 57% žien) podľa AUDIT C pri cut off  $\geq 4$ , resp.  $\geq 5$ . Pri použití cut off  $\geq 3$ , resp.  $\geq 4$  malo rizikovú konzumáciu alkoholu 253 osôb (34% mužov a 24% žien). Vzhľadom na to, že abdominálnu obezitu malo 78% všetkých osôb a priemerné BMI celého súboru bolo v pásme nadváhy (27,3) s priemerným obvodom pásu 92 cm u žien a 101,5 cm u mužov, považujeme za opodstatnené znížiť cut off pri AUDIT C o 1 bod na úroveň  $\geq 3$  pre ženy, resp.  $\geq 4$  pre mužov. Podľa AUDIT C3 (tretej otázky reflektujúcej nárazové pitie) bolo rizikom alkoholu ohrozených 50,4% osôb. Štatisticky významné rozdiely sme zistili v troch kategóriách medzi skupinou AUDIT C  $< 3$  a AUDIT C  $\geq 3$ , a to vo veku, fajčení a konzumácii UPF. Riziková skupina bola o 10 rokov mladšia (56 r. vs. 46 r. s  $p < 0,001$ ) s prevahou fajčiarov o 10% u mužov (pri  $p=0,026$ ) a o 11% u žien ( $p=0,009$ ). U osôb s AUDIT C  $\geq 3$  body bola vyššia miera konzumácie UPF ( $p=0,003$ ).

**Záver:** Každá 4. žena a každý 3. muž majú rizikovú konzumáciu alkoholu, nárazovým pitím je ohrozený každý 2. Slovák/Slovenka. Pojem riziková konzumácia alkoholu nadobúda nový obsah v kontexte zistenej 78% prevalencie abdominálnej obezity. V prítomnosti nadváhy je riziková už aj minimálna, resp. akákoľvek konzumácia alkoholu z aspektu progresie fibrózy pečene, ako aj kardiovaskulárnych a nádorových dôsledkov. Riziková konzumácia alkoholu je potencovaná rizikom fajčenia a nadmerného príjmu UPF. Výsledky projektu SIRIUS podporujú urgentnú potrebu inkorporácie včasnej intervencie formou jednoduchej rady u osôb s rizikovou konzumáciou alkoholu. Skríning formou jedinej tretej otázky AUDIT C považujeme v slovenských podmienkach za najoptimálnejšiu formu s najvyššou mierou efektivity v praxi všeobecných praktických aj odborných lekárov.



# TRENDY

v hepatológii

1/2023

Trendy v hepatológii



SLOVAK SOCIETY OF HEPATOLOGY | SHS | SLOVENSKÁ HEPATOLOGICKÁ SPOLOČNOSŤ

ISSN 1337-9836