

TRENDY

v hepatológii

Ročník 15, číslo 2/2023

Editoriál	3	Článok	4	Článok	11
<i>Úvodné slovo</i>		<i>Subklinický zápal a chronické choroby pečene</i>		<i>Fekálna mikrobiál- na transplantácia v liečbe ochorení pečene</i>	

TIRÁŽ

15. ročník, číslo 2/2023
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.
doc. MUDr. Sylvia Dražilová, PhD.
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. Ľubomír Skladaný, PhD.
doc. MUDr. Mária Szantová, PhD.
doc. MUDr. Martin Zima, PhD.

Vydavateľ:

PHARMEDCONS, s.r.o., Jurigovo nám. 5,
841 04 BRATISLAVA, IČO 35 905 115
tel: +421 905 617 988, fax: +421 905 677 988
e-mail: pharmedcons@pharmedcons.sk
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: 1.12.2023

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

OBSAH

Editoriál	3
doc. MUDr. Sylvia Dražilová, PhD.	
Subklinický zápal a chronické choroby pečene	4
MUDr. Slavomíra Komárová MUDr. Želmíra Šuchová doc. MUDr. Sylvia Dražilová, PhD.	
Fekálna mikrobiálna transplantácia v liečbe ochorení pečene	11
MUDr. Natália Kubánek MUDr. Karolína Kristína Šulejová MUDr. Daniel Ján Havaj MUDr. Daniela Žilinčanová MUDr. Svetlana Adamcová Selčanová, PhD. PhDr. Janka Vnenčáková doc. MUDr. Ľubomír Skladaný, PhD. doc. MUDr. Tomáš Koller, PhD.	

Vážení čitatelia Trendov v hepatológii,

prešlo pol roka od prvého čísla Trendov a opäť sa schyľuje k nášmu tradičného podujatiu Slovenskej hepatologickej spoločnosti, ktorým je Monotematický hepatologický deň. Pri tejto príležitosti Vám radi prinášame ďalšie tohtoročné číslo Trendov. Za posledných 6 mesiacov sa v hepatologickom živote udialo množstvo udalostí a mali sme možnosť sa zúčastniť tradičných aj netradičných podujatí. Medzi najvýznamnejšiu udalosť považujem iniciatívu premenovanie tukovej choroby pečene na steatotickú chorobu pečene, ktorá bola prezentovaná na stretnutí EASL vo Viedni. Druhou udalosťou je úspešné pokračovanie projektu SIRIUS na Slovensku, ktorému sa podarilo navštíviť všetky kraje a okrem samotného skríningu chorôb pečene aj zvýšiť povedomie občanov a odbornej verejnosti o chorobách pečene. Nadchádzajúci monotematický deň bude preto venovaný najčastejším chorobám pečene z pohľadu ich liečby, teda slovami hlavného organizátora podujatia prof. Štefana Hrušovského, „tromfov“, ktoré ako hepatológovia, internisti, chirurgovia alebo rádiológovia držíme v rukách a snažíme sa ich použiť v liečbe chorôb pečene v tom správnom momente.

Sme taktiež veľmi radi, že v aktuálnom čísle Trendov nájdete dve zaujímavé a inovatívne príspevky mladých hepatológov. Jeden príspevok rozoberá najnovšie poznatky o subklinickom zápale v patogenéze chorôb pečene. Druhý príspevok sa týka možností využitia fekálnej mikrobiálnej transplantácie v liečbe chorôb pečene.

Pri čítaní Trendov Vám želám veľa pohody a teším sa na osobné stretnutia s Vami na Monotematickom dni.

S úctou a pozdravom

doc. MUDr. Sylvia Dražilová, PhD.
Prezidentka SHS o.z. SLS

SUBKLINICKÝ ZÁPÁL A CHRONICKÉ CHOROBY PEČENE

Slavomíra Komárová, Želmíra Šuchová, Sylvia Dražilová

II. Interná klinika UPJŠ LF a UNLP, Košice

Abstrakt

Choroby pečene sú celosvetovo hlavnou príčinou úmrtnosti a predstavujú široké spektrum chorôb s rôznou alebo neznámou etiológiou. Absolútny počet prípadov chronických ochorení pečene, vrátane akéhokoľvek štádia závažnosti ochorenia, sa celosvetovo odhaduje na 1,5 miliardy. Najčastejšími príčinami sú nealkoholová tuková choroba pečene, chronické hepatitídy a alkoholová choroba pečene. Chronický zápal pečene vedie k fibróze a v konečnom dôsledku k rozvoju cirhózy. Správna funkcia pečene môže byť overená radom špecializovaných klinických vyšetrení, ktoré stanovujú hladinu typických enzýmov, metabolitov alebo látok spojených s aktivitou pečene. Detekcia ideálneho biomarkera by mala byť neinvazívna, konkrétna molekula by mala poskytnúť širší klinický pohľad, respektíve efektívny skriningový nástroj odrážajúci informáciu patofyziológie prebiehajúceho procesu ochorenia, jeho dynamiky. V neposlednom rade by mal informovať o chorobnom procese, dokonca aj v latentnej alebo včasnej fáze. Znalosť zápalových procesov prebiehajúcich v pečeni v dôsledku jej chronického poškodenia by mohla v klinickej praxi predstavovať potenciálne možnosti využitia konkrétnych zápalových biomarkerov ako diagnostických, ale najmä prediktívno-prognostických ukazovateľov ochorení pečene.

Kľúčové slová: zápal, subklinický zápal, choroby pečene

SUBCLINICAL INFLAMMATION AND CHRONIC LIVER DISEASES

Slavomíra Komárová, Želmíra Šuchová, Sylvia Dražilová

II. Department of General medicine , PJ Šafárik University, Faculty of Medicine and L Pasteur University Hospital, Košice

Abstract

Liver diseases are the leading cause of mortality worldwide and represent a wide spectrum of diseases with different or unknown etiology. The absolute number of cases of chronic liver diseases, including any current disease severity, is estimated at 1.5 billion worldwide. The most common causes are non-alcoholic fatty liver disease, chronic hepatitis and alcoholic liver disease. Chronic inflammation of the liver leads to fibrosis and eventually to the development of cirrhosis. The correct function of the liver can be verified by a series of specialized clinical examinations that determine typical enzymes, metabolites or substances associated with the activity of the liver. The detection of an ideal biomarker should be non-invasive, a specific molecule should provide a broader clinical view, it should inform about the disease process, even in the latent or early phase. Knowledge of the inflammatory processes taking place in the liver as a result of its chronic damage could represent potential possibilities of using special inflammatory biomarkers as diagnostic, but especially predictive and prognostic indicators of liver diseases in clinical practice.

Key words: inflammation, subclinical inflammation, liver diseases

Úvod

Pečeň je druhým najväčším orgánom ľudského tela s množstvom funkcií, vrátane syntetickej, metabolickej, detoxikačnej, exkretnej, nešpecifickej protektívnej a regulačnej. Chronické ochorenie pečene je progresívne zhoršovanie funkcií pečene na dobu dlhšiu ako šesť mesiacov. Ide o nepretržitý proces zápalu, deštrukcie a regenerácie pečenevého parenchýmu, ktorý často vedie k fibróze a cirhóze, teda narušeniu architektúry pečene. Ochorenia pečene prebiehajú v počiatočných štádiách často asymptomaticky alebo sú sprievodné príznaky nešpecifické a k stanoveniu definitívnej diagnózy nezriedka dôjde až v pokročilom štádiu choroby. Príznaky môžu často závisieť od komplikácií, ktoré sa u pacienta vyvinú. Významné komplikácie sú spôsobené portálnou hypertenziou (pažerákové varixy, ascites), hepatocelulárnou insuficienciou (ikterus, hepatálna encefalopatia) a hepatocelulárnym karcinómom. Čím skôr sú symptómy a komplikácie identifikované, tým lepšia je prognóza. U pacientov s chronickým ochorením pečene je na dosiahnutie čo najlepších výsledkov potrebný medziodborový tím, ktorý sa skladá z lekárov prvého kontaktu, gastroenterológov/hepatológov, dietológov, sociálnych pracovníkov a komunitných sestier. Neoddeliteľnou súčasťou sú rutinné laboratória, endoskopické pracoviská a tiež transplantáčne centrá, v prípade pacientov, ktorí sú kandidátmi na transplantáciu pečene.

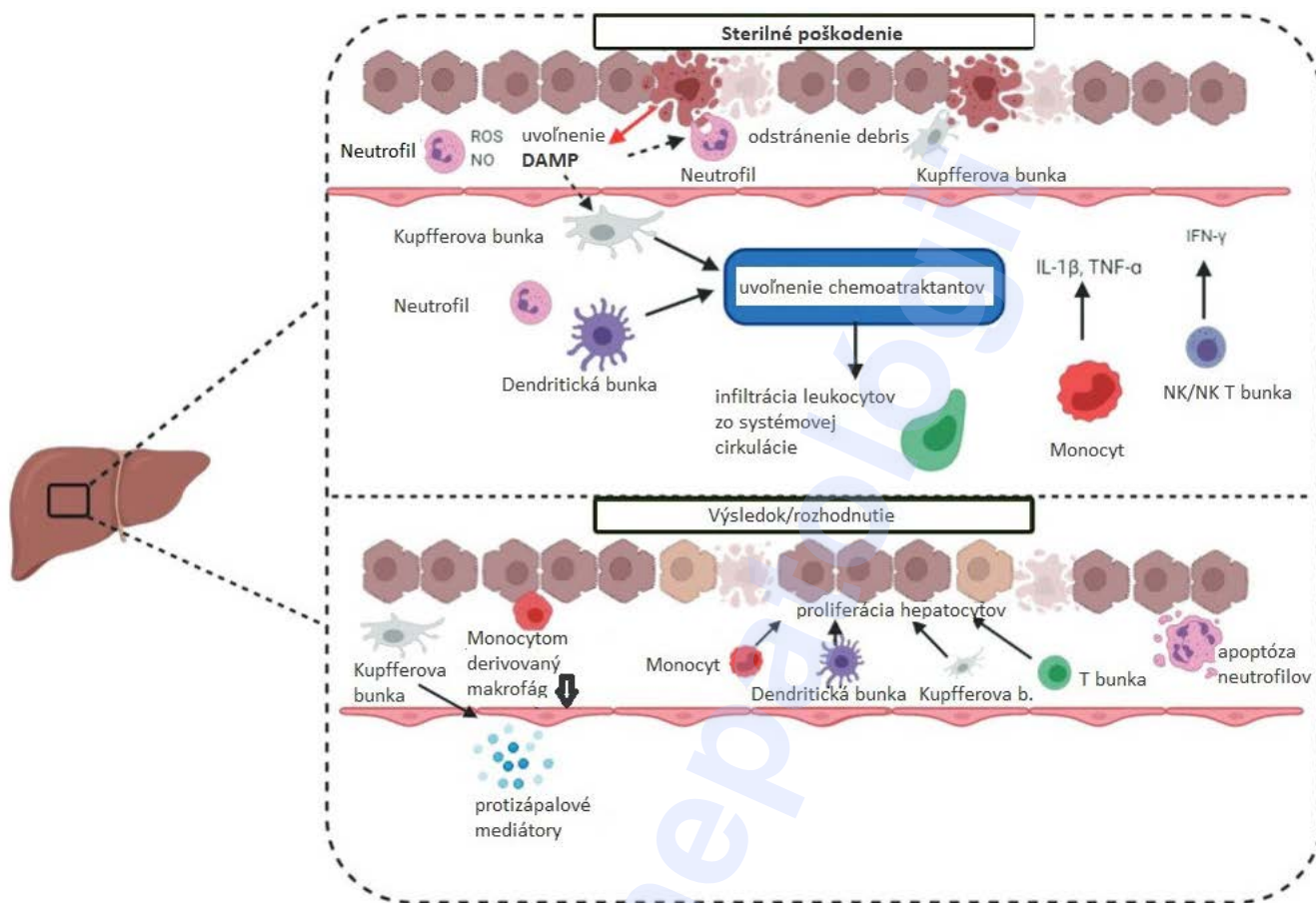
Zápal

Zápal je komplexná systémová reakcia vyvinutá na zvládnutie bunkového poškodenia, buď v dôsledku infekčného agens alebo iného inzultu, ktorý narúša integritu a funkciu tkaniva. Zápal je možné širšie definovať ako obrannú reakciu, zahŕňajúcu aktiváciu imunitných a neimunitných buniek v reakcii na inzult ako je infekcia, toxické zlúčeniny, poškodené bunky alebo ožiarenie s cieľom obnoviť homeostázu tkanív. V ideálnom prípade pomáha odstrániť nežiaduce patogény alebo poškodené tkanivo. V prípade pretrvávania a

šírenia škodlivých zápalových stimulov môže zápal prejsť do chronickej formy, trvajúcej niekoľko dní alebo rokov, čo vedie k fibróze a/alebo dysfunkcii tkanív a orgánov. Imunitný systém pečene je navrhnutý tak, aby toleroval rôzne cudzie častice na udržanie homeostázy v zdravej pečeni. Neustála aktivácia a regulácia zaisťujú, že pri napadnutí tkaniva patogénmi dôjde k vhodnej imunitnej aktivácii. Neschopnosť presne rozlíšiť, regulovať alebo účinne vyriešiť zápal ohrozuje integritu tkaniva. Viaceré vedecké a klinické dôkazy spájajú dysregulované imunitné a zápalové reakcie pečene po sterilnom poškodení s niekoľkými patologickými stavmi pečene, najmä s nealkoholovou steatohepatitídou a ischemicko-reperfúznym poškodením. Zánik/smrť hepatocytov počas sterilného poškodenia pečene spôsobuje uvoľnenie DAMPs (molekulové štruktúry asociované s poškodením), čo vedie k sekrécii cytokínov, prozápalových a protizápalových mediátorov, prebieha podpora angiogenézy, následne regenerácia a proliferácia hepatocytov, nahrádza sa stratený parenchým. Reakcia na akútny sterilný zápal (obrázok 1) je fyziologická a výsledkom je obnovenie tkanivovej homeostázy. Avšak, pretrvávajúca prítomnosť stimulov, vedie k chronickému sterilnému zápalu, teda patológii. Tieto stimuly môžu vyvolať zánik hepatocytov, nadmerné ukladanie tuku v hepatocytoch a viesť k lipotoxicite, ischemii, reperfúzií a ischemickému poškodeniu.

Biomarkery zápalu

Existuje naliehavá potreba spoľahlivého monitorovania zápalového stavu v súvislosti s prevenciou alebo liečbou ochorení, nevynímajúc ochorenia pečene. Zmysluplne sledovať zápal znamená, že sledované biomarkery musia reflektovať skúmaný zápalový proces a musia predikovať budúci zdravotný stav. Zápal ako taký je nevyhnutný, zložitý fyziologický proces, ktorého sa zúčastňuje množstvo buniek a mediátorov- peptidové proteíny cirkulujúce v krvnom obehú (cytokíny, chemokíny, rozpustné formy adhézných molekúl



Obr. 1: Akútna reakcia na sterilné poškodenie pečene (Zdroj: upravené podľa: (Ahmed et al. 2021))

a proteíny akútnej fázy a mnohé iné). Sú spoločné pre všetky zápalové ochorenia, akútne a chronické zápalové reakcie, zápal vysokého aj nízkeho stupňa. Mnohé z týchto rozpustných markerov sú prítomné v ľahko detegovateľných koncentráciách v krvnom obeh zdravých jedincov, aj keď nie vždy je jasné, akú úlohu zohrávajú. Na druhej strane, existujú zápalové markery špecifické pre zápalové ochorenie, ktoré sa zvyčajne nedajú merať alebo sú prítomné u zdravých jedincov vo veľmi nízkych koncentráciách. Zameranie sa na výskum zápalu a prozápalových markerov, ktoré sú súčasťou amplifikačnej kaskády alebo spôsobujú poškodenie tkaniva, a faktory, ktoré ich ovplyvňujú možno v klinickej praxi použiť na rozlíšenie choroby. Je potrebné zmieniť aj protizápalové markery, ktoré spôsobujú zníženie produkcie zápalových mediátorov (antagonisti receptorov, rozpustné formy receptorov, cytokíny a lipidové mediá-

tory). V súčasnosti neexistuje konsenzus o tom, ktoré markery zápalu najlepšie predstavujú zápal nízkeho stupňa alebo môžu odlíšiť akútny a chronický zápal resp. fázu iniciácie, šírenia a riešenia zápalovej reakcie. Pre väčšinu zápalových markerov existujú obmedzené informácie o prediktívnej hodnote (rozdiely alebo zmeny) ich koncentrácie. Informácie o ich úlohe ako (nezávislých) markerov rizika a výsledku ochorenia do značnej miery chýbajú. Okrem toho existuje veľa modifikujúcich faktorov (napríklad vek, fyzická aktivita, fajčenie, genotyp), ktoré ovplyvňujú koncentráciu zápalových markerov v danom čase. Početné publikované štúdie boli zamerané na detekciu prognosticko-prediktívnej funkcie jednej molekuly konkrétneho biomarkera, avšak v súčasnosti je známe, že identifikácia a charakterizácia prognostického alebo diagnostického algoritmu viacerých biomarkerov, skupiny molekúl pri tomto type procesov je

viac než esenciálna z pohľadu ich senzitívnej a špecifickej funkcionality vo vzťahu k ochoreniam pečene. Detekcia ideálneho biomarkera by mala byť neinvazívna, konkrétna molekula by mala poskytnúť širší klinický pohľad, respektíve efektívny skriningový nástroj, odrážajúci informáciu patofyziológie prebiehajúceho procesu ochorenia, jeho dynamiky. V neposlednom rade by mal informovať o chorobnom procese, dokonca aj v latentnej alebo včasnej fáze. Táto charakteristika komplexne už neplatí ani pre v súčasnosti klinicky a epidemiologicky najviac overené a využívané biomarkery (hs-CRP, IL6, IL8, IL1 a TNF- α) systémového (aj subklinického) zápalu.

Zápal a črevný mikrobióm

V súčasnosti je známych 1000 druhov baktérií a približne 1014 mikroorganizmov, ktoré tvoria ľudskú črevnú mikroflóru (baktérie, archaea, eukaryotické mikroorganizmy, vírusy). Dva dominantné, Bacteroidetes a Firmicutes, tvoria 90 % baktérií v ľudskom tráviacom trakte. Črevný mikrobióm hrá zásadnú úlohu pri trávení potravy, syntéze vitamínov, metabolizme, funkcii imunitného systému, zápaloch a bunkovej proliferácii. Poruchy mikrobiómu alebo dysbióza sa v poslednom čase spájajú s viacerými ochoreniami, vrátane širokého spektra porúch pečene. Nové dôkazy podporujú obojsmerný vzťah medzi črevným mikrobiómom a pečeňou, ktorý je výsledkom toho, že pečeň dostáva 75 % zásob krvi z čriev cez portálnu žilu a uvoľňuje žlčové kyseliny do žlčových ciest. Črevná mikrobiota teda môže prispievať k vzniku ochorenia pečene, ktoré môžu byť ovplyvnené bakteriálnym zložením, metabolizmom žlčových kyselín, stravou, environmentálnymi faktormi a genetikou. Črevná mikroflóra prispieva k chronickému zápalu nielen produkciou endotoxínov, ale aj cytokínmi. Aktiváciou prozápalových cytokínov (TNF- α a IL-6) sa spúšťa systémový zápal. Dysbióza môže viesť k náboru a aktivácii pečeňových imunitných buniek, čo prispieva k progresii ochorenia pečene.

Zápal a fibrogenéza

„Metabolická“ steatotická choroba pečene MASLD je odporúčaný termín medzinárodnou skupinou expertov, ktorý má nahradiť dlho používaný termín NAFLD (nealkoholová tuková choroba pečene) a MAFLD (metabolická s dysfunkciou asociovaná tuková choroba pečene). Odkazuje na stukovatenie pečene a zápal pozorovaný v bioptických vzorkách pacientov, ktorí mali iné metabolické poruchy, ako je obezita a neboli konzumentmi alkoholu. Označuje nadmernú akumuláciu tuku v pečeni, čo zodpovedá prítomnosti steatózy vo viac ako 5 % hepatocytov, dokumentovanej histológiou pečene u ľudí, ktorí nepijú rizikové množstvo alkoholu a nemajú iné príčiny steatózy. Otvorenou výzvou je zistiť príčiny prečo niektorí ľudia so steatotickou chorobou pečene prechádzajú do pokročilého ochorenia pečene, zatiaľ čo iní nie. Dohoda o termíne „MASLD“ vznikla za účelom zdôrazniť metabolickú etiológiu tohto spektra stavov. Ukázalo sa, že v priebehu rokov majú pacienti so steatotickou chorobou pečene vysokú pravdepodobnosť vzniku iných metabolických komorbidít a kardiovaskulárnych ochorení, v porovnaní s pacientmi bez tohto ochorenia. Napriek silnému negatívnemu vplyvu na ľudské zdravie, nie je k dnešnému dňu ešte schválená terapia na zvrátenie tohto stavu. Chronický zápal, ktorý sa vyskytuje pri nealkoholovej steatohepatitíde, je centrálnou patofyziologickou cestou, ktorá usmerňuje progresiu ochorenia cez rastúce stupne fibrózy smerom k cirhóze pečene.

Zápal a karcinogenéza

V súčasnosti je dobre známe, že biológiu nádorov ovplyvňujú nielen malígne bunky, ale aj iné zložky mikroprostredia nádoru. Dlhú dobu sa predpokladalo, že chronický zápal a fibróza sa podieľajú na karcinogenéze. Chronický zápal môže podporovať tumorogézu prostredníctvom bunkovej proliferácie sprostredkovanou rastovými faktormi a cytokínmi, apoptotickej rezistencie, imunosupresie a voľnými radikálmi indukovanými oxidačným poškodením.

ním deoxyribonukleovej kyseliny. Fibróza by mohla spôsobiť poruchu v dynamike mikroprostredia nádoru, čo by potenciálne poškodilo mechanizmus sledovania genómu normálnych epitelových buniek. Stephen Paget v roku 1889 vyslovil hypotézu, že metastatická destinácia nádoru závisí od podobnosti medzi mikroprostredím primárneho nádoru a mikroprostredím v mieste metastáz. Odvtedy došlo k významnému pokroku v chápaní vplyvu mikroprostredia na správanie malígnych buniek od počiatkovej tumorogenézy cez progresiu až po rezistenciu na liečbu. V tomto kontexte sa stróma vzťahuje na zložku orgánu, ktorá poskytuje biomechanickú a nutričnú podporu zodpovedajúcemu parenchýmu. Konkrétne zahŕňa imunitné bunky, fibroblasty, mezenchymálne, stromálne a endotelové bunky, ďalej pericyty, adipocyty a extracelulárnu maticu (pozostávajúcu z kolagénu, proteoglykánov, glykozaminoglykánov a iných makromolekúl), ktorá poskytuje štruktúrnu a biochemickú podporu pre bunkové zložky v okolitom parenchýme. Je potrebné poznamenať, že niektorí autori nezahŕňajú imunitné bunky ako súčasť strómy, avšak imunitné bunky, ako sú makrofágy, neutrofile a lymfocyty, zohrávajú integrálnu úlohu vo funkcii parenchymálnych buniek a môžu mať ďalekosiahle účinky na biológiu nádoru a jeho následné správanie. Ukázalo sa, že oba procesy (zápal a fibróza) upregulujú expresiu niekoľkých tumorigénnych signálnych dráh vrátane nukleárneho faktora kappa ľahkého reťazca aktivovaných B buniek (NF- κ B), signálnych prevodníkov, aktivátorov transkripcie a fosfatidylinozitid 3-kinázy (PI3K) a to prostredníctvom uvoľňovania prozápalových cytokínov. Preto je niekoľko zápalových a fibrotických stavov spojených so spustením vývoja nádoru v príslušnom orgáne, či už v dôsledku autoimunitných reakcií (zápalové ochorenie čriev a kolorektálny karcinóm), bakteriálnych alebo vírusových infekcií (pneumónia alebo tuberkulóza a nádory pľúc) a faktorov prostredia (oxid kremičitý a nádory pľúc).

Zápal a prognostický význam NLR a CRP

Pomer neutrofilov k lymfocytom (NLR) je neinvazívny biomarker, ktorý odráža systémový zápal. Chorobnosť, progresia fibrózy a cirhózy pečene vysoko koreluje so zápalom. NLR by teda mohol byť užitočným ukazovateľom na posúdenie prognózy pacientov s chronickými ochoreniami pečene. Chronický zápal hrá dôležitú úlohu pri progresii MASLD k nealkoholovej steatohepatitíde. Obezita, ako globálny zdravotný problém a rizikový faktor steatotickej choroby pečene, sa stala jednou z hlavných príčin ochorení pečene. Mnohé štúdie naznačujú, že existuje možnosť korelácie medzi NLR a nealkoholovou steatohepatitídou alebo NASH indukovanou fibrózou a cirhózou. Tento index však odráža iba zápal a imunitnú funkciu, avšak nedokáže vyhodnotiť ďalšie faktory, ktoré môžu byť spojené so závažnosťou poškodenia pečene. Ako prognostický marker nie je teda uplatniteľný u všetkých pacientov s chronickým ochorením pečene, keďže zápal nie je jediným faktorom progresie ochorenia. V prítomnosti zápalového ochorenia sa cirkulujúce neutrofile často zvyšujú a cirkulujúce lymfocyty často klesajú. Pri vývoji NASH je pozoruhodná nadprodukcia IL-1 α a IL-1 β z rezidentných pečenejových buniek. Zistilo sa, že nedostatok jedného z interleukínov dostatočne chráni pred rozvojom NASH. Okrem toho lipotoxicita vedúca k rozvoju NASH deštruuje hepatocyty prostredníctvom apoptózy a nekrózy. Nekróza zase aktivuje makrofágy, neutrofile a prozápalové dráhy, čo vedie k zvýšeniu NLR. V roku 2015 Yilmaz a kolegovia porovnávali NLR a C-reaktívny proteín (CRP) ako premenné pri pochopení histopatológie fibrózy pečene. Zistili, že NLR sa významne zvyšuje so steatózou a fibrózou, zatiaľ čo CRP nie. Preto dospeli k záveru, že NLR je neinvazívnym klinickým diagnostickým nástrojom pre NASH a fibrózu v porovnaní s CRP. Niektoré štúdie naznačujú, že hladiny hs-CRP sú významne zvýšené u pacientov s NASH v porovnaní s jednoduchou steatózou, ako aj u pacientov s pokročilou fibrózou. Na rozdiel od toho Hui a ko-

legovia naznačujú, že hs-CRP presne nepredpovedalo závažnosť MASLD z histologického hľadiska, pretože nezistili žiadnu koreláciu medzi hladinami hs-CRP a stupňami steatózy, fibrózy alebo nekrozápalu. Yilmaz a kolegovia uvádzajú, že NLR súvisí s fibrózou aj nekrozápalom - to naznačuje, že NLR je silnejším prediktorom NASH a závažnosti fibrózy. Štúdie naznačujú, že prítomnosť neutrofilov v stróme nádoru je spojená so zlou prognózou, zatiaľ čo infiltrácia lymfocytov v okolí nádoru je údajne spojená s lepšou prognózou. NLR má teda atraktívnu prognostickú hodnotu pre pacientov s nádorovými ochoreniami.

Záver

Stručne povedané, chronické ochorenia pečene sú pre súčasnú medicínu významné bremená. Prevalencia chronických ochorení

pečene, a to najmä tých, ktoré sú spôsobené nealkoholovou tukovou chorobou pečene, celosvetovo neustále rastie. Liečba nealkoholovej steatohepatitídy je v oblasti výskumu pečene prioritou už niekoľko rokov, ale existuje len málo (alebo žiadne) schválených liekov. Vývoj nových liekov je potrebný a naliehavý hlavne v snahe zlepšiť prognózu NASH. Chronické ochorenie pečene je hlavnou verejnou hrozbou a druhou najčastejšou príčinou pracovnej invalidizácie v Európe. Často nie je klinicky zjavná a postihuje najviac zraniteľných jedincov našej spoločnosti. **Vniesť viac svetla do tohto ticha** zameraním sa na identifikáciu vyvolávajúcich faktorov, patogenézu, včasnú diagnostiku a liečbu, resp. spomalenie progresie chronických ochorení pečene by mohlo zlepšiť prognózu pacientov s týmto ochorením.

Literatúra

1. AHMED, Ola, Mark W. ROBINSON a Cliona O'FARRELLY, 2021. Inflammatory processes in the liver: divergent roles in homeostasis and pathology. *Cellular & Molecular Immunology*. 2021, roč. 18, č. 6, s. 1375–1386. ISSN 1672-7681, 2042-0226
2. ACHARYA, Chathur a Jasmohan S. BAJAJ, 2021. Chronic Liver Diseases and the Microbiome—Translating Our Knowledge of Gut Microbiota to Management of Chronic Liver Disease. *Gastroenterology*. 2021, roč. 160, č. 2, s. 556–572. ISSN 00165085
3. CALDER, P.C., N. AHLUWALIA, R. ALBERS a J. ZHAO, 2013. A Consideration of Biomarkers to be Used for Evaluation of Inflammation in Human Nutritional Studies. *British Journal of Nutrition*. 2013, roč. 109, č. S1, s. S1–S34. ISSN 0007-1145
4. DEBES, Jose D., Marjolein VAN TILBORG, Zwier M.A. GROOTHUISMINK, Bettina E. HANSEN, Julian SCHULZE ZUR WIESCH, Johann VON FELDEN, Robert J. DE KNEGT a Andre BOONSTRA, 2018. Levels of Cytokines in Serum Associate With Development of Hepatocellular Carcinoma in Patients With HCV Infection Treated With Direct-Acting Antivirals. *Gastroenterology*. 2018, roč. 154, č. 3, s. 515-517.e3. ISSN 00165085
5. DI MARTINO, Vincent, 2015. New prognostic markers in liver cirrhosis. *World Journal of Hepatology*. 2015, roč. 7, č. 9, s. 1244. ISSN 1948-5182
6. ESLAM, Mohammed, Arun J. SANYAL, Jacob GEORGE, Arun SANYAL, Brent NEUSCHWANDER-TETRI, Claudio TIRIBELLI, David E. KLEINER, Elizabeth BRUNT, Elisabetta BUGIANESI, Hannele YKI-JÄRVINEN, Henning GRØNBÆK, Helena CORTEZ-PINTO: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020, roč. 158, č. 7, s. 1999-2014.e1. ISSN 00165085
7. FU, Shun-Jun, Shun-Li SHEN, Shao-Qiang LI, Yun-Peng HUA, Wen-Jie HU, Li-Jian LIANG a Bao-Gang PENG, 2013. Prognostic value of preoperative peripheral neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with HBV-associated hepatocellular carcinoma

- after radical hepatectomy. *Medical Oncology*. 2013, roč. 30, č. 4, s. 721. ISSN 1357-0560, 1559-131X
8. CHALASANI, Naga, Zobair YOUNOSSI, Joel E. LAVINE, Michael CHARLTON, Kenneth CUSI, Mary RINELLA, Stephen A. HARRISON, Elizabeth M. BRUNT a Arun J. SANYAL, 2018. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018, roč. 67, č. 1, s. 328–357. ISSN 0270-9139, 1527-3350
 9. KOLODZIEJCZYK, Aleksandra A, Danping ZHENG, Oren SHIBOLET a Eran ELINAV, 2019. The role of the microbiome in NAFLD and NASH. *EMBO Molecular Medicine* [online]. 2019, roč. 11, č. 2, s. e9302. ISSN 1757-4676, 1757-4684
 10. LI, Rui, Zhengsheng MAO, Xujun YE a Tao ZUO, 2021. Human Gut Microbiome and Liver Diseases: From Correlation to Causation. *Microorganisms*. 2021, roč. 9, č. 5, s. 1017. ISSN 2076-2607
 11. NOGUCHI, Daisuke, Naohisa KURIYAMA, Yuki NAKAGAWA, Koki MAEDA, Toru SHINKAI, Kazuyuki GYOTEN, Aoi HAYASAKI, Takehiro FUJII, Yusuke IIZAWA, Akihiro TANEMURA, Yasuhiro MURATA, Masashi KISHIWADA, Hiroyuki SAKURAI a Shugo MIZUNO, 2021. The prognostic impact of lymphocyte-to-C-reactive protein score in patients undergoing surgical resection for intrahepatic cholangiocarcinoma: A comparative study of major representative inflammatory / immunonutritional markers. *PLOS ONE*. 2021, roč. 16, č. 1, s. e0245946. ISSN 1932-6203
 12. ORONSKY, Bryan, Scott CAROEN a Tony REID, 2022. What Exactly Is Inflammation (and What Is It Not?). *International Journal of Molecular Sciences*. 2022, roč. 23, č. 23, s. 14905. ISSN 1422-0067
 13. PENG, Ying, Yan LI, Yonghong HE, Qinglin WEI, Qiaoling XIE, Liangjun ZHANG, Yiju XIA, Xueqian ZHOU, Lu ZHANG, Xinchang FENG, Kun CHEN, Sheng CHEN, Wensheng CHEN, Qinglin LONG a Jin CHAI, 2018. The role of neutrophil to lymphocyte ratio for the assessment of liver fibrosis and cirrhosis: a systematic review. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2018, roč. 12, č. 5, s. 503–513. ISSN 1747-4124, 1747-4132
 14. SHARMA, Ashish; NAGALLI, Shivaraj. Chronic liver disease. In *StatPearls Publishing*, 2022
 15. SHAVAKHI, Mitra, Shima NOURIGHEIMASI, Emma DIOSO, Michael GOUTNIK, Brandon LUCKE-WOLD, Shokoufeh KHANZADEH a Fariba HEIDARI, 2022. Prognostic Role of Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2022, roč. 2022, s. 1–10. ISSN 2291-2797, 2291-2789
 16. SCHUMACHER, Dagmar, Boris STRILIC, Kishor Kumar SIVARAJ, Nina WETTSCHURECK a Stefan OFFERMANN, 2013. Platelet-Derived Nucleotides Promote Tumor-Cell Transendothelial Migration and Metastasis via P2Y2 Receptor. *Cancer Cell*. 2013, roč. 24, č. 1, s. 130–137. ISSN 15356108
 17. VALACCHI, Giuseppe, Fabio VIRGILI, Carlo CERVELLATI a Alessandra PECORELLI, 2018. OxInflammation: From Subclinical Condition to Pathological Biomarker. *Frontiers in Physiology*. 2018, roč. 9, s. 858. ISSN 1664-042X.
 18. XUE, Tong-Chun, Lan ZHANG, Xiao-Yin XIE, Ning-Ling GE, Li-Xin LI, Bo-Heng ZHANG, Sheng-Long YE a Zheng-Gang REN, 2014. Prognostic Significance of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Primary Liver Cancer: A Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 2014, roč. 9, č. 5, s. e96072. ISSN 1932-6203

FEKÁLNA MIKROBIÁLNA TRANSPLANTÁCIA V LIEČBE OCHORENÍ PEČENE

Natália Kubánek¹, Karolína Šulejová¹, Daniel Havaj¹, Daniela Žilinčanová¹, Svetlana Adamcová-Selčanová¹, Janka Vnenčáková¹, Lubomír Skladaný¹, Tomáš Koller²

¹Hepatologické, gastroenterologické a transplantačné oddelenie II. Internej kliniky SZU, FNsP F.D. Roosevelta, Banská Bystrica

²V. Interná klinika LFUK a UN Bratislava

Abstrakt

Chronické choroby pečene sú jednou z najčastejších príčin úmrtí vo svete. Ich prevalencia neustále rastie v súčasnej dobe. Podľa výskumov črevná mikrobiota a jej produkty prispievajú k patogeneze ochorení pečene rôznymi mechanizmami. To sa stalo dôvodom pre výskum terapeutických modalít zameraných na ovplyvnenie črevnej mikrobioty. Fekálna mikrobiálna transplantácia je jednou z potenciálnych liečebných metód a horúcich tém v hepatológii.

Kľúčové slová: choroby pečene, črevná mikrobiota, fekálna mikrobiálna transplantácia

FAECAL MICROBIAL TRANSPLANTATION IN THE TREATMENT OF LIVER DISEASES

Natália Kubánek¹, Karolína Šulejová¹, Daniel Havaj¹, Daniela Žilinčanová¹, Svetlana Adamcová-Selčanová¹, Janka Vnenčáková¹, Lubomír Skladaný¹, Tomáš Koller²

¹Hepatology, gastroenterology and Transplantation Department of 2. Departement of Internal Medicine, Slovak Medical University, F. D. Roosevelt University Hospital, Banská Bystrica

²Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine of the Comenius University and University Hospital, Bratislava

Abstract

Chronic liver diseases are one of the most frequent causes of death in the world. Their prevalence is still increasing in recent times. According to research, the intestinal microbiota and bacterial products contribute to the development of liver diseases through different mechanisms. This is the reason, why intestinal microbiota-based treatment options are being investigated. Fecal microbiota transplantation is one of the potential treatment options and hot topics in hepatology.

Key words: liver diseases, intestinal microbiota, fecal microbiota transplantation

Úvod

Chronické ochorenia pečene sú zodpovedné za viac ako 2 milióny úmrtí ročne, čo zodpovedá jedenástemu miestu vo vedúcich príčinách mortality celosvetovo. Ukázalo sa, že v ich patogeneze zohráva dôležitú úlohu črevná mikrobiota a prepojenie medzi črevom a pečeňou. Terapeutické metódy zacielené na jej ovplyvnenie či už vo forme prebiotík, probiotík alebo cestou fekálnej mikrobiálnej transplantácie sa v súčasnosti stali jednou z horúcich tém výskumu (1).

Črevná mikrobiota

Črevná mikrobiota je definovaná ako spoločenstvo všetkých žijúcich mikroorganizmov v čreve. Predstavuje najkomplexnejší ekosystém v prírode (celkový počet 100×10^{12} , hmotnosť 1-2 kg, 150x väčší genóm ako ľudský). Mikrobiotu tvorí viac ako 2000 odlišných druhov baktérií, vírusov, húb a archea, ktorých spoločný genóm tvorí 150-krát viac génov, ako má ľudský genóm. Črevná mikrobiota sa v ľudskom organizme správa ako samostatný orgán, ktorý je však so svojim hos-

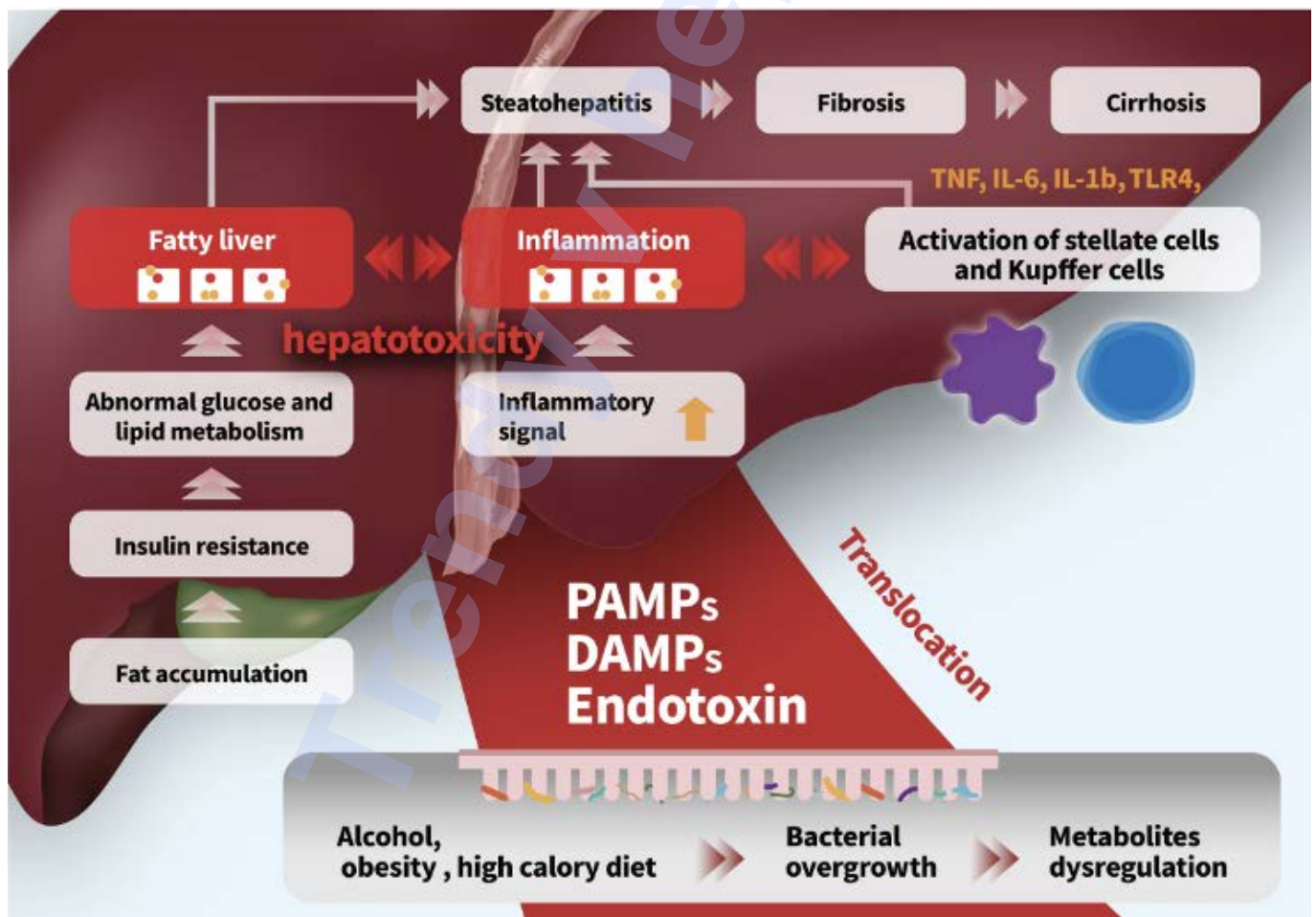
titelom v symbióze. V prípade jej narušenia môže dôjsť k vzniku rôznych ochorení ako napríklad infekcia *Clostridium difficile*, chronické zápalové ochorenia čriev (IBD), metabolické poruchy a v neposlednom rade ochorenia pečene (2).

Úzke prepojenie medzi črevom a pečeňou (os črevo-pečeň) je jedným z hlavných faktorov v patogenéze ochorení pečene. Pečeň dostáva väčšinu nutričného zásobenia z čreva cez portálnu žilu. Je teda prvým orgánom, ktorý je exponovaný rôznorodým látkam. Pre ochorenia pečene je charakteristická dysbióza, čo predstavuje kvalitatívne a kvantitatívne zmeny črevnej mikrobioty a syndróm bakteriálneho prerastania v tenkom čreve. Výsledkom je zvýšenie počtu patogénnych baktérií a produkcia rôznorodých toxínov, ktoré majú za následok narušenie črevnej bariéry, zvýšenie črevnej permeability a umožnenie translokácie, či už

samotných baktérií, metabolitov, molekulárnych vzorov asociovaných s poškodením alebo patogénom (DAMPs, PAMPs) portálnym traktom priamo do pečene. Tieto sú následne zodpovedné za aktiváciu imunitných odpovedí v pečeni, čo vedie k rozvoju zápalu a fibrogenéze (3). Obr. 1.

Fekálna mikrobiálna transplantácia (FMT)

Fekálna mikrobiálna transplantácia je liečebná metóda, pri ktorej sa preniesie fekálna mikrobióta od zdravého darcu chorému jedincovi za účelom obnovenia normálneho mikrobiálneho zloženia čreva. Používaná bola už v starej Číne, stredoveku a v modernom písomníctve sa prvýkrát spomína v roku 1958 keď bola použitá Eisemanom pri pseudomembránóznej kolitíde. FMT proces zahŕňa výber vhodného darcu, spracovanie stolice a jej podanie (4).



Obr. 1: Os črevo-pečeň v patogenéze ochorení pečene. (J Gastroenterol Hepatol, 2022)

- Potenciálny darca pred FMT sa musí na začiatku podrobiť selekčnému procesu za účelom zníženia rizika a prevencie nežiaducich účinkov vzťahujúcich sa k podanému fekálnemu materiálu. Prvý krok, ktorý musia podstúpiť všetci potenciálni darcovia je všeobecný dotazník zameraný na anamnézu a životný štýl s cieľom identifikovať rizikové faktory. Kontraindikácie k výberu darca zahŕňajú infekčné choroby (HIV, HBV, HCV, Syfilis atď), gastrointestinálne choroby (IBS, IBD, Celiakia atď), neurologické a neurodegeneratívne choroby, lieky (antibiotiká, imunosupresíva, chemoterapeutiká). Darcovia musia absolvovať opätovný pohovor s lekárom v deň darovania stolice na vylúčenie novovzniknutých potenciálnych hrozieb. Následne vhodní darcovia podstúpia protokolárne vyšetrenie krvi a stolice minimálne 4 týždne pred darovaním stolice. Cieľom je vylúčiť infekčné choroby potenciálne prenosné na príjemcu. Zdrojom pre dodanie stolice môže byť príbuzný, nepríbuzný (dobrovoľný) darca alebo samotný pacient. Existujú limitované dáta porovnávajúce príbuzných a nepríbuzných darcov, ktoré nepreukázali závislosť medzi vzťahom darca-príjemca a úspešnosťou FMT. Výhodou nepríbuzných darcov je však ľahký prístup a dostupnosť, ktorý zabezpečujú biobanky. Možnosť autológneho darcovstva zahŕňa odber stolice od samotného pacienta v štádiu remisie jeho ochorenia, a jej opätovné využitie v prípade relapsu choroby. (5,6)
- Príprava fekálneho transplantátu prebieha podľa všeobecných odporúčaní. Je možné využiť čerstvý fekálny materiál, zmrazený alebo v lyofilizovanej forme v kapsulách. Podľa 5 štúdií (2 retrospektívne a 3 randomizované kontrolované) sa pri priamom porovnaní nepreukázal rozdiel medzi čerstvou a zmrazenou stolicou. V prípade zmrazenej stolice však ostáva otázkou viabilita mikrobiómu v priebehu času.

Costello a kolektív v roku 2015 testoval bakteriálnu viabilitu po 6 mesiacoch skladovania. Štúdia ukázala, že mikrobióm zostal z veľkej časti nezmenený a rezolúcia CDI infekcie bola prítomná v 100% prípadov. Rovnako aj ostatné štúdie preukázali efektivitu FMT pri skladovaní v období od 6 mesiacov do jedného roka. V roku 2015 prišla na trh inovatívna metóda prípravy stolice, tzv. lyofilizovaná stolica v kapsulách, s cieľom priniesť produkt, ktorý môžu pacienti užívať aj v domácom prostredí. Viaceré štúdie s použitím lyofilizovanej stolice mali výsledné percento rezolúcie CDI infekcie od 78-100%. Podľa Jianga a kolektívu je však lyofilizovaná stolica menej efektívna ako čerstvá, ale rovnako efektívna ako zmrazená stolica. Jej efektivitu je potrebné preskúmať v ďalších väčších štúdiách (5,6)

- Spôsoby podania fekálneho transplantátu sú rôzne: orálna, nazogastrická, nazoduodenálna, nazojejunálna, kolonoskopická, klyzma. U pacientov s cirhózou pečene dysbióza postihuje predominantne proximálnu časť tenkého čreva, preto sa vo väčšine prípadov ochorenia pečene preferuje podanie FMT cestou horného tráviaceho traktu (6).

Nežiaduce účinky súvisiace s FMT

FMT je v súčasnosti široko používanou metódou, ktorá však nesie so sebou aj riziko istých komplikácií, jednak krátkodobých, ale aj dlhodobých. Prehľad najčastejšie sa vyskytujúcich nežiaducich účinkov v súvislosti s FMT zhrnula meta-analýza prospektívnych, randomizovaných štúdií publikovaná v *Annals of Gastroenterology* Michailidisom a kolektívom v r. 2021. Celkové zastúpenie nežiaducich účinkov (AE) predstavovalo 39,3 %, pričom väčšina bola miernych. Najčastejšie sa vyskytovali bolesti brucha, hnačka a nauzea. Detailný popis ostatných nežiaducich účinkov je zobrazený v tabuľke 1. (7).

Tabuľka 1 Popis nežiaducich účinkov	
Bolesti brucha	23 (5,93%)
Hnačka	20 (5,16%)
Nauzea	18 (4,64%)
Nafukovanie	15 (3,87%)
Zhoršenie kolitídy	13 (3,35%)
Zvýšenie hmotnosti	13 (3,35%)
Zvracanie	9 (2,32%)
Zníženie hmotnosti	8 (2,10%)
Bolesti hlavy	8 (2,10%)
Horúčka	6 (1,55%)
Plynatosť	4 (1,03%)
Inkontinencia stolice	4 (1,03%)
Závrat	4 (1,03%)
Zvýšenie ALT	4 (1,03%)
Anémia	3 (0,77%)
Zápcha	3 (0,77%)
Zvýšenie ALP	2 (0,52%)
Reflux	2 (0,52%)
Syndróm bakteriálneho prerastania v tenkom čreve	1 (0,26%)
Únava	1 (0,26%)

FMT a ochorenia pečene

V súčasnosti existuje niekoľko štúdií zaoberajúcich sa efektom FMT v liečbe nasledujúcich ochorení pečene.

- **Primárna sklerotizujúca cholangitída (PSC)**

PSC je chronické cholestatické ochorenie, ktoré vedie k cholestáze, stenóze žlčovodov a fibróze pečene. V súčasnosti neexistuje efektívna liečba PSC, jedine transplantácia pečene sa považuje za kuratívnu metódu. FMT je jednou z experimentálnych metód, ktorá si však zasluhuje pozornosť. Allegretti a kolektív zrealizovali v roku 2019 štúdiu s 10 pacientami s PSC-IBD, ktorí podstúpili FMT. 30% pacientov vykazovalo pokles alkalickej fosfatázy o viac ako polovicu. Philips a kolektív

publikovali kazuistiku pacienta s PSC a rekurentnými cholangitídami. Po FMT došlo k signifikantnému poklesu v biochemických parametroch a ku zmenám v zložení mikrobiómu (8, 9).

- **Steatotická choroba pečene (MASLD) asociovaná s metabolickou dysfunkciou**

MASLD je jedným z najčastejších ochorení pečene. Zahŕňa viacero entít od jednoduchej steatózy, steatohepatitídy, cirhózy, až po vznik HCC. V roku 2013 prvýkrát Roy a kolektív potvrdil možnosť prenosu MASLD prostredníctvom FMT na myších modeloch. V súčasnosti existuje niekoľko prebiehajúcich štúdií venujúcich sa potenciálu FMT pri MASLD. Xue a kolektív vykonal randomizovanú klinickú štúdiu zahŕňajúcu 47 pacientov s MASLD, ktorí boli náhodne začlenení do FMT skupiny. V porovnaní s pacientmi v non-FMT skupine (N=28) boli klinické symptómy MASLD výrazne zlepšené (8,10).

- **Hepatitída B (HBV)**

Infekcia vírusom hepatitídy B je jednou z najčastejších zdravotných výziev vo svete. U 15-45 % HBV infikovaných pacientov sa v priebehu času vyvinie chronické ochorenie zahŕňajúce cirhózu pečene, hepatálne zlyhanie a hepatocelulárny karcinóm. Aj napriek osvedčenej liečbe (Entecavir, Tenofovir) je len málo pacientov, ktorí dosiahnu sérokonverziu v HBeAg, a to aj po rokoch antivírusovej liečby. Niekoľko pilotných štúdií s malým súborom HBV pozitívnych pacientov bolo realizovaných za účelom zhodnotenia terapeutického efektu FMT. V roku 2017, Ren a kolektív vykonal prvú štúdiu prípadov s aplikáciou FMT u 18 pacientov s HBV, ktorí boli HBeAg pozitívni aj napriek antivirotickej liečbe (Entecavir/Tenofovir) trvajúcej viac ako 3 roky. 5 pacientov bolo zaradených do FMT ramena, ktorí dostali 1-7 cyklov FMT, u 2 z 5 bola dosiahnutá HBeAg negativita po 1-2 cykloch FMT.

V roku 2021 Chauhan a kolektív vykonal podobnú pilotnú štúdiu, kde preukázal, že vo FMT ramene u 2 z 12 HBV pozitívnych pacientov došlo k vymiznutiu HBeAg. Dané štúdie naznačujú možný efekt FMT, no v tomto prípade vyvstáva potreba doplnenia väčších prospektívnych štúdií (8,11)

- **Hepatocelulárny karcinóm (HCC)**

HCC je najčastejší primárny nádor pečene, dominantne vznikajúci v teréne cirhózy pečene. Transplantácia pečene je štandardnou terapeutickou metódou pri včasnom štádiu HCC s dobrou prognózou, v prípade pokročilejších štádií je prežívanie výrazne horšie. Animálne štúdie preukázali, že črevná mikrobiota a jej metabolity môžu priamo ovplyvňovať zápalové a imunitné odpovede v HCC (napr. zhoršenie funkcie T buniek). Niekoľko klinických štúdií skúmajúcich vplyv mikrobioty na liečbu HCC aktuálne prebieha, no týka sa predovšetkým využitia probiotík. Rovnako prebiehajú štúdie analyzujúce potenciálnu prediktívnu a prognostickú úlohu črevnej mikrobioty pri HCC. Podľa Chunga a kolektívu, ktorí skúmali 8 dospelých pacientov s HCC na liečbe Nivolumabom (anti PD-1) sa ukázalo, že responderi na danú liečbu mali signifikantne nižší pomer Firmicutes/Bacteroidetes a vyšší pomer Prevotella/Bacteroides ako u non-responderov. Tieto výsledky naznačujú, že zistené pomery by mohli slúžiť ako prediktívny marker nedostatočnej odpovede na Nivolumab (8, 12).

- **S alkoholom asociovaná choroba pečene (ALD)**

Takmer 1% všetkých úmrtí celosvetovo a 50% všetkých prípadov ochorení pečene spôsobuje alkohol. Najagresívnejšou formou s alkoholom asociovanej choroby pečene je alkoholová hepatitída. Je asociovaná s vysokou krátkodobou mortalitou a nemá špecifickú liečbu okrem kortiko-

steroidov, ktoré zlepšujú len krátkodobé prežívanie. Črevná mikrobiota zohráva dôležitú úlohu v patogenéze ALD. Prolongovaná konzumácia alkoholu vedie k zvýšenej syntéze mastných kyselín, čo má za následok vývoj stukovatenia pečene. Vplyv ďalších precipitujúcich faktorov iniciuje vznik steatohepatitídy. Najčastejšími faktormi sú črevná dysbióza, zvýšená črevná permeabilita a zvýšené množstvo mikrobiálnych produktov v portálnej cirkulácii, čo vedie k aktivácii imunitných odpovedí a pečenevému inzultu. Z čoho vyplýva, že modulácia črevnej mikrobioty by tak mohla zohrávať dôležitú úlohu v liečbe s alkoholom asociovanej choroby pečene. Doteraz bolo realizovaných niekoľko štúdií zaoberajúcich sa ovplyvňovaním mikrobioty pri ALD, či už používaním rôznych druhov probiotík alebo samotnej FMT (8,13). Prehľad jednotlivých štúdií ponúka tabuľka 2.

- **Cirhóza pečene a jej komplikácie: hepatálna encefalopatia (HE)**

Cirhóza pečene je významnou príčinou morbidít a mortality, čo je asociované najmä s jej komplikáciami ako je napríklad hepatálna encefalopatia (HE). Rekurentná hepatálna encefalopatia je častou príčinou potreby re-hospitalizácií a mortality u pacientov s cirhózou pečene. Štandardná liečba Laktulózou a Rifaximínom síce dokáže ovplyvniť funkčnosť črevnej mikrobioty, ale je často neefektívna a rekurencia HE vedie postupne k ireverzibilným zmenám v mozgu. Schopnosť ovplyvnenia dysbiózy pomocou FMT tak viedla k otázke jej využitia v liečbe HE. Bajaj a kolektív uverejnili v Hepatology v roku 2017 výsledky ich randomizovanej klinickej štúdie, ktorá zahŕňala pacientov s cirhózou pečene s rekurentnou HE, ktorí boli predliečení širokospektrálnymi antibiotikami po dobu 5 dní a následne jednorázovo im bola podaná FMT vo forme klyzmy. Títo pacienti boli porovnávaní

Tabuľka 2 Prehľad jednotlivých štúdií

Kirpich a kol. (2008)	Bifidobacterium bifidum and Lactobacillus plantarum 8PA3 vs. štandardná liečba	Randomizovaná otvorená štúdia, hospitalizovaní pacienti (muži) s alkoholovou psychózou (n = 66 celkovo, z toho 26 pacientov s alkoholovou hepatitídou)	Pokles AST a ALT, zvýšenie relatívneho zastúpenia Lactobacillus spp a bifidobaktérií u pacientov dostávajúcich probiotiká.
Stadlbauer a kol. (2008)	Lactobacillus casei rod Shirota 3x denne v priebehu 4 týždňov	Otvorená štúdia, pacienti s kompenzovanou alkoholovou cirhózou (n=10)	Fagocytová aktivita neutrofilov sa zlepšila v porovnaní so vstupnou hodnotou
Han a kol. (2015)	Bacillus subtilis a Enterococcus faecium vs. placebo po dobu 7 dní	Placebo-kontrolovaná štúdia, pacienti s alkoholovou hepatitídou (n=117)	Zlepšenie pečenej funkcie, systémového zápalu a endotoxémie so súčasným znížením zastúpenia Escherichia coli v probiotickej skupine.
Philips a kol. (2017)	FMT cestou nazoduodenálnej sondy v priebehu 7 dní	Otvorená štúdia s 1-ročným sledovaním, pacienti s ťažkou alkoholovou hepatitídou nevhodnou na liečbu kortikosteroidmi (n=8, muži)	Zlepšené prežívanie a pečenej funkcie vo FMT skupine v porovnaní s historickou kontrolou. Redukcia potenciálne patogénnych kmeňov vo FMT skupine.
Philips a kol. (2018)	FMT denne v priebehu 7 dní cestou nazoduodenálnej sondy vs kortikosteroidy, nutričná liečba alebo pentoxifylín.	Otvorená štúdia s 3 mesačným sledovaním. Pacienti s alkoholovou hepatitídou (muži) liečení FMT(n=16), pentoxifylínom (n=10), kortikosteroidmi (n=8), nutričnou liečbou (n=17)	3- mesačné prežívanie bolo najvyššie vo FMT skupine. Priaznivé zmeny v črevnej mikrobiote vo FMT skupine.
Pande a kol. (2023)	FMT denne cestou nazoduodenálnej sondy v priebehu 7 dní vs kortikosteroidy	Randomizovaná kontrolovaná štúdia FMT vs kortikosteroidy	Benefit v 90 dňovom prežívaní v FMT skupine.

s pacientami, ktorí dostávali štandardnú liečbu HE. Základné charakteristiky v oboch súboroch boli rovnaké. Výsledkom štúdie bolo, že vo FMT skupine došlo k redukcii počtu hospitalizácií, zlepšeniu kognitívnych funkcií pacientov a úprave dyzbiózy v zmysle zvýšenia diverzity a počtu prospešných kmeňov (14).

Hepatálna encefalopatia je zároveň pomerne častou komplikáciou výkonu označovaného skratkou TIPS – transjugulárny intrahepatický portosystémový shunt. Jedná sa o liečebnú metódu komplikácií portálnej hypertenzie, či už refraktérneho ascitu alebo recidivujúceho varikózneho krvácania. Výskyt HE po TIPSe sa pohybuje od 29-60% v priebehu jedného roka. V roku 2020 boli publikované 2 kazuistiky u pacientov s cirhózou

pečene na podklade HBV, ktorí podstúpili TIPS. Po výkone sa u oboch pacientov objavila rekurentná HE. V oboch prípadoch bola podaná FMT 3krát po sebe pomocou gastrokopu. Pacienti boli sledovaní po dobu jedného roka. Ani v jednom prípade nedošlo počas sledovaného obdobia k recidíve HE (15).

Záver

Ovplyvnenie črevnej mikrobioty prostredníctvom FMT v teréne chronických ochorení pečene sa ukazuje ako efektívna terapeutická metóda s dobrým bezpečnostným profilom. Doterajšie klinické štúdie však zahŕňali len malé počty pacientov, preto vyvstáva potreba väčších prospektívnych štúdií, ktoré by potvrdili jej efekt a umožnili prípadné zaradenie do medzinárodných odporúčaní.

Literatúra

1. Liu J, Yang D, Wang X, Asare PT, Zhang Q, Na L, Shao L. Gut Microbiota Targeted Approach in the Management of Chronic Liver Diseases. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022 Apr 4;12:774335
2. Oltman Marian, Skladaný Lubomír, Jarčuška Peter: Pečeň a mikrobiota. *Gastroenterol. prax* 2015; 14 (1): 23-30
3. Suk KT, Koh H. New perspective on fecal microbiota transplantation in liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol.* 2022 Jan;37(1):24-33.
4. Šturdík Igor, Hlavatý Tibor, Payer Juraj: Fekálna mikrobiálna terapia. *Vnítř Lék* 2016;62(2):000-000.
5. Ramai D, Zakhia K, Ofosu A, Ofori E, Reddy M. Fecal microbiota transplantation: donor relation, fresh or frozen, delivery methods, cost-effectiveness. *Ann Gastroenterol.* 2019 Jan-Feb;32(1):30-38.
6. Cammarota G, Ianaro G, Kelly CR, Mullish BH, Allegretti JR, Kassam Z, Putignani L, Fischer M, Keller JJ, Costello SP, Sokol H, Kump P, Satokari R, Kahn SA, Kao D, Arkki-
la P, Kuijper EJ, Vehreschild MJG, Pintus C, Lopetuso L, Masucci L, Scaldaferrì F, Terveer EM, Nieuwdorp M, López-Sanromán A, Kupcinskas J, Hart A, Tilg H, Gasbarrini A. International consensus conference on stool banking for faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut.* 2019 Dec;68(12):2111-2121
7. Michailidis L, Currier AC, Le M, Flomenhoft DR. Adverse events of fecal microbiota transplantation: a meta-analysis of high-quality studies. *Ann Gastroenterol.* 2021 Nov-Dec;34(6):802-814
8. Zhao Y, Gong C, Xu J, Chen D, Yang B, Chen Z, Wei L. Research Progress of Fecal Microbiota Transplantation in Liver Diseases. *Journal of Clinical Medicine.* 2023; 12(4):1683.
9. Philips, C.A.; Augustine, P.; Phadke, N. Healthy Donor Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent Bacterial Cholangitis in Primary Sclerosing Cholangitis-A Single Case Report. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2018, 6, 438–441

10. Xue L, Deng Z, Luo W, He X, Chen Y. Effect of Fecal Microbiota Transplantation on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Clinical Trial. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022 Jul 4;12:759306.
11. Ren, Y.D.; Ye, Z.S.; Yang, L.Z.; Jin, L.X.; Wei, W.J.; Deng, Y.Y.; Chen, X.X.; Xiao, C.X.; Yu, X.F.; Xu, H.Z.; et al. Fecal microbiota transplantation induces hepatitis B virus e-antigen (HBeAg) clearance in patients with positive HBeAg after long-term antiviral therapy. *Hepatology* 2017, 65, 1765–1768.
12. Chung MW, Kim MJ, Won EJ, Lee YJ, Yun YW, Cho SB, Joo YE, Hwang JE, Bae WK, Chung IJ, Shin MG, Shin JH. Gut microbiome composition can predict the response to nivolumab in advanced hepatocellular carcinoma patients. *World J Gastroenterol.* 2021;27:7340–7349.
13. Shasthry SM. Fecal microbiota transplantation in alcohol related liver diseases. *Clin Mol Hepatol.* 2020 Jul;26(3):294-301
14. Bajaj JS, Kassam Z, Fagan A, Gavis EA, Liu E, Cox IJ, Kheradman R, Heuman D, Wang J, Gurry T, Williams R, Sikaroodi M, Fuchs M, Alm E, John B, Thacker LR, Riva A, Smith M, Taylor-Robinson SD, Gillevet PM. Fecal microbiota transplant from a rational stool donor improves hepatic encephalopathy: A randomized clinical trial. *Hepatology.* 2017 Dec;66(6):1727-1738.
15. Li J, Wang D, Sun J. Application of fecal microbial transplantation in hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Medicine (Baltimore).* 2022 Jan 21;101(3):e28584.

Trendy v hepatológii

Poznámky:

Trendy v hepatológii

TRENDY
v hepatológii
2/2023

Trendy v hepatológii



SLOVAK SOCIETY OF HEPATOLOGY | SHS | SLOVENSKÁ HEPATOLOGICKÁ SPOLOČNOSŤ

ISSN 1337-9836