TRENDY
v hepatológii

Ročník 17, číslo 1/2025

52. MÁJOVÉ HEPATOLOGICKÉ DNI

Editoriál 3
Úvodné slovo

Článok 4
Metabolický syndróm a steatóza pečene u pacientov s primárnou biliárnou cholangitídou

Článok 12
Účinnosť a bezpečnosť obeticholovej kyseliny u pacientov s primárnou biliárnou cholangitídou: Naše skúsenosti

Abstrakty 22
52. Májové hepatologické dni

Trendy v hepatológii

SLOVAK SOCIETY OF HEPATOLOGY | SHS | SLOVENSKÁ HEPATOLOGICKÁ SPOLOČNOSŤ

TIRÁŽ

17. ročník, číslo 1/2025
REGISTRÁCIA MK SR pod číslom EV 6126/23/PT
ISSN: 1337-9836
Skratka časopisu: Trendy Hepatol

Šéfredaktor:
doc. MUDr. Tomáš Koller, PhD.

Výkonná redaktorka:
MUDr. Lenka Nosáková, PhD.

Redakčná rada:
prof. MUDr. Viera Kupčová, CSc.,
zástupca šéfredaktora
prof. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.
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, 250 kusov

Časopis vychádza
za podpory:

Vydané: 16.5.2025

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

OBSAH

Editoriál 3
Lenka Nosáková

Metabolický syndróm a steatóza pečene u pacientov s primárnou biliárnou cholangitídou 4
M. Macej

Účinnosť a bezpečnosť obeticholovej kyseliny u pacientov s primárnou biliárnou cholangitídou: Naše skúsenosti 12
Tomáš Koky
Sylvia Dražilová
Dominika Toporcerová
Peter Jarčuška

52. Májové hepatologické dni 22
(abstrakty)

Vážení čitatelia Trendov v hepatológii,

už tradične sa Vám prihovárame pri príležitosti blížiaceho sa kľúčového podujatia slovenských hepatológov Májových hepatologických dní, tentoraz z prostredia Tatranskej Lomnice. Témou tohtoročného kongresu je ***Hepatologická mapa Slovenska****. Ako spoločnosť vyvíjame značnú iniciatívu v prepájaní a tvorení spolupráce medzi jednotlivými pracoviskami v rámci Slovenskej republiky, a v budovaní siete poskytovateľov starostlivosti o hepatologických pacientov. Veríme, že tento krok prinesie osoh jednak pacientom, ale aj lekárom, ktorým uľahčí orientáciu smerovania pacienta.*

V tomto čísle prinášame zborník kvalitných abstraktov prác prihlásených na MHD z rôznych pracovísk naprieč Slovenskom. Veľmi nás teší rastúci trend prihlásených prác aj s kvalitnými dátami a zaujímavými raritnými a nevšednými kazuistikami, ktoré budú na tomto podujatí odprezentované a veríme, že v tomto trende budeme pokračovať aj naďalej.

Na záver mi dovoľte popriať Vám príjemné a podnetné čítanie a tešíme sa na osobné stretnutie s Vami.

S úctou a pozdravom

MUDr. Lenka Nosáková, PhD.

Trendy v hepatológii

METABOLICKÝ SYNDRÓM A STEATÓZA PEČENE U PACIENTOV S PRIMÁRNOU BILIÁRNOU CHOLANGITÍDOU

Macej M., Koky T., Jarčuška P., Brenišin M., Pella D., Porubän T., Vachalcová Barbierik M., Komárová S., Dražilová S.
II.interná klinika UPJŠ LF a UNLP, Košice
I.kardiologická klinika VÚSCH Košice
Ústav patologickej fyziológie UPJŠ LF Košice

Abstrakt:
Metabolický syndróm a steatóza pečene sú ochorenia, ktorých výskyt narastá a sú spojené s moderným životným štýlom a významne zvyšujú riziko progresie primárnej biliárnej cholangitídy. Metabolický syndróm, charakterizovaný obezitou, inzulínovou rezistenciou, dyslipidémiou, hypertenziou a hyperglykémiou, zvyšuje riziko výskytu kardiovaskulárnych a iných komorbidít u pacientov s PBC a je spojený so zhoršenými echokardiografickými nálezmi. Steatóza pečene predstavuje taktiež významný rizikový faktor u pacientov s PBC vo vzťahu k rýchlejšej progresii základného ochorenia ako aj výskytu ďalších komorbidít. V našom výskume sme sledovali výskyt metabolického syndrómu a steatózy pečene u pacientov s primárnou biliárnou cholangitídou. Zistili sme, že z celkového počtu 151 pacientov malo 35 pacientov s PBC metabolický syndróm a 83 pacientov malo určitý stupeň steatózy pečene. Zároveň sme štatisticky porovnávali jednotlivé skupiny a zistili sme, že v skupine pacientov s metabolickým syndrómom malo 22,86% pacientov diastolickú dysfunkciu oproti 11,43% v skupine pacientov bez metabolického syndrómu. Pri porovnávaní skupín pacientov so steatózou a bez sme zistili, že v skupine pacientov so steatózou pečene malo cirhózu pečene približne 20% pacientov, naproti skupine bez steatózy pečene, kde bol tento výskyt na úrovni 10%. Včasná diagnostika a liečba metabolického syndrómu a steatózy pečene môže u pacientov s PBC spomaliť progresiu základného ochorenia a zlepšiť kvalitu života týchto pacientov.
Kľúčové slova: *metabolický syndróm, steatóza pečene, primárna biliárna cholangitída*

METABOLIC SYNDROME AND LIVER STEATOSIS IN PATIENTS WITH PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS

Macej M., Koky T., Jarčuška P., Brenišin M., Pella D., Porubän T., Vachalcová Barbierik M., Komárová S., Dražilová S.
2nd Department of Internal Medicine UPJŠ LF and UNLP, Košice
1st Cardiology Clinic VÚSCH Košice
Institute of Pathological Physiology UPJŠ LF Košice

Abstract:
Metabolic syndrome and hepatic steatosis are diseases whose incidence is increasing and are associated with modern lifestyles, significantly raising the risk of progression of primary biliary cholangitis (PBC). Metabolic syndrome, characterized by obesity, insulin resistance, dyslipidemia, hypertension, and hyperglycemia, increases the risk of cardiovascular and other comorbidities in patients with PBC and is associated with worse echocardiographic findings. Hepatic steatosis is also a significant risk factor in patients with PBC, contributing to faster progression of the

Trendy v hepatológii

underlying disease as well as the occurrence of additional comorbidities. In our research, we monitored the incidence of metabolic syndrome and hepatic steatosis in patients with primary biliary cholangitis. We found that out of a total of 151 patients, 35 had metabolic syndrome, and 83 had some degree of hepatic steatosis. We also statistically compared the groups and found that 22.86% of patients with metabolic syndrome had diastolic dysfunction, compared to 11.43% in the group without metabolic syndrome. When comparing patients with and without hepatic steatosis, we found that in the group with steatosis, approximately 20% of patients had cirrhosis, whereas in the group without steatosis, this rate was at 10%. Early diagnosis and treatment of metabolic syndrome and hepatic steatosis may slow the progression of the underlying disease and improve the quality of life for patients with PBC.
Key words: *metabolic syndrome, liver steatosis, primary biliary cholangitis*

Metabolický syndróm a primárna biliárna cholangitída

Metabolický syndróm predstavuje súbor metabolických porúch, ktoré vznikajú v dôsledku kombinácie nepriaznivých rizikových faktorov. Tieto poruchy zahŕňajú abdominálnu obezitu, inzulínovú rezistenciu, poruchy lipidového profilu a arteriálnu hypertenziu. Tento syndróm zasahuje do celkového metabolizmu organizmu a zvyšuje riziko rôznych ochorení. Podľa súčasnej definície Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) je diagnostika metabolického syndrómu podmienená splnením diagnostických kritérií. Tými sú prítomnosť obezity meranej obvodom pása špecifickým pre jednotlivé etnické skupiny, spolu s minimálne dvoma ďalšími faktormi: hladina triglyceridov ≥1,7 mmol/l alebo liečba dyslipidémie, hladina HDL cholesterolu <1,0 mmol/l u mužov a <1,3 mmol/l u žien alebo liečba dyslipidémie, systolický krvný tlak ≥130 mmHg alebo diastolický ≥85 mmHg alebo liečba hypertenzie, a hladina glukózy na lačno ≥5,6 mmol/l alebo existujúca diagnóza cukrovky 2. typu (1). Konkrétne diagnostické kritériá, ktoré sme použili pri rozdeľovaní našej vzorky pacientov sú uvedené v tabuľke nižšie. Prevalencia metabolického syndrómu sa líši podľa geografických oblastí, vekových skupín a etnických skupín, ale vo všeobecnosti je veľmi vysoká a stále rastie. Odhaduje sa, že približne 20-25 % dospelých na svete trpí týmto syndrómom. Tento nárast je spojený s problémami, ako sú obezita, sedavý spôsob života a nezdravá strava. V Európe sa prevalencia metabolického syndrómu u dospelých pohybuje medzi 20-30 %, pričom u starších ľudí je táto prevalencia vyššia. Incidencia metabolického syndrómu stúpa s vekom, pričom je najbežnejší u ľudí nad 50 rokov. U mužov je výskyt vyšší v mladších vekových skupinách, zatiaľ čo u žien sa zvyšuje po menopauze (2). Obezita, predovšetkým viscerálna, má silný vplyv na vznik metabolického syndrómu. U osôb s obezitou je pravdepodobnosť rozvoja tohto syndrómu a sprievodných ochorení, ako je diabetes a kardiovaskulárne problémy, vyššia. K rizikovým faktorom patrí dedičnosť, životný štýl a prítomnosť sprievodných ochorení. Prevencia a liečba metabolického syndrómu si vyžaduje komplexný prístup. Základom je zmena životného štýlu, zameraná na pravidelnú fyzickú aktivitu, znižovanie telesnej hmotnosti a vyváženú stravu bohatú na zeleninu, ovocie a celozrnné produkty. Farmakologická liečba je potrebná pri liečbe artériovej hypertenzie, dyslipidémie alebo inzulínovej rezistencie a môže výrazne zlepšiť prognózu pacientov s metabolickým syndrómom.

Primárna biliárna cholangitída (PBC) je chronické autoimunitné ochorenie pečene, ktoré vedie k postupnému poškodeniu malých intrahepatálnych žlčovodov. Tento proces spôsobuje hromadenie žlče (cholestázu), čo môže viesť k cirhóze a nakoniec k zlyha-

Tabuľka 1: Diagnostické kritériá pre metabolický syndróm použité pri delení vzorky		
Abdominálna obezita / Obvod pása	Muži ≥102 cm Ženy ≥88 cm	
Zvýšené hladiny triglyceridov	≥1,7 mmol/L	Alebo na liečbe hypertriglyceridémie
Znížený HDL cholesterol	Muži: < 1,03 mmol/L Ženy: < 1,29 mmol/L	A/alebo na liečbe nízkeho HDL cholesterolu
Vysoký krvný tlak	Systolický ≥130 mmHg alebo diastolický ≥85 mmHg	A/alebo na liečbe hypertenzie
Zvýšená glykémia nalačno	≥100 mg/dL	A/alebo lieky na vysoký cukor (DM 2.typu)

niu pečene. Ochorenie najčastejšie postihuje ženy vo veku 40–60 rokov a je považované za zriedkavé, s prevalenciou približne 22 prípadov na 100 000 obyvateľov v Európe. Diagnóza PBC je založená na splnení minimálne dvoch kritérií: zvýšených hodnotách alkalickej fosfatázy (ALP), pozitívnych AMA M2 protilátkach alebo špecifických ANA, a histologických nálezoch charakteristických pre PBC (3). V klinickej praxi sa môže vyskytnúť aj prekrývanie s autoimunitnou hepatitídou, čo vedie k overlap syndrómu AIH/PBC, ktorý má horšiu prognózu a môže viesť rýchlejšie k cirhóze pečene (4). Patofyziológia PBC spočíva v autoimunitnej reakcii, pri ktorej imunitný systém napáda epitelové bunky žlčových ciest. Tento útok, ktorý je sprostredkovaný T-bunkami, poškodzuje žlčovody, čo vedie k cholestáze a následnému poškodeniu pečeňových buniek. Dlhodobý zápal a poškodenie pečene spôsobuje tvorbu zjazveného tkaniva (fibrózu), ktorá môže prejsť až do cirhózy (5). Medzi najčastejšie klinické prejavy patrí svrbenie (pruritus), únava, osteoporóza, ikterus a dyslipidémia. Svrbenie je často jedným z prvých symptómov a zvyčajne sa zhoršuje v noci. Únava môže byť prítomná už v raných štádiách a býva veľmi invalidizujúca. Ikterus, spôsobený zvýšenými hladinami bilirubínu, sa objavuje v pokročilých fázach. Osteoporóza a osteomalácia sú časté a vznikajú v dôsledku zhoršenej absorpcie vitamínu D (6). Pacienti môžu trpieť aj zvýšenými hladinami cholesterolu a triglyceridov, čo môže viesť k tvorbe xantómov. PBC je spojená aj s ďalšími autoimunitnými ochoreniami, ako je Sjögrenov syndróm, ktorý spôsobuje suchosť v očiach a ústach (7). Vo všeobecnosti je prognóza ochorenia ovplyvnená rýchlosťou progrese cirhózy pečene a prítomnosťou iných autoimunitných ochorení.

Súbor pacientov

V rámci nášho výskumu boli do klinického sledovania zapojení pacienti s primárnou biliárnou cholangitídou dispenzarizovaní v hepatologickej ambulancii II.internej kliniky UNLP a UPJŠ LF Košice. U pacientov bol vykonaný súbor vyšetrení ako laboratórnych tak aj zobrazovacích. Pacientom sme vykonali viacero zobrazovacích vyšetrení ako elastografiu pečene, echokardiografické vyšetrenie srdca, CT vyšetrenie srdca ako aj MR vyšetrenie. Do štúdie bolo zapojených 151 pacientov s primárnou biliárnou cholangitídou. Pacienti spĺňali nasledujúce inklúzne a exklúzne kritériá:

Inklúzne kritériá:

- Vek od 18 do 80 rokov
- Stanovená diagnóza primárnej biliárnej cholangitídy
- Podpísaný informovaný súhlas a

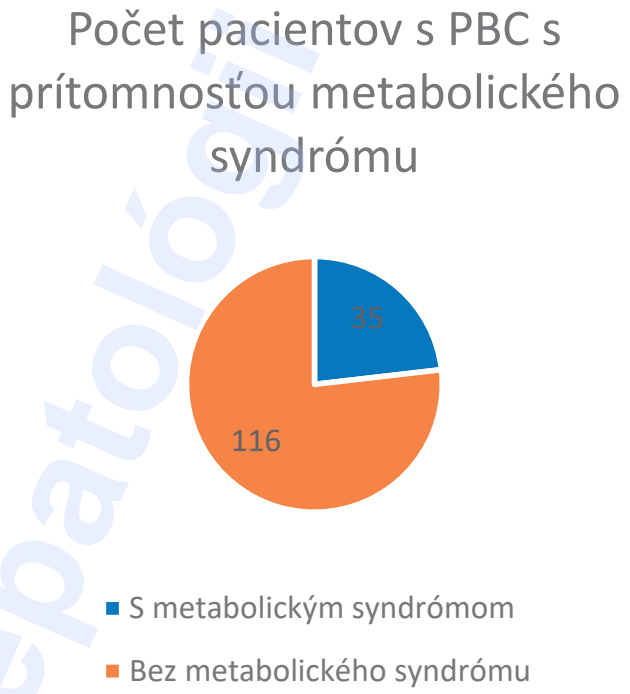
Exklúzne kritériá

- Prítomnosť preexistujúceho kardiovaskulárneho ochorenia z iných príčin
- Nespolupráca pacienta

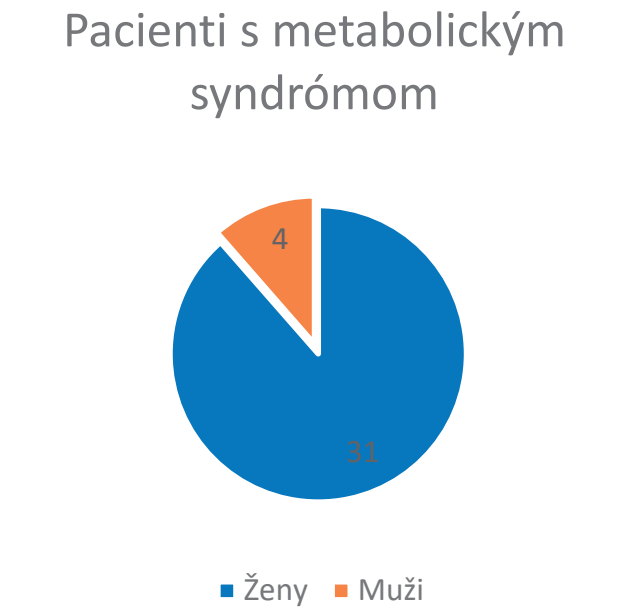
Do sledovania bolo zaradených celkovo 151 pacientov s primárnou biliárnou cholangitídou, ktorí boli prevažne nastavení na liečbe kyselinou ursodeoxycholovou. Priemerný vek pacientov bol 63,07 roka. Priemerná dĺžka ochorenia PBC bola 10,24 roka. Skupina pacientov obsahovala celkovo 141 žien, čo predstavovalo 93% z celkového počtu pacientov a 11 mužov, čo tvorilo približne 7% celkového počtu pacientov. Priemerná dĺžka na liečbe UDCA bola 9,9 roka, priemerná dávka UDCA bola 1060 mg/deň. Na liečbe kyselinou obeticholovou (OCA) bolo 5 pacientov, 8 pacientov užívalo v liečbe kortikoidy a 7 pacientov užívalo určitý typ inej imunosupresívnej liečby. V rámci osobnej anamnézy traja pacienti udávali prekonaný infarkt myokardu, 4 pacienti sa liečili na ischemickú chorobu srdca, 7 pacientov prekonalo cievnu mozgovú príhodu. Väčšina pacientov uviedla v dotazníkoch, že sú nefajčiari a že u nich prevláda sedavý typ života s priemernou fyzickou aktivitou 1x týždenne.

Rozdelenie pacientov podľa prítomnosti metabolického syndrómu a ich štatistické porovnanie

Prítomnosť metabolického syndrómu predstavuje u pacientov s PBC významný rizikový faktor vo vzťahu k rýchlejšej progresii základného ochorenia, preto sme sa v rámci nášho výskumu rozhodli zisťovať prítomnosť metabolického syndrómu medzi pacientmi s PBC. Pacientov sme rozdelili na základe vyššie uvedených kritérií pacientov do 2 skupín a to s metabolickým syndrómom a na skupinu pacientov bez metabolického syndrómu. Z celkového počtu 151 pacientov malo 35 pacientov s PBC metabolický syndróm, z toho 31 žien (88%) a 4 muži (11%). Priemerný vek tejto skupiny pacientov bol 65,9 roka, priemerný čas trvania diagnózy bol 10,3 roka, priemerná dĺžka na liečbe UDCA bola 9,8 roka. Zvyšných 116 pacientov nemalo na základe vyššie uvedených kritérií metabolický syndróm, z toho 110 žien (94%) a 7 mužov (6%). Priemerný vek tejto skupiny pacientov bol 62,2 roka, priemerný čas od stanovenia diagnózy bol 10,2 roka, priemerná dĺžka na liečbe UDCA bola 10,0 roka.



Graf 1: Rozdelenie pacientov s PBC s prítomnosťou metabolického syndrómu v absolútnych číslach



Graf 2: Rozdelenie pacientov s metabolickým syndrómom podľa pohlavia v absolútnych číslach

Trendy v hepatológii

Tabuľka 2: Charakteristika súboru pacientov s metabolickým syndrómom a bez

Skupina	Vek (roky)	Čas od dg. (roky)	Liečba UDCA (roky)	Ženy (%)	Muži (%)	Diastol. Dysf. Áno (%)	Diastol. Dysf. Nie (%)	Cirhóza Áno (%)	Cirhóza Nie (%)
MS áno	65,94	10,29	9,76	88,57	11,43	22,86	77,14%	22,86	77,14
MS nie	62,21	10,22	10	94,02	5,98	11,23	88,89%	12,82	87,18
p-signifik.	0,059- nie	0,802- nie	0,974- nie						

Vo vyššie uvedenej tabuľke môžeme vidieť bližšiu špecifikáciu jednotlivých skupín pacientov s metabolickým syndrómom a bez. V tabuľke je zobrazený postupne priemerný vek pacientov v jednotlivých skupinách, čas od stanovenia diagnózy, priemerná doba užívania UDCA, percentuálne zastúpenie žien a mužov, percentuálne zastúpenie pacientov so suspektnou diastolickou dysfunkciou a bez diastolickej dysfunkcie a poslednou hodnotenou kategóriou je percentuálne zastúpenie pacientov s cirhózou pečene a bez cirhózy. V poslednom riadku je uvedená štatistická významnosť medzi skupinami pri hodnotiteľných parametroch. Môžeme si všimnúť rozdiely v priemernom veku pacientov, aj napriek tomu že štatistický významný rozdiel v tomto parametri zistený nebol. Zaujímavé je taktiež percentuálne porovnanie zastúpenie pohlaví v jednotlivých skupinách, kde vyššie percentuálne zastúpenie v skupine pacientov s metabolickým syndrómom tvoria muži a to konkrétne 11,4%, kde pri skupine pacientov bez metabolického syndrómu to bolo iba 5,9%. Pacienti s metabolickým syndrómom mali taktiež vyššie percento prítomnosti diastolickej dysfunkcie, konkrétne to bolo 22,8% k 11,23%. V neposlednom rade to bola vyššia percentuálna prítomnosť cirhózy pečene u pacientov s prítomným metabolickým syndrómom takmer dvojnásobne.

Rozdelenie pacientov podľa prítomnosti steatózy pečene a ich štatistické porovnanie

V rámci posudzovania zvýšeného kardiovaskulárneho rizika u pacientov s PBC sme vzorku ďalej rozdelili na pacientov s prítomnou steatózou pečene a bez steatózy pečene. Prítomnosť steatózy ako aj stupeň steatózy sme hodnotili na základe výsledkov vyšetrenia elastografie podľa diagnostických kritérií ktoré sú uvedené nižšie.

Z celkovej vzorky pacientov nemalo steatózu, respektíve stupeň S0 na elastografii spolu 69 pacientov, z toho bolo 64 žien (93%) a 5 mužov (7%). Priemerný vek pacientov bez steatózy bol 63,2 rokov, priemerná dĺžka ochorenia 9,39 roka, priemerná dĺžka užívania UDCA bola 9,03 roka. Vo vzorke pacientov so steatózou pečene (štádiá S1,S2,S3) bolo dokopy 83 pacientov, z toho 77 žien (92%) a 6 mužov. (8%) Priemerný vek pacientov so steatózou bol 63,0 rokov, priemerná dĺžka ochorenia bola 10,9 roka, priemerná dĺžka užívania UDCA bola 10,6 rokov. Čo sa týka zastúpenia jednotlivých stupňov steatózy, najviac zastúpenou skupinou bola skupina pacientov so stupňom S1 a to konkrétne 35 pacientov,

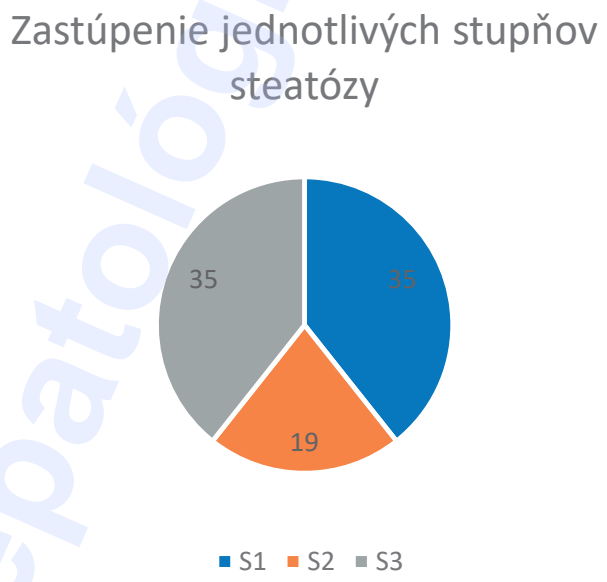
Tabuľka 3: Diagnostické kritériá steatózy pri delení vzorky

Stupeň steatózy	Tuk v pečeni	Hodnota CAP (dB/m)
S0	<5%	<238 dB/m
S1	5–33%	238–260 dB/m
S2	34–66%	261–290 dB/m
S3	>66%	≥290 dB/m

Trendy v hepatológii

z toho 32 žien (92%) a 3 muži (8%). Druhou najviac zastúpenou skupinou boli pacienti so steatózou S3, ktorú tvorilo 29 pacientov, z toho 26 žien (92%) a 23 muži (8%). Poslednou skupinou boli pacienti so stupňom steatózy S2, konkrétne 19 pacientov, ktorú tvorili výlučne ženy. Jednotlivé rozdelenie pacientov so steatózou na základe stupňa steatózy je uvedené v nasledujúcom grafe.

Graf 3: Rozdelenie pacientov so steatózou a bez v absolútnych číslach



Graf 4: Zastúpenie jednotlivých stupňov steatózy v absolútnych číslach

Tabuľka 4: Charakteristika súboru pacientov so steatózou pečene a bez

Skupina	Vek (roky)	Trvanie dg. PBC (roky)	Trvanie liečby UDCA (roky)	Ženy (%)	Muži (%)	Diast.dysf. áno (%)	Diastol. dysf. Nie (%)	Cirhóza pečene áno (%)	Cirhóza pečene nie (%)
S0	63,2	9,39	9,32	92,75	7,25	14,49	85,51	10,145	89,86
S1	63,46	11,2	11,10	91,43	8,57	11,43	88,57	17,14	82,86
S2	62,05	10,11	9,79	100	0	15,79	84,21	21,52	78,95
S3	62,97	11,17	10,37	89,66	10,34	13,79	86,21	20,69	79,31
P signifik.	0,885 nie	0,190 nie	0,179 nie						

Vo vyššie zobrazenej tabuľke je uvedená všeobecná charakteristika súboru pacientov so steatózou pečene (S1,S2,S3) a bez steatózy pečene (S0). V tabuľke je postupne zobrazený priemerný vek pacientov v jednotlivých skupinách, čas od stanovenia diagnózy, trvanie liečby UDCA, percentuálne zastúpenie mužov a žien, percentuálne zastúpenie pacientov so suspektnou diastolickou dysfunkciou a bez diastolickej dysfunkcie a tiež percentuálne zastúpenie pacientov s cirhózou pečene a bez cirhózy pečene. V poslednom riadku sú uvedené štatistické významnosti medzi skupinami pri hodnotiteľných parametroch.

Trendy v hepatológii

Diskusia

Steatóza pečene a metabolický syndróm predstavujú významný rizikový faktor vo vzťahu k rýchlejšej progresii ochorenia u pacientov s PBC. Obe tieto ochorenia zvyšujú kardiovaskulárne riziko a zhoršujú prognózu a mortalitu pacientov s PBC. V rámci nášho výskumu sme sledovali prítomnosť týchto dvoch nozologických jednotiek v skupine pacientov s PBC dispenzarizovaných v hepatologickej ambulancii II.internej kliniky UNLP a UPJŠ Košice. Pacientov sme na základe realizovaných zobrazovacích a laboratórnych vyšetrení rozdelili do skupín s metabolickým syndrómom a bez a so steatózou pečene a bez. Následne sme tieto skupiny štatisticky porovnávali a hodnotili sme priemerný vek, priemerný čas od stanovenia diagnózy PBC, dĺžku liečby UDCA, percentuálne zastúpenie žien a mužov v jednotlivých skupinách. Ďalej sme hodnotili prítomnosť diastolickej dysfunkcie, odpoveď na liečbu UDCA podľa Toronto kritérií a tiež zastúpenie pacientov s cirhózou pečene v jednotlivých skupinách. Zistili sme rozdiel v priemernom veku u pacientov s metabolickým syndrómom a bez, pacienti s metabolickým syndrómom mali priemerný vek vyšší (65,94 roka) v porovnaní s pacientmi bez metabolického syndrómu (62,21 roka). Rovnako sme zistili, že percentuálne zastúpenie mužov v skupine pacientov s metabolickým syndrómom bolo približne dvojnásobne vyššie (11,43%) ako v skupine pacientov bez metabolického syndrómu (5,98%). Zároveň sme zistili, že percentuálne zastúpenie pacientov s prítomnou diastolickou dysfunkciou bolo významne vyššie v skupine pacientov s metabolickým syndrómom (22,86%) oproti skupine pacientov bez metabolického syndrómu (11,23%). Cirhózu pečene malo v skupine pacientov s metabolickým syndrómom 22,86% pacientov s PBC, v skupine pacientov bez metabolického syndrómu malo cirhózu pečene iba 12,82% pacientov. Tieto naše zistenia korelujú s dostupnou literatúrou, kde je popísaná silná asociácia medzi diastolickou dysfunkciou ľavej komory a tuhosťou pečene meranej na elastografickom vyšetrení u pacientov s metabolickým syndrómom a MASLD (8). Pri porovnávaní skupín pacientov so steatózou a bez sme zistili, že pacienti so steatózou pečene so stupňom steatózy S3 majú najdlhší čas od stanovenia diagnózy PBC. Pomer pacientov s diastolickou dysfunkciou v jednotlivých skupinách sa výraznejšie nelíšil, avšak percentuálne zastúpenie pacientov s cirhózou pečene bolo priamo úmerné stupňu steatózy. Tieto naše zistenia vo vzťahu steatózy a cirhózy pečene sa zhodujú s dostupnou literatúrou, avšak v literatúre je rovnako popísaný aj silný vzťah medzi prítomnosťou diastolickej dysfunkcie a stupňom steatózy pečene, avšak my sme v našom sledovaní tento vzťah nepotvrdili (8).

Záver

Výskyt steatózy pečene a metabolického syndrómu u pacientov s PBC stále narastá a spolu predstavujú významný problém, ktorý môže ovplyvniť progresiu ochorenia a zhoršiť celkovú prognózu pacienta s PBC. Steatóza pečene a metabolický syndróm majú synergistický účinok na progresiu PBC. Cholestáza a zápal v pečeni vedú k dysfunkcii metabolizmu tukov, čo prispieva k steatóze pečene. Táto, na druhej strane, zvyšuje pravdepodobnosť rozvoja cirhózy a zlyhania pečene, čo výrazne zhoršuje prognózu pacientov s PBC. Metabolický syndróm rovnako predstavuje vyššie riziko kardiovaskulárnych ochorení, ktoré sú častejšie u pacientov s PBC a môžu spôsobiť vyššiu mortalitu. Dôležité je včasné zistenie týchto metabolických porúch a implementácia vhodnej terapeutickej stratégie, ktorá zahŕňa nielen liečbu PBC, ale aj aktívny skríning rizikových faktorov, spôsobujúcich jednotlivé ochorenia a ich následnú správnu liečbu. V našom výskume sme zistili, že v skupine pacientov s primárnou biliárnou cholangitídou má relatívne vysoké percento pacientov metabolický syndróm ako aj steatózu pečene a že prítomnosť týchto komorbidít je spojená s prítomnosťou diastolickej dysfunkcie ako aj s vyšším výskytom cirhózy pečene. Správnou prevenciou a liečbou týchto ochorení je možné spomaliť progresiu PBC a zlepšovať kvalitu života u týchto pacientov.

Trendy v hepatológii

Literatúra

1. Zafar, U., Khaliq, S., Ahmad, H. U., Manzoor, S., & Lone, K. P. (2018). Metabolic syndrome: an update on diagnostic criteria, pathogenesis, and genetic links. Hormones, 17, 299-313.
2. Garralda-Del-Villar, M., Carlos-Chillerón, S., Diaz-Gutierrez, J., Ruiz-Canela, M., Gea, A., Martínez-González, M. A., ... & Fernández-Montero, A. (2018). Healthy lifestyle and incidence of metabolic syndrome in the SUN cohort. Nutrients, 11(1), 65.
3. Drazilova, S., Koky, T., Macej, M., Janicko, M., Simkova, D., & Jarcuska, P. (2024). The treatment of primary biliary cholangitis: from shadow to light. Therapeutic Advances in Gastroenterology, 17, 17562848241265782.
4. Boberg, K. M., Chapman, R. W., Hirschfield, G. M., Lohse, A. W., Manns, M. P., & Schrumpf, E. (2011). Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. Journal of hepatology, 54(2), 374-385.
5. Purohit, T., & Cappell, M. S. (2015). Primary biliary cirrhosis: Pathophysiology, clinical presentation and therapy. World journal of hepatology, 7(7), 926.
6. Hirschfield, G. M., Beuers, U., Corpechot, C., Invernizzi, P., Jones, D., Marzioni, M., & Schramm, C. (2017). EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. Journal of hepatology, 67(1), 145
7. Purohit, T., & Cappell, M. S. (2015). Primary biliary cirrhosis: Pathophysiology, clinical presentation and therapy. World journal of hepatology, 7(7), 926.
8. Parvanescu T, Vitel A, Sporea I, Mare R, Buz B, Bordejevic DA, Tomescu MC, Arnautu SF, Morariu VI, Citu IM. Significant Association Between Left Ventricular Diastolic Dysfunction, Left Atrial Performance and Liver Stiffness in Patients with Metabolic Syndrome and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Diabetes Metab Syndr Obes. 2021 Apr 9;14:1535-1545.

Trendy v hepatológii

MUDr. M. Macej
II. interná klinika LF UPJŠ a UNLP
Trieda SNP 1, 040 11, Košice

ÚČINNOSŤ A BEZPEČNOSŤ OBETICHOLOVEJ KYSELINY U PACIENTOV S PRIMÁRNOU BILIÁRNOU CHOLANGITÍDOU: NAŠE SKÚSENOSTI

Tomáš Koky [1], Sylvia Dražilová[1] , Dominika Toporcerová[1], Peter Jarčuška [1]

[1] II.Interná klinika, Lekárska fakulta UPJŠ Košice, UNLP Košice

Abstrakt:

Primárna biliárna cholangitída (PBC) je chronické cholestatické ochorenie pečene charakterizované progresívnou deštrukciou intrahepatálnych žlčových ciest, ktoré môže viesť k fibróze, cirhóze a zlyhaniu pečene. Prvou líniou liečby je kyselina ursodeoxycholová (UDCA), ktorá zlepšuje biochemické parametre a prognózu pacientov. Avšak približne 25–40 % pacientov vykazuje neadekvátnu odpoveď na UDCA, čím zostávajú vystavení zvýšenému riziku progresie ochorenia. Obeticholová kyselina (OCA), semisyntetický agonista farnesoidného X receptora (FXR), bola schválená ako druholíniová terapia u pacientov s neadekvátnou odpoveďou na UDCA. OCA iniciálne sľubne preukázala schopnosť znižovať hladiny alkalickej fosfatázy (ALP) a stabilizovať hladiny bilirubínu, čím sa predpokladal jej efekt na spomalenie progresie ochorenia. Liečba kyselinou obeticholovou bola spojená s potenciálnymi nežiaducimi účinkami, akými sú pruritus a hepatálna dekompenzácia u pacientov s pokročilým ochorením pečene. V dlhodobom horizonte sa jej klinický prínos nepotvrdil, preto bola kyselina obeticholová v druhej polovici minulého roka deregistrovaná. Cieľom tejto práce je analyzovať naše skúsenosti s používaním OCA v reálnej klinickej praxi, zhodnotiť jej účinnosť, bezpečnosť a identifikovať faktory ovplyvňujúce odpoveď na liečbu.

Kľúčové slová: *primárna biliárna cholangitída, cholestáza, kyselina obeticholová*

EFFICACY AND SAFETY OF OBETICHOLIC ACID IN PATIENTS WITH PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS: OUR EXPERIENCE

Tomáš Koky [1], Sylvia Dražilová[1], Dominika Toporcerová[1], Peter Jarčuška [1]

[1] 2nd Department of Internal Medicine, PJ Šafárik University, Faculty of medicine, L Pasteur University Hospital, Košice

Abstract:

Primary biliary cholangitis (PBC) is a chronic cholestatic liver disease characterized by progressive destruction of the intrahepatic bile ducts, which can lead to fibrosis, cirrhosis, and liver failure. Ursodeoxycholic acid (UDCA) is the first-line treatment, which improves biochemical parameters and patient prognosis. However, approximately 25–40% of patients show an inadequate response to UDCA, leaving them at increased risk of disease progression. Obeticholic acid (OCA), a semisynthetic farnesoid X receptor (FXR) agonist, has been approved as second-line therapy in patients with an inadequate response to UDCA. OCA initially showed promise in reducing alkaline phosphatase (ALP) levels and stabilizing bilirubin levels, suggesting that it may have an effect on slowing disease progression. Treatment with obeticholic acid has been associated with potential adverse effects such as pruritus and hepatic decompensation in patients with advanced liver disease. Its clinical benefit has not been confirmed in the long term, therefore obeticholic acid was deregistered

Trendy v hepatológii

in the second half of last year. The aim of this work is to analyze our experience with the use of OCA in real clinical practice, evaluate its efficacy, safety and identify factors influencing the response to treatment.

Keywords: *primary biliary cholangitis, cholestasis, obeticholic acid*

Úvod

Kyselina obeticholová alebo kyselina 6-α-etyl-chenodeoxycholová je polysyntetická modifikovaná žlčová kyselina odvodená od kyseliny chenodeoxycholovej. OCA dokáže prechádzať cez bunkovú membránu hepatocytov a enterocytov, kde aktivuje FXR, ktorý môže tvoriť heterodimér s retinoid X receptorom (RXR), homodimér s FXR alebo viazať sa na DNA ako monomér (Chapman, Lynch 2020). Medzi základné účinky OCA po aktivácii FXR zaraďujeme:

1. **Efekt na metabolizmus žlčových kyselín** - Zníženie syntézy žlčových kyselín: FXR inhibuje expresiu enzýmu CYP7A1, čo je hlavný enzým v klasickej (cholesterolovej) dráhe syntézy žlčových kyselín v pečeni. To vedie k **zníženiu celkového množstva produkovaných žlčových kyselín**, čím sa znižuje ich potenciálna toxicita pre hepatocyty. - Zvýšenie reabsorbcie a cirkulácie žlčových kyselín: Aktivácia FXR zvyšuje expresiu transportérov ako **BSEP (bile salt export pump)** a ďalších, čo vedie k efektívnejšiemu vylučovaniu žlčových kyselín z hepatocytov do žlče a ich následnej enterohepatálnej cirkulácii (Sun, Cai, Gonzalez 2021).

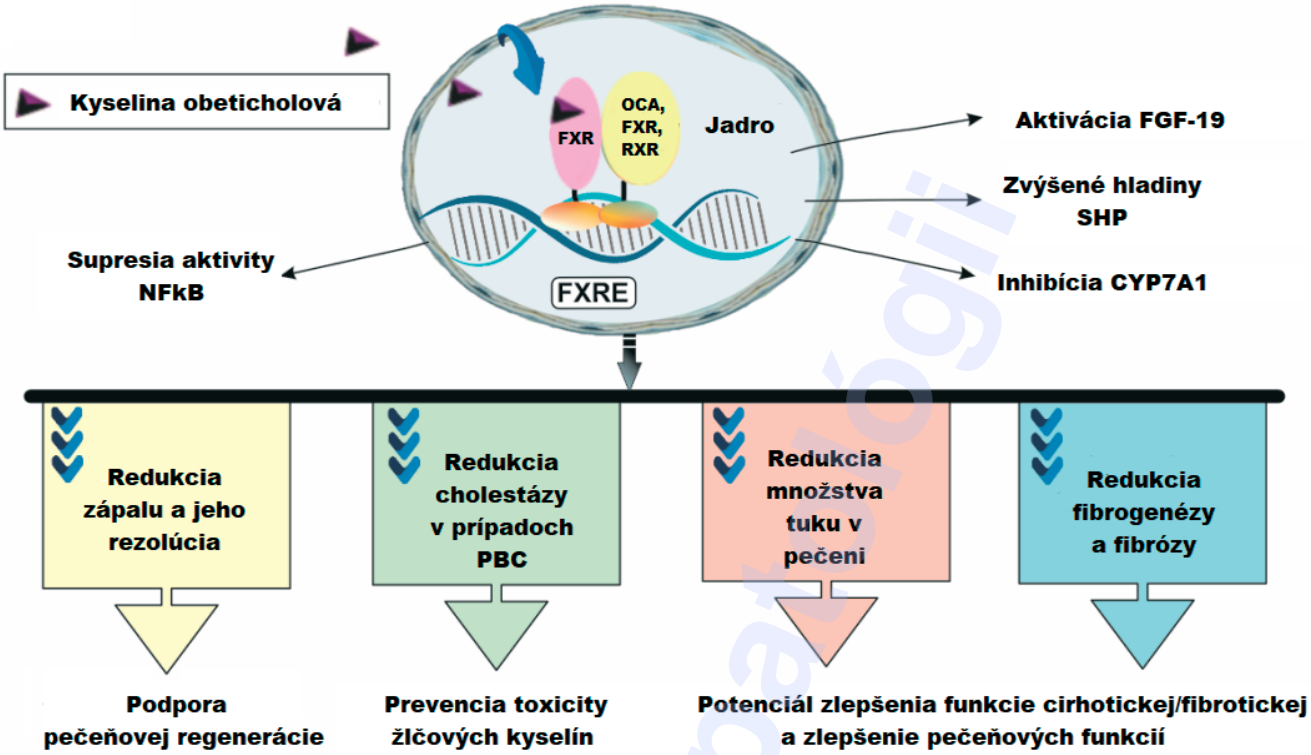
2. **Efekt na metabolizmus mastných kyselín** - FXR zohráva dôležitú úlohu v metabolizme lipidov, ktorá zahŕňa reguláciu expresie niekoľkých lipoproteínov, vrátane apolipoproteínu E a receptora pre lipoproteíny veľmi nízkej hustoty (VLDLR). Fosforyláciou tzv. inzulín responzívneho substrátu-1 v pečeni a vo svaloch sa zistilo, že aktivácia FXR znižuje prírastok telesnej hmotnosti, bráni hromadeniu tukov v pečeni a svaloch a dokáže zvrátiť inzulínovú rezistenciu. Gény podieľajúce sa na produkcii mastných kyselín, lipogenéze a glukoneogenéze vykazujú zníženú expresiu po aktivácii FXR.

3. **Efekt na vaskulárne procesy v pečeni** - OCA môže vyvolať apoptózu buniek hladkého svalstva ciev a viesť k downregulácii interleukínom (IL)-1β-indukovanej expresii oxidu dusnatého a cyklooxygenázy 2 (COX-2). Ukázalo sa tiež, že väzba OCA na FXR znižuje expresiu nukleárneho faktora κ aktivovaných B buniek (NF-κB) indukciou expresie cytochrómu P450. Tento proces vedie k redukcii formácie tzv. infamazómov a bráni vzniku rôznych patológií pečene a ciev.

4. **Efekt na zápalové procesy v pečeni** - OCA tiež pôsobí v pečeni prostredníctvom aktivácie FXR protizápalovo. Aktivácia FXR redukuje fibrogenézu sprostredkovanú pečeňovými hviezdicovými bunkami prostredníctvom zmeny aktivity Peroxisome Proliferator-Activated Receptor y (PPARy) a SHP (Keshvani et al. 2023).

Podľa odporúčaní EASL pre PBC z roku 2017 dôkaz biochemickej účinnosti perorálne podávanej OCA bol preukázaný u pacientov s ALP > 1,67 ULN a/alebo zvýšenou hladinou bilirubínu > 2 ULN. Perorálne podávanie OCA bolo podmienečne schválené pre pacientov s PBC v kombinácii s UDCA s nedostatočnou odpoveďou na UDCA alebo ako monoterapia u pacientov s intoleranciou UDCA. Počiatočná dávka OCA mala byť 5 mg s následnou titráciou dávky podľa tolerancie na 10 mg po šiestich mesiacoch (Hirschfield et al. 2017).

trendy v hepatológii



Obrázok 1: Efekt kyseliny obeticholovej
(upravené podľa: https://www.mdpi.com/futurepharmacol/futurepharmacol-03 00017/article_deploy/html/images/futurepharmacol-03-00017-g001.png)
OCA – kyselina obeticholová, FXR – Farnesoid X receptor, RXR – Retinoid X receptor, FGF-19 – fibroblastový rastový faktor 19, SHP – small heterodimer protein, NF- κB – nukleárny faktor kappa B

Registrácia kyseliny obeticholovej ako druholíniovej liečby primárnej biliárnej cholangitídy na základe štúdie POISE (Primary Biliary Cholangitis Obeticholic Acid International Study of Efficacy)

Kyselina obeticholová bola schválená ako druholíniová liečba primárnej biliárnej cholangitídy na základe dôkazov zo štúdie POISE, ktorá bola publikovaná Nevensom a kol. v New England Journal of Medicine v roku 2016. Táto randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia hodnotila efektivitu a bezpečnosť OCA u pacientov s PBC, ktorí nedosiahli adekvátnu odpoveď na kyselinu ursodeoxycholovú alebo ju netolerovali.

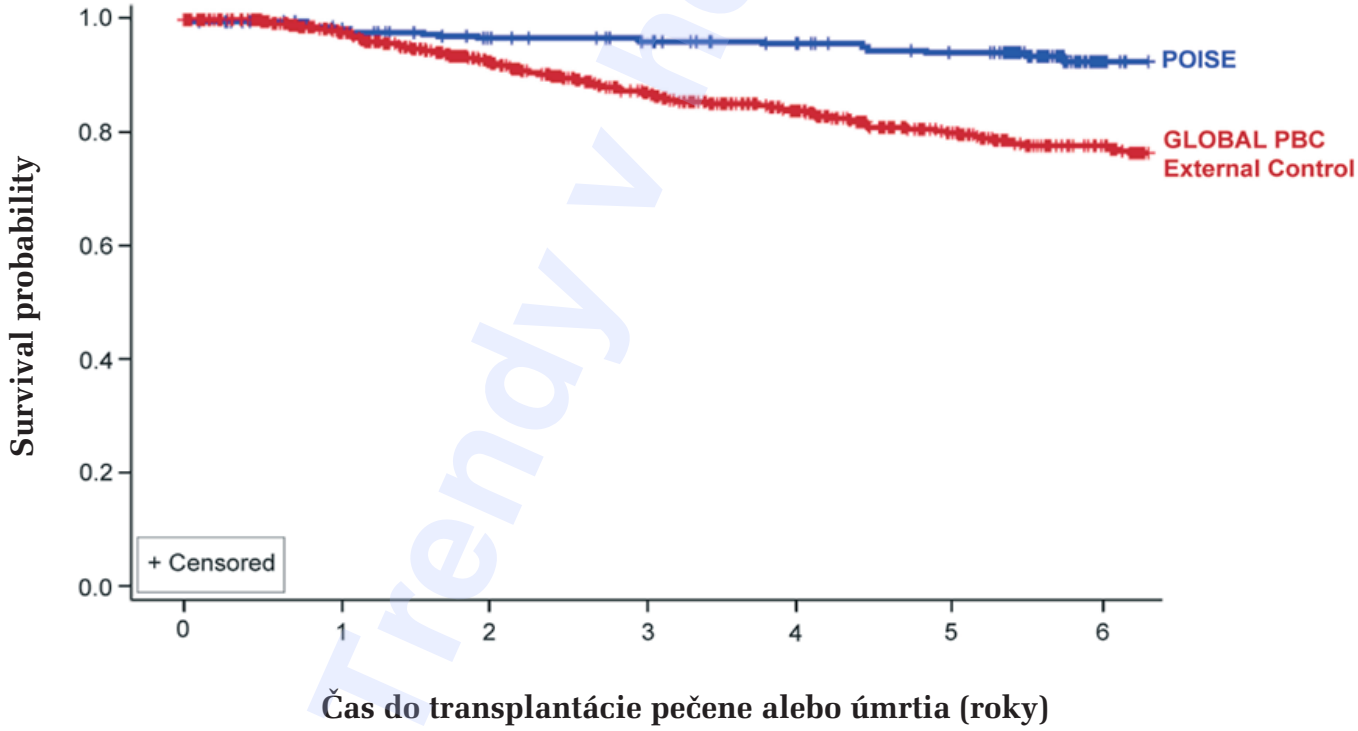
Do štúdie bolo zaradených 217 pacientov, ktorí boli randomizovaní do troch skupín: OCA 5 - 10 mg denne, OCA 10 mg denne a placebo. Primárnym cieľom bolo dosiahnutie kombinovaného biochemického parametra zahŕňajúceho redukciu alkalickej fosfatázy (ALP) na menej ako 1,67-násobok hornej hranice normy, zníženie ALP o minimálne 15 % od východiskovej hodnoty a normálne hodnoty bilirubínu. Po 12 mesiacoch liečby dosiahlo tento primárny cieľ 46 % pacientov v skupine OCA 5 - 10 mg a 47 % v skupine OCA 10 mg v porovnaní s 10 % v placebo skupine ($p < 0,001$).

Najčastejším nežiaducim účinkom bol pruritus, ktorý bol hlásený u 56 % pacientov liečených OCA v porovnaní s 13 % v placebo skupine. Napriek tomu bola OCA dobre tolerovaná a neboli zaznamenané žiadne závažné bezpečnostné obavy vedúce k prerušeniu štúdie. Na základe týchto výsledkov bola kyselina obeticholová schválená regulačnými

autoritami (FDA, EMA) ako druholíniová liečba PBC u pacientov s nedostatočnou odpoveďou na UDCA alebo jej intoleranciou.

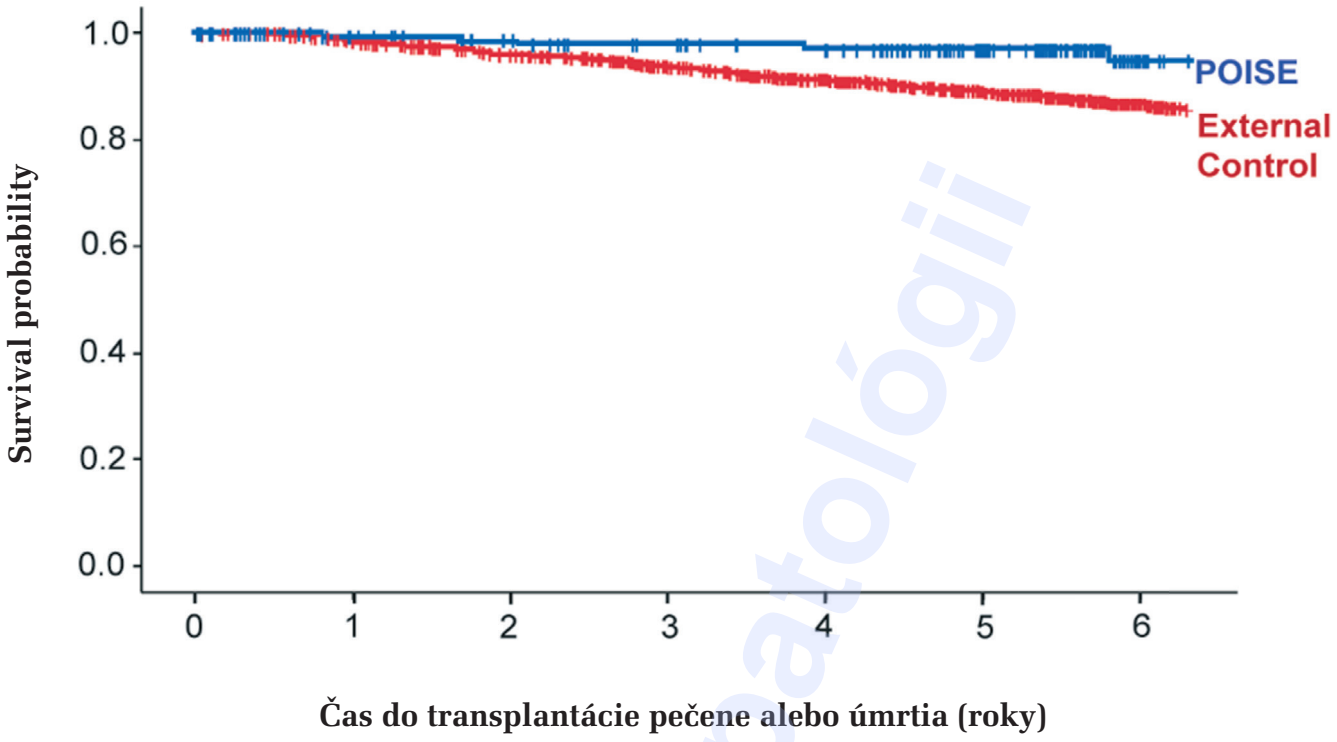
Vplyv obeticholovej kyseliny na klinické ciele

Štúdia Pereza a kol. z roku 2022 o účinkoch kyseliny obeticholovej na prežívanie bez transplantácie u pacientov s primárnou biliárnou cholangitídou porovnávala výsledky štúdie POISE (Primary Biliary Cholangitis Obeticholic Acid International Study of Efficacy) s reálnymi externými kontrolnými kohortami z dvoch registrov - Global PBC registra a UK-PBC registra. Primárna analýza bola zameraná na údaje zozbierané počas šiestich rokov, pričom porovnávaná bola kohorta POISE (209 subjektov) s 1381 pacientmi z kohorty Global PBC a 2135 pacientmi z kohorty UK-PBC. Počas sledovania vykazovala skupina POISE signifikantne významne lepšie výsledky – v kohorte pacientov liečených obeticholovou zomrelo alebo podstúpilo transplantáciu pečene len 2,4 % z nich v porovnaní s 10,0 % v kohorte Global PBC a 13,2 % v kohorte UK-PBC, ktorí obeticholovou kyselinou liečení neboli. Štúdia teda dospela k záveru, že pacienti liečení OCA mali výrazne vyššie prežívanie bez transplantácie v porovnaní s pacientmi v reálnych externých kontrolných skupinách.



Graf 1: Čas do hepatálnej dekompenzácie, transplantácie pečene alebo úmrtia v rokoch – kohorta POISE a kohorta Global PBC
HR=0.42 (95% CI 0.21, 0.85; p=0.02)
Kaplan-Meierove krivky pre čas do prvého výskytu dekompenzácie pečene, transplantácie pečene alebo úmrtia v porovnaní POISE s externými kontrolami Global PBC
(modifikované podľa Murrilo Perez et al., 2022)

Trendy v hepatológii

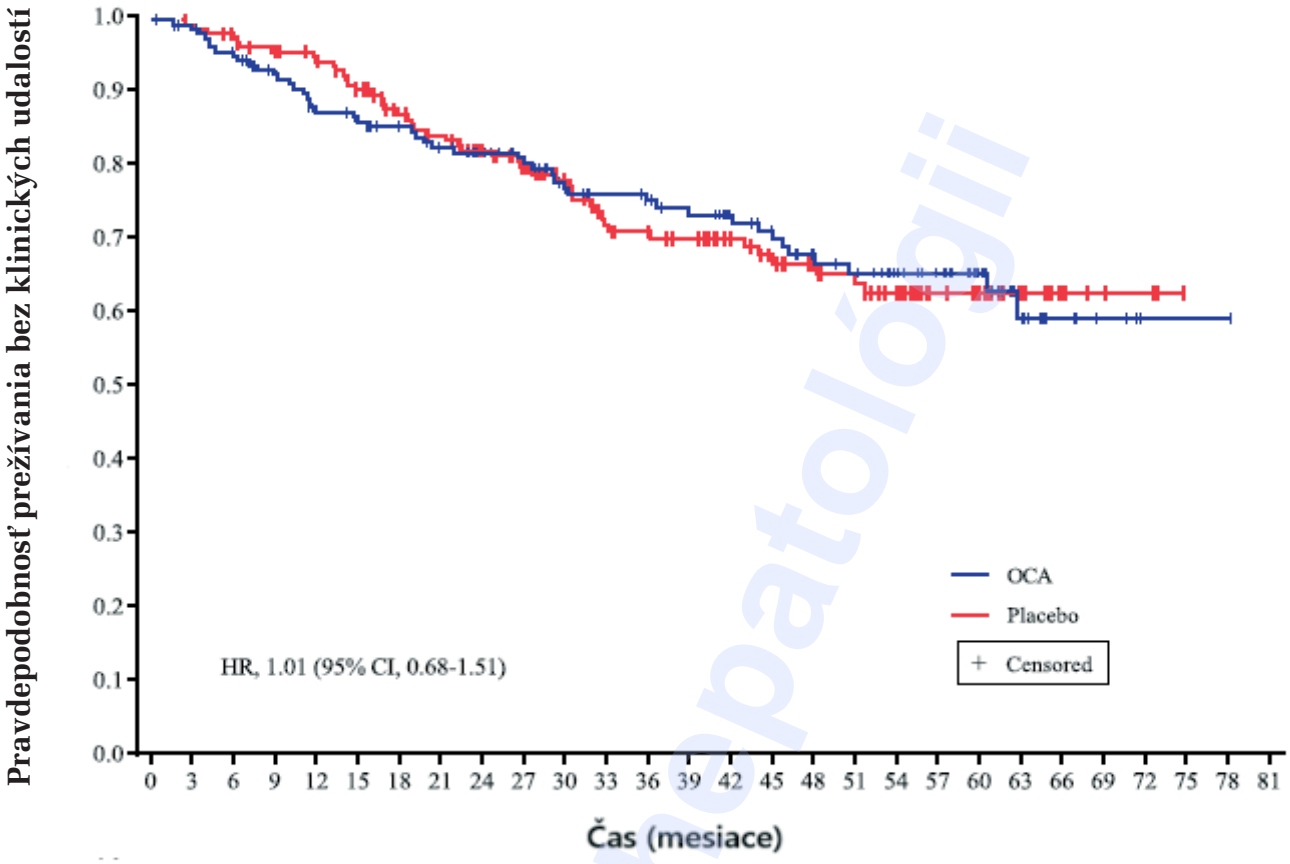


Graf 2: Čas do hepatálnej dekompenzácie, transplantácie pečene alebo úmrtia v rokoch – kohorta POISE a kohorta Global PBC
HR 0.30 (95% CI 0.12, 0.75; p<0.01)
Kaplan-Meierove krivky pre čas do prvého výskytu dekompenzácie pečene, transplantácie pečene alebo úmrtia v porovnaní POISE s externými kontrolami UK-PBC
(modifikované podľa Murrilo Perez et al., 2022

Deregistrácia kyseliny obeticholovej na základe štúdie COBALT

Štúdia COBALT bola štúdiou určenou na hodnotenie klinických výsledkov spojených s používaním kyseliny obeticholovej u pacientov s diagnostikovanou primárnou biliárnou cholangitídou, najmä vo vysoko rizikovej populácii. Primárnym cieľom bolo určiť čas do prvého výskytu závažných klinických príhod vrátane úmrtia, transplantácie pečene, zvýšenia MELD na 15 alebo vyššie, hospitalizácie pre dekompenzáciu pečene alebo nekontrolovaného ascitu. V randomizovanej kontrolovanej štúdii COBALT pacienti dostávali buď OCA (5–10 mg) alebo placebo. Výsledky ukázali, že primárny cieľový ukazovateľ sa vyskytol u 28,6 % pacientov užívajúcich OCA a 28,9 % pacientov užívajúcich placebo (HR 1,01), čo nenaznačuje žiadny významný rozdiel vo výsledkoch na základe analýzy zámeru liečby. Štúdia nepreukázala, že kyselina obeticholová prináša klinicky významný prínos pri liečbe PBC, a to ani v celej populácii pacientov, ani u tých v počiatočnom štádiu ochorenia. Výsledky tak nepotvrdili jej účinnosť v kľúčových klinických ukazovateľoch. Vzhľadom na to, že klinické prínosy liečiva sa nepreukázali, výbor CHMP (The Committee for Medicinal Products for Human Use) vyhodnotil jeho pomer prínosov a rizík ako nepriaznivý. Na základe toho odporučil zrušenie podmienenej registrácie kyseliny obeticholovej v EÚ (Kowdley a kol., 2025).

Trendy v hepatológii



Graf 3: Kaplan-Meierove krivky prežívania pre primárny zložený koncový ukazovateľ podľa štúdie COBALT.
Graf ilustruje pravdepodobnosť prežívania pacientov liečených OCA a placebom a ich riziko klinických udalostí - úmrtie, transplantácia pečene alebo hepatálne zlyhávanie v priebehu času. (modifikované podľa Kowdley a kol., 2024)

Vlastné skúsenosti
Metodika

Retrospektívna štúdia zahŕňala 11 pacientiek s PBC liečených OCA v období 10/2020 – 5/2024 v Hepatologickej ambulancii II.Internej kliniky UNLP a UPJŠ LF Košice. OCA bola podávaná ako add-on liečba k UDCA (15 mg/kg), s iniciálnou dávkou 5 mg denne a možným navýšením na 10 mg denne po 6 mesiacoch. Hodnotili sme biochemickú odpoveď a bezpečnostný profil.

Výsledky

Základné demografické údaje sú uvedené v tabuľke číslo 1.

V našom súbore ide len pacientky ženského pohlavia (100%), priemerná dĺžka ochorenia bola 13 rokov, liečba kyselinou obeticholovou trvala v priemere 22,36 mesiaca. Medzi liečenými pacientkami bola 1 pacientka (9,1 %) s cirhózou pečene Child-Pugh A. Pred začatím liečby OCA mali 2 pacientky aktivitu ALP nad viac ako 3xULN (18,2 %). Kardiovaskulárne ochorenie, predovšetkým artériová hypertenzia, sa vyskytovala u 3 pacientok (27,3 %) a diabetes mellitus 2.typu mali 2 pacientky (18,2 %). Overlap PBC-AIH mala len 1 pacientka (9,1 %).

U všetkých pacientiek bola iniciálne pridaná kyselina obeticholová ako add-on liečba ku kyseline ursodeoxycholovej v dávke 5 mg

Tabuľka 1: Demografické údaje pacientov liečených OCA na II.Internej klinike UPJŠ LF a UNLP v Košiciach od októbra 2020 do mája 2025	
Počet pacientov	n=11
Pohlavie Muž Žena	 0 (0 %) 11 (100 %)
Dĺžka trvania ochorenia (v rokoch)	13 (3-25)
Trvanie liečby (v mesiacoch)	22,36 (5-43)
Prítomnosť cirhózy pečene Áno Nie	 1 (9,1 %) 10 (90,9 %)
ALP pri začatí terapie OCA viac ako 3x UNL Áno Nie	 2 (18,2 %) 9 (81,8 %)
Fibrát Áno Nie	 2 (18,2 %) 9 (81,8 %)
KVS ochorenie Áno Nie	 3 (27,3 %) 8 (72,7 %)
Diabetes mellitus 2.typu Áno Nie	 2 (18,2 %) 9 (81,8 %)
Overlap PBC-AIH Áno Nie	 1 (9,1 %) 10 (90,9 %)

denne, u 4 pacientiek (34,4 %) sme zvýšili dávku kyseliny obeticholovej na 10 mg denne. 2 pacientky (18,2 %) užívali fibrát.

Na hodnotenie biochemickej odpovede na liečbu OCA sme použili Toronto kritériá. Odpoveď na liečbu UDCA podľa Toronto kritérií v 6. a 12. mesiaci dosiahlo 10 pacientiek (90,9 %). 1 pacientka (9,1 %) bola hodnotená ako non-respondérka v 12. mesiaci liečby. 1 pacientka (9,1 %) stratila odpoveď po 30-tich mesiacoch liečby, preto bola liečba ukončená. U 1 pacientky (9,1 %) stúpla hodnota bilirubí-

Tabuľka 2: Pacientky II.Internej kliniky UPJŠ LF a UNLP liečených OCA, u ktorých bolo nutné liečbu ukončiť pre deregistráciu lieku.

	Vek (roky)	Trvanie liečby (mesiace)	Dávka OCA (mg)	Biochemická odpoveď Podľa Toronto	Kompletná biochemická odpoveď (pri deregistrácii)	Pruritus	TE (kPa)	Fibrát
1.	63	43	5	áno	nie	+	13,2	-
2.	50	20	10	áno	nie	+	15,6	+
3.	51	41	5	áno	nie	+	16,6	-
4.	64	29	5	áno	áno	-	8,4	-
5.	49	21	5	áno	nie	+	7,9	-
6.	65	9	10	áno	nie	-	6,71	-
7.	70	5	5	-	nie	-	8,3	-

Trendy v hepatológii

nu nad dvojnásobok normy. Išlo o pacientku s cirhózou pečene Child-Pugh A, u ktorej sme tiež liečbu ukončili a pacientka je aktuálne čakateľka na transplantáciu pečene. U jednej pacientky došlo k úmrtiu z extrahepatálnych príčin, ktoré nebol v príčinnej súvislosti s užívaním OCA. U 6 pacientiek (54,5 %) pretrvávala biochemická odpoveď podľa Toronto kritérií dlhodobo. Pruritus ako nežiaduci účinok kyseliny obeticholovej sme riešili u 4 pacientiek (36,4 %) – u 2 pacientiek (18,2 %) rifampicínom a u 2 pacientiek (18,2 %) znížením dávky kyseliny obeticholovej.

U pacientiek sme sledovali parametre lipidového metabolizmu. 3 pacientky (27,3 %) užívali statín už pred začatím liečby kyselinou obeticholovou. V priebehu liečby obeticholovou kyselinou nebolo nutné pridanie statínu u žiadnej pacientky.

Pre deregistráciu lieku **s**me museli ukončiť liečbu u 7 pacientiek (63,6%). Ich charakteristiku uvádza tabuľka 2.

6 pacientiek (54,5 %) dosahovalo biochemickú odpoveď podľa Toronto kritérií dlhodobo. V čase ukončenia liečby OCA z dôvodu deregistrácie dosiahla kompletnú biochemickú odpoveď definovanú ako normalizácia ALP a bilirubínu len 1 pacientka (9,1 %). U 1 pacientky nebolo možné hodnotiť odpoveď, nakoľko bola liečená menej ako 6 mesiacov. 3 pacientky majú TE viac ako 10 kPa.

6 pacientiek je aktuálne liečených monoterapiou UDCA, 1 pacientka pokračuje v liečbe kombináciou UDCA + fenofibrát. Po vysadení OCA stratili odpoveď podľa Toronto kritérií 4 pacientky.

Diskusia

V našom súbore pacientiek s PBC liečených kyselinou obeticholovou dosiahlo biochemickú odpoveď po roku liečby 90,9 % pacientiek, čo je podstatne viac ako v registračnej štúdii POISE. Túto skutočnosť vysvetľujeme tým, že sme pacientky na druholíniovú liečbu prísne selektovali. 54,5 % pacientiek profitovalo z liečby dlhodobo. U žiadnej pacientky sme nemuseli liečbu prerušiť pre pruritus. Ten sme ale u pacientiek aktívne manažovali. V štúdii POISE prerušilo liečbu pre pruritus 10 % pacientiek. Hlavnou limitáciou našej práce v porovnávaní s údajmi v literatúre je samozrejme malá vzorka liečených pacientiek.

U jednej pacientky sme museli prerušiť liečbu OCA pre vzostup bilirubínu nad dvojnásobok hornej hranici normy. Išlo o pacientku v štúdiu cirhózy Child-Pugh A. Až neskoršie vedecké zistenia o OCA viedli k odporúčaniu, že u pacientov s cirhózou pečene v štádiu Child-Pugh B je nevyhnutné dôkladne zvážiť prínosy a riziká liečby OCA a prísne dodržiavať odporúčané dávkovanie, aby sa minimalizovalo riziko hepatálnej dekompenzácie.

Diskutovaným nežiaducim účinkom obeticholovej kyseliny je vplyv na lipidogram. V štúdii FLINT (Farnesoid X nuclear receptor Ligand obeticholic acid in Noncirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis) od Neuschwander-Tetri et al. z roku 2015 bolo pozorované, že liečba kyselinou obeticholovou viedla k zmenám v lipidovom profile pacientov s nealkoholovou tukovou chorobou pečene. Po 12 mesiacoch liečby došlo k zvýšeniu celkového cholesterolu a LDL cholesterolu, pričom zároveň bol zaznamenaný pokles hladiny HDL cholesterolu. Tieto nežiaduce metabolické účinky môžu mať podľa uvedenej štúdie klinický význam, a preto je pri liečbe OCA vhodné monitorovanie lipidového profilu a pridanie súbežnej hypolipidemickej liečby, ak je to potrebné. V našom súbore 27,3% pacientiek užívalo už pred liečbou OCA statíny a v priebehu liečby nebolo potrebné pridanie statínu u žiadnej ďalšej pacientky.

Sľubnými molekulami v druholíniovej liečbe PBC sú tzv. PPAR agonisti. V septembri 2024 EMA registrovala duálneho agonistu PPAR α/ δ elafibranor. V rámci multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdie fázy 3 s názvom ELATIVE bol hodnotený účinok elafibranoru u pacientov s PBC, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na kyselinu ursodeoxycholovú ale-

Trendy v hepatológii

bo ju netolerovali. Pacienti boli v pomere 2:1 randomizovaní na dennú dávku 80 mg elafibranoru alebo placebo počas 52 týždňov. Primárnym cieľom štúdie bolo dosiahnutie biochemickej odpovede, definovanej ako hladina alkalickej fosfatázy (ALP) menej ako 1,67-násobok hornej hranice normy, zníženie ALP o ≥15 % oproti východiskovej hodnote a normálna hladina celkového bilirubínu. Výsledky ukázali, že 51 % pacientov liečených elafibranorom dosiahlo biochemickú odpoveď v porovnaní so 4 % v placebovej skupine (Kowdley a kol., 2024)

Vo februári tohto roku EMA registrovala seladelpar, ktorý je perorálnym selektívnym agonistom peroxizómového proliferátorom aktivovaného receptora delta (PPARδ). V rámci 12-mesačnej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdie fázy 3 s názvom RESPONSE bol hodnotený účinok seladelparu u pacientov s PBC, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na kyselinu ursodeoxycholovú (UDCA) alebo ju netolerovali. Pacienti boli v pomere 2:1 randomizovaní na dennú dávku 10 mg seladelparu alebo placebo. Primárnym cieľom štúdie bolo dosiahnutie biochemickej odpovede, definovanej rovnako ako v štúdii ELATIVE. Výsledky ukázali, že 61,7 % pacientov liečených seladelparom dosiahlo biochemickú odpoveď v porovnaní s 20,0 % v placebovej skupine (Hirschfield a kol., 2024).

Záver

Napriek tomu, že svojim vplyvom na biochemickú odpoveď sa obeticholová kyselina javila sľubnou druholíniovou liečbou pre pacientov s PBC, chýbanie klinických dôkazov viedlo k jej deregistrácii. Priaznivé závery štúdií fázy III klinického skúšania s PPAR agonistami elafibranorom a seladelparom sa stali podkladom pre ich registráciu v tejto indikácii. V hodnotení ich dlhodobej efektivity budú podobne ako pri obeticholovej kyseline potrebné nielen biochemické ale aj klinické ciele.

Zoznam skratiek

ALP – alkalická fosfatáza
Bi – bilirubín
CHMP - The Committee for Medicinal Products for Human Use
COX-2 – cyklooxygenáza 2
EASL – Európska asociácia pre štúdium pečene
EMA - The European Medicines Agency
FDA - Food and Drug Administration
FGF-19 – fibroblastový rastový faktor 19
FXR - Farnesoid X receptor
NF- κB – nukleárny faktor kappa B
OCA – kyselina obeticholová
PBC – Primárna biliárna cholangitída
POISE - Primary Biliary Cholangitis Obeticholic Acid International Study of Efficacy
PPARy - Peroxisome Proliferator-Activated Receptor y
RXR – Retinoid X receptor
SHP – small heterodimer protein
TE – tranzientná elastografia
UDCA – kyselina ursodeoxycholová
UNL – upper normal limit
VLDLR - lipoproteíny veľmi nízkej hustoty

Trendy v hepatológii

Literatúra

1. CHAPMAN RW, LYNCH KD. Obeticholic acid-a new therapy in PBC and NASH. Br Med Bull. 2020;133(1):95-104. doi:10.1093/bmb/ldaa006
2. HIRSCHFIELD, Gideon M., BEUERS, Ulrich, CORPECHOT, Christophe, INVERNIZZI, Pietro, JONES, David, MARZIONI, Marco and SCHRAMM, Christoph. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol. 2017;67(1):145-172. doi:10.1016/j.jhep.2017.03.022
3. HIRSCHFIELD GM, BOWLUS CL, MAYO MJ, et al. A Phase 3 Trial of Seladelpar in Primary Biliary Cholangitis. N Engl J Med. 2024;390(9):783-794. doi:10.1056/NEJMoa2312100
4. KESHVANI C, KOPEL J, GOYAL H. Obeticholic Acid—A Pharmacological and Clinical Review. Future Pharmacology. 2023;3(1):238-251. https://doi.org/10.3390/futurepharmacol3010017
5. KOWDLEY KV, BOWLUS CL, LEVY C, et al. Efficacy and Safety of Elafibranor in Primary Biliary Cholangitis. N Engl J Med. 2024;390(9):795-805. doi:10.1056/NEJMoa2306185
6. KOWDLEY KV, HIRSCHFIELD GM, COOMBS C, et al. COBALT: A Confirmatory Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis With Placebo and External Controls. Am J Gastroenterol. 2025;120(2):390-400. doi:10.14309/ajg.0000000000003029
7. NEUSCHWANDER-TETRI BA, LOOMBA R, SANYAL AJ, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial [published correction appears in Lancet. 2015 Mar 14;385(9972):946] [published correction appears in Lancet. 2016 Apr 16;387(10028):1618. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00701-7.]. Lancet. 2015;385(9972):956-965. doi:10.1016/S0140-6736(14)61933-4
8. NEVENS F, ANDREONE P, MAZZELLA G, et al. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. N Engl J Med. 2016;375(7):631-643. doi:10.1056/NEJMoa1509840
9. MURILLO PEREZ CF, FISHER H, HIU S, et al. Greater Transplant-Free Survival in Patients Receiving Obeticholic Acid for Primary Biliary Cholangitis in a Clinical Trial Setting Compared to Real-World External Controls. Gastroenterology. 2022;163(6):1630-1642.e3. doi:10.1053/j.gastro.2022.08.054
10. SUN L, CAI J, GONZALEZ FJ. The role of farnesoid X receptor in metabolic diseases, and gastrointestinal and liver cancer. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2021;18(5):335-347. doi:10.1038/s41575-020-00404-2

Trendy v hepatológii

MUDr. Tomáš Koky
II. Interná klinika UPJŠ LF a UNLP, Košice
Trieda SNP 1, 040 01 Košice
tomaskoky1@ gmail.com

52. MÁJOVÉ HEPATOLOGICKÉ DNI, 2025
Miesto konania: Tatranská Lomnica

Hepatálne a biliárne komplikácie autozomálne recesívnej polycystickej choroby obličiek

Marek Pršo
Klinika detí a dorastu JLF UK a UNM, Martin
Zuzana Havlíčeková, Zuzana Michnová, Miroslava Brndiarová, Peter Bánovčin st., Miloš Jeseňák
Klinika detí a dorastu JLF UK a UNM, Martin

Autozomálne recesívna polycystická choroba obličiek je raritná, fenotypovo značne variabilná primárna cíliopatia. Poškodenie obličiek a pečene sú typickými prejavmi a prognóza ochorenia závisí od ich progresie v čase.

Retrospektívne zhodnotenie výskytu a vývoja hepatobiliárnych prejavov a komplikácií ochorenia.

Do súboru bolo zaradených 8 detských pacientov s autozomálne recesívnou polycystickou chorobou obličiek. Poškodenie obličiek a hypertenzia boli prítomné u všetkých detí v súbore. Hepatobiliárne prejavy boli popísané u 5 detí (62,5 %). Hlavným extrarenálnym prejavom bola fibrocystická prestavba pečene, ktorá sa manifestovala intrahepatálnou portálnou hypertenziou a cholangitídou.

Pacienti s autozomálne recesívnou polycystickou chorobou obličiek by mali byť cielene vyšetrení so zameraním na posúdenie hepatálnych a biliárnych prejavov ochorenia. V manažmente ochorenia je potrebné zdôrazniť medziodborovú spoluprácu nefrológa a gastroenterohepatológa.

Metabolomický profil metabolicky asociovanej tukovej choroby pečene

Hertelyová Zdenka
[1] *II. interná klinika UNLP a UPJŠ LF*
[2] *Centrum klinického a predklinického výskumu, Medipark, LF UPJŠ Košice*
Dražilová, S.[1], Guľašová, Z.[2], Toporcerová, D.[1], Jarčuška, P.[1]
[1] *II. interná klinika UNLP a UPJŠ LF*
[2] *Centrum klinického a predklinického výskumu, Medipark, LF UPJŠ Košice*

Metabolicky asociovaná tuková choroba pečene (MAFLD) je komplexná porucha, ktorá je spojená s dysreguláciami vo viacerých biologických dráhach, ktoré sú organizované interakciami medzi genetickou predispozíciou, metabolickými syndrómami a environmentálnymi faktormi. Nedostatočné poznatky o patogenéze komplikujú vývoj účinných terapeutických prístupov pri MAFLD. Cieľom práce je sledovať zmeny v metabolizme aminokyselín, žlčových kyselín, mastných kyselín, glycerofosfolipidov, kyseliny arachidónovej a steroidov u pacientov s MAFLD podľa stupňa fibrózy a steatózy.

Na odhalenie potenciálnej patogenézy MAFLD u ľudí sme použili necielený multiplatformový prístup založený na kvapalinovej chromatografii s hmotnostným spektrometrom a plynovou chromatografiou s plameňovo-ionizačným detektorom na charakterizáciu plazmatických metabolómov a lipidómov pacientov s potvrdenou MAFLD pomocou Fibroscanu s využitím CAP modulu (n = 52). Pacienti boli rozdelení podľa stupňa fibrózy v kPa (F1-F4) a steatózy pomocou kontrolovanej atenuácie v dB/m (S1-S4).

Analýza jednotlivých metabolických dráh odhalila 16 dráh asociovaných s MAFLD, pričom výrazne boli ovplyvnené dráhy súvisiace s metabolizmom aminokyselín, žlčových kyselín, mastných kyselín, glycerofosfolipidov, kyseliny arachidónovej a steroidov. Tieto výsledky naznačujú zmeny v energetickom metabolizme, najmä v metabolizme aminokyselín a lipidov.

Nami získané zistenia zároveň otvárajú nové perspektívy pre vývoj diagnostických a terapeutických stratégií MAFLD.

Inhibícia estrogénového receptora alfa stabilizuje funkciu regulačných T-buniek pri autoimunitnej hepatitíde

Barbora Gromova[1,3]

[1] Department of Anesthesia, Critical Care and Pain Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

[3] Institute of Molecular Biomedicine, Faculty of Medicine, Comenius University, Bratislava, Slovakia.

Lina Zhang[1,2], Du Hanh Nguyen[1,4], Cortney Cagle[1], Graziela S. Gomes[1,5], Li Gao[1,6], Wei Zhang[1,6], Jonathon J. Graham[1], Na Wang[1,7], Ahmadreza Kalbasi[1], Eva Csizmadia[1], Alan Bonder[8], Vilas Patwardhan[8], Satya K. Kota[9], Roman Gardlík[3], Maria Serena Longhi[1]

[1] Department of Anesthesia, Critical Care and Pain Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA.

[2] School of Medicine, Tufts University, Boston, MA, USA.

[3] Institute of Molecular Biomedicine, Faculty of Medicine, Comenius University, Bratislava, Slovakia.

[4] Department of Immunology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany.

[5] Graduate Program in Pharmaceutical Sciences, Universida de Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre RS, Brazil.

[6] Department of Endocrinology and Metabolism, The First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University & Shandong Provincial Qianfoshan Hospital, Jinan, Shandong, China.

[7] Department of Hematology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan, Shandong, China.

[8] Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA.

[9] Harvard School of Dental Medicine, Department of Oral Medicine, Infection and Immunity, Boston, MA, USA.

Autoimunitná hepatitída (AIH) je závažná hepatopatia nejasnej etiológie, ktorá postihuje jedincov všetkých vekových skupín, pričom najčastejšie postihuje ženy. Poškodenie regulačných T buniek (Treg) v AIH je spojené s chybnou odpoveďou aryl hydrokarbónového receptora (AhR), ktorý sprostredkúva odpovede na toxíny a moduluje adaptívnu imunitu. V tejto štúdii sme skúmali, či aberantná expresia estrogénového receptora-alfa (ERα), nekanonického väzobného partnera AhR, ovplyvňuje funkciu Treg buniek pri AIH, čo môže byť jedným z mechanizmov pohlavne špecifickej náchylnosti na tento autoimunitný stav.

Periférne mononukleárne krvné bunky boli získané gradientovou centrifugáciou od 59 pacientov s AIH typu 1, histopatologickými znakmi hepatitídy a prítomnosťou ANA/SMA protilátok a diferencované na Treg bunky. Z 59 pacientov bolo 17 premenopauzálnych žien, 33

postmenopauzálnych žien a 18 mužov užívajúcich imunosupresíva ako azatioprín, prednizón, budesonid, mykofenolát alebo takrolimus. Kontrolnú skupinu tvorilo 36 zdravých osôb (12 premenopauzálnych žien, 12 postmenopauzálnych žien a 12 mužov). Expresia génov zapojených do AhR signalizácie bola stanovená v prítomnosti a neprítomnosti inhibítora ERα - metyl-piperidinopyrazolu (MPP). NOD/scid/gama myši boli rekonštituované ľudskými ERα+ CD4+ T bunkami na 3 týždne a následne sa aplikoval alebo neaplikoval intraperitoneálne MPP (1 mg/kg) na 12 hodín. Posledné 4 hodiny pred ukončením experimentu bol intravenózne podaný konkanavalín A (20 mg/kg) na vyvolanie AIH. Z plazmy sa analyzovala aktivita alaninaminotransferázy a charakterizovali sa Treg buniek pomocou prietokovej cytometrie.

Zistili sme, že expresia ERα je u AIH pacientiek zvýšená v porovnaní so zdravými ženami pred menopauzou; a u pacientiek s AIH je zároveň vyššia u premenopauzálnych žien v porovnaní s postmenopauzálnymi. Blokácia ERα pomocou MPP, selektívneho antagonistu ERα, zvyšuje supresívnu funkciu a obnovuje odpoveď na aktiváciu AhR, pričom moduluje transkriptóm a obmedzuje plasticitu v Treg bunkách od premenopauzálnych žien. Priaznivé účinky blokády ERα boli tiež zaznamenané pri hepatitíde vyvolanej konkanavalínom-A ako ukazuje pokles sérovej ALT, znížený zápal v histológii a zvýšený podiel CD4+FOXP3+ a CD4+CD39+ intrahepatálnych lymfocytov. Bioinformatická analýza a inhibičné štúdie identifikovali hypoxiou indukovateľný faktor-1α, negatívny regulátor AhR, ako jeden z hlavných faktorov indukujúcich ERα v AIH Treg bunkách.

Záverom možno povedať, že upregulácia ERα riadi dysfunkciu Treg buniek u AIH žien pred menopauzou, čo pravdepodobne prispieva k pohlavnej prevalencií žien v tejto vekovej podskupine. Blokáda ERα stabilizuje funkciu Treg buniek a kontroluje zápal in vivo, čo predstavuje novú terapeutickú stratégiu na zvýšenie a udržanie tolerancie v AIH.

Táto práca bola podporená VEGA 1/0706/25 (BG, RG), National Institutes of Health grant R01 DK124408 (MSL), Crohn's and Colitis Foundation of America grant Litwin IBD Pioneers Award (MSL), Boehringer Ingelheim Fonds MD fellowship (DN).

Extracelulárna DNA a DNázová aktivita v animálnom modeli alkoholovej choroby pečene

Ľubica Janovičová
Ústav Molekulárnej Biomedicíny, Lekárska Fakulta Univerzity Komenského, Bratislava, Slovenská republika
Evangelos Zgempas[1], Peter Celec[1]
[1]Ústav Molekulárnej Biomedicíny, Lekárska Fakulta Univerzity Komenského, Bratislava, Slovenská republika

Extracelulárna DNA (ecDNA) predstavuje molekulárny vzor spojený s poškodením, schopný indukovať sterilnú zápalovú odpoveď prostredníctvom aktivácie receptorov vrodenej imunity. DNA sa uvoľňuje do mimobunkových priestorov pri bunkovej smrti. Zvýšené koncentrácie ecDNA v cirkulácii boli opakovane popísané pri rôznych formách hepatálneho poškodenia, vrátane alkoholovej choroby pečene (ALD). Deoxyribonukleázy (DNázy), predovšetkým DNáza I, sú endonukleázy, ktoré štiepia DNA a zohrávajú kľúčovú úlohu pri klírense ecDNA. Ich zvýšená aktivita bola asociovaná s protektívnym efektom v modeloch akútneho poškodenia pečene. Cieľom štúdie bolo kvantifikovať koncentrácie ecDNA a analyzovať aktivitu plazmatickej DNázy v animálnom modeli ALD.

Na experimentálne navodenie alkoholovej choroby pečene boli použité myši kmeňa C57BL/6, ktorým bol počas 11 týždňov podávaný 20% alkohol v pitnej vode. Telesná hmotnosť, príjem

potravy a tekutín boli monitorované dva krát týždenne. Po ukončení experimentu boli zvieratá humánne utratené a z odobratej plazmy boli fluorometrickou metódou kvantifikované koncentrácie ecDNA. DNázová aktivita v plazme bola meraná pomocou fluorescenčnej metódy SRED. Merané boli aj koncentrácie pečeňových enzýmov alanínaminotransferáza (ALT) a aspartátaminotransferáza (AST) ako biochemické markery hepatálneho poškodenia.

Na základe dostupných údajov sme predpokladali vyššiu ecDNA koncentráciu v plazme myší s ALD, sprevádzanú zvýšenou DNázovou aktivitou ako kompenzačným mechanizmom. Napriek týmto očakávaniam sme pozorovali nižšie koncentrácie ecDNA v ALD skupine v porovnaní s kontrolnou skupinou, pričom DNázová aktivita ostala nezmenená. Napriek 11-týždňovej expozícii alkoholu neboli v experimentálnej skupine zaznamenané zvýšené koncentrácie pečeňových enzýmov ALT a AST. Tieto výsledky naznačujú, že použitý animálny model neviedol k rozsiahlemu hepatálnemu poškodeniu u myší. Pre komplexnejšie zhodnotenie poškodenia pečene plánujeme doplniť analýzu o histologické hodnotenie pečeňového tkaniva.

Sledovaná diskrepancia v koncentrácii ecDNA pri ALD v porovnaní s literatúrou poukazuje na možné alternatívne mechanizmy regulácie ecDNA pri ALD, ktoré môžu ovplyvniť jej stabilitu, detekovateľnosť alebo dostupnosť pre degradáciu DNázami. Možné vysvetlenia zahŕňajú zvýšené odstránenie ecDNA prostredníctvom iných mechanizmov, ako je filtrácia obličkami, fagocytóza makrofágmi, alebo zmeny v ochrane ecDNA pred degradáciou, napríklad väzbou na proteíny alebo asociáciou ecDNA s vezikulami. Tieto zistenia poukazujú na potrebu ďalšieho výskumu zameraného na charakterizáciu ecDNA v kontexte ALD.

Táto práca bola podporená grantom APVV-22-0554.

Shuntové operácie u detí s portálnou hypertenziou

Staníková D.
Detská klinika LFUK a NÚDCH
Kosnáčová J., Hornová J., Durillová M.
Detská klinika LFUK a NÚDCH, Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol

Shuntové operácie u detí predstavujú čiastočné alebo kompletné terapeutické riešenie u časti detí s portálnou hypertenziou. Cieľom je znížiť tlak v portálnom riečisku vytvorením alternatívnej cesty prietoku krvi. Shuntove operácie u detí zvažujeme pri recidivujúcom krvácaní z ezofageálnych varixov, pokiaľ zlyhávajú iné spôsoby liečby (endoskopická ligácia/sklerotizácia, lieky), pri ťažkom hypersplenizme či zlyhávaní pečene.

Meso-Rex shunt (Rex shunt alebo Rex bypass, Meso-Rex bypass - MRB), ktorý je určený pre deti s extrahepatálnou portálnou hypertenziou spôsobenou obštrukciou v. portae a predstavuje spojenie medzi v. mesenterica superior a ľavou vetvou v. portae v oblasti recessus Rex. Tento shunt obnoví fyziologický prietok krvi pečeňou, čím vedie k regresii portálnej hypertenzie a jej komplikácií. Pacienti po MRB sú považovaní za vyliečených. U detí s prehepatálnou portálnou hypertenziou, kde nie je možné založiť MRB sa môže zvážiť tzv. distálny splenorenálny shunt – DSRS. Ide o portosystémový shunt, kedy v. lienalis sa napojí na ľavú renálnu vénu, čím sa vytvorí selektívny shunt s dekompresiou varixov bez zásadného ovplyvnenia toku krvi do pečene. Zachováva sa teda perfúzia krvi pečeňou, zároveň však predstavuje prevenciu variceálneho krvácania.

Selektívne shunty (DSRS, MRB) nesú so sebou nízke riziko hepatálnej encefalopatie v porovnaní s neselektívnymi shuntami a predstavujú efektívne dlhodobé riešenie kontroly krvácania z variceálnych varixov. Ide však o náročné operácie, ktoré sú vykonávané v špecializovaných centrách, aktuálne iba v zahraničí.

Druhou skupinou sú neselektívne shunty, ktoré sa využívajú u detí s hepatálnou portálnou hypertenizou ako transjugulárny intrahepatálny portosystémový shunt (TIPS). V porovnaní s dospelými sú u detí využívané menej.

Pred zavedením shuntu je nutné podrobné vyšetrenie pacienta, vrátane zobrazovacích metód (USG, MRI, portografia), biopsie pečene a samozrejme laboratórnych testov. Operácia sa vykonáva v špecializovaných centrách.

V práci prinášame prehľad jednotlivých shuntov využívaných u detí s portálnou hypertenziou, ich indikácie, riziká ako aj ďalší „osud" pacientov po shuntových operáciách.

V práci sa zaoberáme aj súborom a kazuistikami našich detských pacientov po MRB a DSRS.

Shuntové operácie ako MRB a DSRS predstavujú liečebnú metódu u detí s prehepatálnou portálnou hypertenziou. U detí s hepatálnou príčinou portálnej hypertenzie môžu byť použité ako premostenie k transplantácii alebo paliatívnu liečbu.

Mauriacov syndróm – odborný prehľad a kazuistika

Sabína Smahová
Detská klinika NÚDCH a LFUK
Jana Kosnáčova, Ľubomír Barák, Daniela Staníková
Detská klinika NÚDCH a LFUK

Mauriacov syndróm je zriedkavá komplikácia chronicky nedostatočne kompenzovaného diabetes mellitus 1. typu (DM1), vyskytujúca sa najmä u detí a adolescentov. Typicky sa prejavuje poruchou rastu, oneskorenou pubertou a hepatopatiou. Ide o následok chronickej hyperglykémie a výraznej glykemickej variability. Diagnóza sa opiera o klinický obraz, laboratórne nálezy (chronická hyperglykémia, zvýšené transaminázy, nízky IGF-1) a zobrazovacie metódy.

Kazuistika. Ide o 18-ročného pacienta s DM1 od 7. rokov s poruchou rastu na liečbe rastovým hormónom a celiakiou na bezlepkovej diéte, ktorý bol opakovane hospitalizovaný na Detskej klinike LFUK a NÚDCH pre metabolickú dekompenzáciu DM1; niekoľkokrát mal aj diabetickú ketoacidózu. U pacienta sa pri fyzikálnom vyšetrení zistila hepatomegália, v biochemických vyšetreniach bola elevácia pečeňových transamináz a dyslipidémia. Po vylúčení infekčných a autoimunitných príčin hepatopatie, na základe klinického obrazu, nálezu hepatomegálie, zobrazovacích a laboratórnych výsledkov bola stanovená diagnóza Mauriacovho syndrómu.

V príspevku budeme diskutovať aj súčasné možnosti liečby a prognózu tohto zriedkavého stavu.

Fázový uhol ako prediktor mortality u pacientov s cirhózou pečene

Diana Važanová
Interná klinika – Gastroenterologická Univerzitná Nemocnica Martin, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave
Jakub Hoferica[1] ,Eva Baranovičova[2], Katarína Dirnbachová[2], Peter Bánovčin[1], Beatrice Bodorovská[1], Alena Várady[1,3] Lenka Nosáková[1]
[1] Interná klinika – Gastroenterologická Univerzitná Nemocnica Martin, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave
[2] Martinské centrum pre biomedicínu – BioMed, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave
[3] Ústav ošetrovateľstva, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave

Trendy v hepatológii

O konvenčne používaných skórovacích systémoch hodnotiacich prežívanie pacientov s cirhózou pečene sa predpokladá, že majú viacero nedostatkov. Za jeden z nich považujeme nehodnotenie resp. prehliadanie často prítomnej sarkopénie, ktorá môže viesť k nižším hodnotám MELD skóre a teda samotnému podhodnoteniu rizika úmrtnosti. Cieľ: Cieľom našej práce bolo posúdiť vzťah medzi fázovým uhlom, skórovacím systémom MELD Na, CPT a mortalitou pacientov s cirhózou pečene.

V období od októbra 2022 do januára 2024 sme realizovali prospektívnu observačnú štúdiu u pacientov s cirhózou pečene, ktorí boli sledovaní v hepatologickej ambulancii Univerzitnej nemocnice Martin. Primárnym cieľom štúdie bolo zhodnotenie vzťahu medzi telesným zložením a prežívaním pacientov. Na meranie telesného zloženia sme využili bioelektrickú impedančnú analýzu prostredníctvom zariadenia TANITA MC-780MA, ktorým sme získali hodnoty fázového uhla (Pha). Pacienti boli dichotomizovaný na sarkopénických a nesarkopénických na základe hodnoty Pha. Túto hranicu sme stanovili pomocou metódy „maximizing log-rank statistic“. Prežívanie pacientov sme analyzovali pomocou Coxovho regresného modelu. Rozdiely medzi jednotlivými premennými sme vyjadrili ako rozdiel priemerov (MD). Korelácie medzi jednotlivými premennými sme vyhodnocovali pomocou Spearmanovho korelačného koeficientu.

Do štúdie sme zaradili 41 pacientov s cirhózou pečene, z ktorých bolo 14 žien (34,1 %). Priemerný vek pacientov so sarkopéniou bol 59,9 ± 8,38 roka, zatiaľ čo u pacientov bez sarkopénie to bolo 56,7 ± 10,5 roka. Pacienti so sarkopéniou mali priemerne o 2,2 nižší Pha v porovnaní s pacientmi bez sarkopénie (MD: 2.2 95 % CI: 0,679 – 3,37; p = 0,007). Priemerné BMI bolo u pacientov so sarkopéniou signifikantne nižšie ako u pacientov bez sarkopénie (26,5 ± 4,36 vs. 29,8 ± 5,21 kg/m^2; p < 0,05). Rovnako tak bola priemerná hodnota albumínu u pacientov so sarkopéniou signifikantne nižšia v porovnaní s pacientmi bez sarkopénie (31 ± 6,21 vs. 37,4 ± 6,74 g/l). Priemerné skóre MELD-Na bolo u pacientov so sarkopéniou 14,88 ± 5,25 bodu a u pacientov bez sarkopénie 14,75 ± 7,96 bodu rozdiel nebol signifikantný. Hladiny testosterónu sa taktiež signifikantne nelíšili medzi jednotlivými skupinami (MD: 1,012; 95 % CI: -0,29 až 2,31; p = 0,124). V našej práci sme pozorovali súvislosť medzi mortalitou a hodnotou Pha, kedy pokles Pha o 1 stupeň súvisel s 10 % nárastom mortality v sledovanom období (HR 1,10; 95 % CI: 0,95 – 1,26; p = 0,196). Signifikantný rozdiel v hodnotách Pha sme pozorovali medzi pacientmi s cirhózou v štádiu CPT A a B. Avšak nepozorovali sme koreláciu medzi hodnotou Pha uhla a prognózou ochorenia vyjadrenou skóre MELD-Na (rho = -0,054; p = 0,743). Zaznamenali sme však korelácie medzi fázovým uhlom a hladinami testosterónu, albumínu a BMI.

Naše výsledky poukazujú na vyššiu tendenciu k úmrtnosti u pacientov s cirhózou pečene, ktorí majú nižšie hodnoty Pha. Vzťah medzi Pha a hodnotou MELD-Na sme nepozorovali. Získané výsledky preto môžu naznačovať, že Pha má potenciál odhaliť aj tých pacientov s cirhózou pečene, ktorí sú vo vyššom riziku úmrtia, a ktorých skórovací systém MELD-Na prehliada. Na potvrdenie našich výsledkov je potreba realizácie viacerých štúdií na väčšej vzorke pacientov.

Aplikácia metabolomickej analýzy u pacientov s cirhózou

Jakub Hoferica
Interná klinika – Gastroenterologická Univerzitná Nemocnica Martin, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave
Diana Važanová[1], Eva Baranovičova[2], Katarína Dirnbachová[2], Peter Bánovčin[1], Beatrice Bodorovská[1], Alena Várady[1,3], Lenka Nosáková[1]
[1] Interná klinika – Gastroenterologická Univerzitná Nemocnica Martin, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave

[2] *Martinské centrum pre biomedicínu – BioMed, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave*
[3] *Ústav ošetrovateľstva, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave*

Mnohé metabolity, ako napríklad albumín, kreatinín či bilirubín, sa rutinne používajú v klinickej praxi a sú súčasťou štandardných hodnotiacich systémov u pacientov s ochoreniami pečene. Tieto metabolity odrážajú špecifické funkcie organizmu, avšak nemusia zachytávať patologické zmeny v ich celej komplexnosti. Analýza metabolómu má potenciál zachytiť širší obraz týchto zmien a lepšie pochopiť komplexnosť ochorenia. Zároveň umožňuje identifikáciu nových biomarkerov s potenciálom využitia v klinickej praxi. Cieľom tejto práce je posúdiť asociáciu medzi metabolomickými zmenami a mortalitou pacientov s cirhózou pečene, pokročilosťou ochorenia, ako aj ich vzťah ku krehkosti a prežívaniu pacientov.

Realizovali sme prospektívnu observačnú štúdiu na vzorke pacientov s cirhózou pečene, ktorí boli vyšetrení v Univerzitnej nemocnici Martin v období od októbra 2022 do júna 2024. U pacientov bol analyzovaný metabolóm zo vzorky séra pomocou ^{1}H NMR spektroskopie. Následne bol hodnotený vzťah jednotlivých metabolitov k mortalite, klasifikácii podľa Child-Turcotte-Pugh (CTP), Liver Frailty Indexu (LFI) a fázovému uhlu (PhA). Na analýzu dát boli použité metódy analýzy hlavných komponentov (PCA) a diskriminačnej analýzy parciálnych najmenších štvorcov (PLS-DA). Na predikciu významnosti metabolitov sme využili krivky závislosti medzi senzitivitou a špecificitou (ROC). Rozdiely medzi jednotlivými triedami CTP boli vyhodnocované pomocou Kruskal-Wallisovho testu. Vzťah medzi PhA a LFI bol analyzovaný pomocou Pearsonovho korelačného koeficientu.

Do štúdie bolo zaradených 58 pacientov, pričom celkovo bolo identifikovaných 53 metabolitov. Priemerný vek pacientov bol 58,6 ± 9,64 roka, priemerné BMI 28,5 ± 4,93 a skóre MELD-Na 13,8 ± 6,36. Podľa klasifikácie CTP bolo 45,5 % pacientov zaradených do triedy A, 36,4 % do triedy B a 18,2 % do triedy C. Metabolomická analýza neodhalila žiadny metabolit, ktorý by bol signifikantne asociovaný s prežívaním. Analýza pomocou PCA a PLS-DA preukázala podobnú distribúciu medzi preživšími a zomrelými pacientmi. Predikčné modely založené na metabolitoch nedosiahli dostatočnú presnosť na spoľahlivú predikciu mortality. Najlepší model, založený na 44 metabolitoch, dosiahol AUC 0,581 (95 % CI: 0,328 – 0,759). Medzi jednotlivými triedami podľa klasifikácie CTP boli pozorované signifikantné rozdiely v koncentráciách viacerých metabolitov. Bolo identifikovaných 15 metabolitov s významne rozdielnymi hladinami, najmä tých spojených s metabolizmom rozvetvených aminokyselín a citrátového cyklu. Nebola pozorovaná signifikantná asociácia medzi metabolitmi a fázovým uhlom (PhA) ani indexom LFI. Najvýraznejšia negatívna korelácia bola zaznamenaná medzi acetátom a fázovým uhlom ($r = -0{,}133$; $p = 0{,}440$); v prípade indexu LFI bola najvýraznejšia korelácia pozorovaná pri tryptofáne ($r = -0{,}263$; $p = 0{,}176$)

V našej kohorte nebola pozorovaná signifikantná asociácia medzi mortalitou a metabolomickými zmenami u pacientov s cirhózou. Napriek tomu boli zaznamenané signifikantné metabolomické rozdiely medzi jednotlivými triedami podľa klasifikácie CTP. Keďže klasifikácia CTP odráža štádium ochorenia a asociáciou s prežívaním, zostáva otázne, prečo sa tento efekt neprejavil aj pri hodnotení mortality. Možným dôvodom môže byť nedostatočná štatistická sila analýzy alebo krátke obdobie sledovania. Na objasnenie tejto diskrepancie sú potrebné ďalšie rozsiahlejšie observačné štúdie.

Užívanie alkoholu a drog u detí a adolescentov - zmenilo sa niečo?

Alchus O.
Oddelenie urgentného príjmu NÚDCH
Staníková D., Brenner M., Gécz J.
Detská klinika LFUK a NÚDCH, Oddelenie urgentného príjmu NÚDCH

Napriek všeobecne známej skutočnosti, že konzumácia alkoholu a aj iných psychotropných látok sa bežne vyskytuje už detskom veku, nie je známy konkrétny rozsah tohto problému. Požívanie alkoholu je škodlivé najmä pre vyvíjajúci sa mozog a podieľa sa na rozvoji ďalších ochorení. Včasný začiatok konzumácie alkoholu je spájaný s dlhodobými nepriaznivými následkami nie len v zmysle zdravotných, ale aj sociálnych determinantov. V implementácii preventívnych opatrení stále pretrvávajú medzery.

Cieľom príspevku je analyzovať výskyt a charakteristiky pacientov vyšetrených na Oddelení urgentného príjmu Národného ústavu detských chorôb v súvislosti s intoxikáciou etanolom ako aj užívanie alkoholu alebo iných návykových látok u detí a adolescentov.

Priebežne výsledky naznačujú meniace sa trendy užívania alkoholu a drog u detí a adolescentov.

Zistenia poukazujú na potrebu cielenej intervencie, včasného záchytu rizikového správania u detí a adolescentov, aby bolo možné účinnejšie zmierniť záťaž spôsobenú užívaním alkoholu.

Adipokines and risk clinical and biochemical parameters in MASLD and metabolic syndrome

Kupčová Viera
3rd Dpt. of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Comenius University, University Hospital, Bratislava, Slovakia
Muchová Jana, Bulas Jozef, Turecký Ladislav
Institute of Chemistry, Biochemistry and Clinical Biochemistry, 1st Dpt. of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Comenius University, University Hospital, Bratislava, Slovakia

Background: Steatotic liver disease represents the most common cause of chronic liver disease. It affects around 30 % of the global population. It is regarded as a spectrum of hepatic conditions, including Metabolic dysfunction associated steatotic liver disease (MASLD). Numerous studies have demonstrated that adipokines, secreted from adipose tissue, are involved in various processes, such as inflammation, immunity, insulin sensitivity etc. Adiponectin is an adipokine, which is associated with an anti-inflammatory effect and by suppressing the release of pro-inflammatory cytokines. Thus, adiponectin deficiency is related to a pro-inflammatory condition.

Aim of the study: The aim of this study was to investigate relationship of adiponectine and some risk clinical and biochemical parameters in patients with Steatotic liver disease.

Subjects and study methods:

We investigated 80 patients with Steatotic liver disease and 63 healthy subjects. In patients group a wide spectrum of hepatic conditions was present, with, or without fibrosis and Metabolic syndrome (MS). Clinical investigation, imaging methods and many haematological and biochemical parameters including lipids (total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol and triglycerides), fasting glucose and index of insulin resistance (HOMA-IR) were performed. Aanalysis of total level of adiponectin was measured by using the enzyme-linked immunosorbent assay.

Results: The mean values of adiponectin in all patients were statistically significant lower (4,28 ± 2,62) comparing with control group (11,69 ± 3,99). In the subgroup of patients with

MS the mean values of adiponectin (3,28 ± 1,88) were statistically significant different to the subgroup without MS (5,42 ± 3,36), p ≤ 0,02). The mean values of glucose in patients group were significantly higher (6,30 ± 2,13) compared to control group (5,17 ± 0,50, p ≤ 0,04) and also between subgroup of patients with MS (6,72 ± 2,42) compared to control group. There were significant negative correlations between adiponectin and glucose in subgroup with MS (r = - 0,43, p ≤ 0,0003) and also between subgroups without MS (r = - 0,39, p ≤ 0,001). We confirmed also significant negative correlation between adiponectin and BMI in the patients group (r = - 0,275, p ≤ 0,03), between adiponectin and BMI in subgroup with MS (r = - 0,409, p ≤ 0,001) and also between adiponectin and BMI in subgroup without MS (r = - 0,24, p ≤ 0,05). The mean values of triglycerides in all patients were significantly higher (1,93 ± 0,83) compared to control group (1,38 ± 0,41) p ≤ 0,03 and also mean values of triglycerides in subgroup with MS (2,15 ± 1,01) compared to control group (p ≤ 0,05). There was significant negative correlation between adiponectin and triglycerides in subgroups without MS (r = - 0,326, p ≤ 0,01). In patients group mean values of HDL-cholesterol (1,28 ± 0,28) were significantly different compared to control group (1,62 ± 0,26), p ≤ 0,0002 and also when comparing control group with the subgroup of patients with MS (1,46 ± 0,26), p ≤ 0,02). There were present positive correlations of adiponectin with HDL- cholesterol in subgroups with MS (r = 0,28, p ≤ 0,02) and also in subgroups withouth MS (r = 0,44, p ≤ 0,0002). The mean values of HOMA-IR in patients group (6,88 ± 4,87) were significantly higher compared to control group (3,13 ± 1,29) p ≤ 0,004 and also comparing subgroups of patients with MS (8,59 ± 6,03) to control group (p ≤ 0,02). Also between subgroup of patients without MS (4,66 ± 2,90) and control group there was present a significant difference (p ≤ 0,02). There was significant negative correlation between adiponectin and HOMA-IR in subgroup of patients without MS (r = - 0,454, p ≤ 0,0001).

Discussion and conclusion: It is generally accepted that Steatotic liver disease and MASLD is pathogenically a multiple-hit disease. We demonstrated, that lower circulating total adiponectin levels were associated with the presence of the metabolic criteria of MS. Significant association of decreasing adiponectin with the presence of hyperglycemia, obesity, hypertriglyceridemia, insulin resistance and low HDL-cholesterol may be important prognostic risk factor in patients with some more severe forms of Steatotic liver disease. Longitudinal data of prospective population based studies might be used to understand the role of adiponectin in the development of MASLD and MS.

Skúsenosti s hemochromatózou v ambulantnej praxi

Michal Hanák
III. Interná klinika LF UK a UNB
Mária Szántová
III. Interná klinika LF UK a UNB

Cieľom práce je rozbor klinických prejavov, vybraných laboratórnych parametrov, manifestácie a priebehu ochorenia u pacientov s genetickou mutáciou pre hereditárnu hemochromatózu. Porovnáva priebeh u homozygotov a u heterozygotov s iným hepatálnym poškodením.

Retrospektívne sme spracovali zdravotnú dokumentáciu 22 pacientov s mutáciami pre hereditárnu hemochromatózu sledovaných v hepatologickej ambulancii v rokoch 2004-2024. Sledovali sme manifestáciu ochorenia, vek a špecializáciu odosielajúceho lekára, klinický priebeh, vybrané laboratórne parametre, výskyt ďalších pečeňových komorbidít a progresiu ochorenia.

Z 22 pacientov malo 7 homozygotnú formu hemochromatózy, 2 boli zložení heterozygoti a 13 heterozygotov. Mutáciu C282Y malo 7 pacientov, z toho 4 homozygoti, H63D 14 pacientov, z toho 3 homozygoti a S65C 4 pacienti v heterozygotnom stave. V štádiu steatohepatitídy bolo 16 pacientov, v štádiu cirhózy 6 pacientov, u jedného sa rozvinul recidivujúci HCC. U 1 pacienta išlo o kombináciu primárnej (heterozygot pre H63D) a sekundárnej hemochromatózy pri talasémii minor a excesívnej konzumácii alkoholu. Excesívny konzum alkoholu zodpovedajúci ALD mali 4 pacienti, ktorí dospeli do štádia cirhózy pečene. Priemerný vek manifestácie u homozygotov bol 49 rokov, k hepatológovi sa dostali s odstupom 4,2 roka od 1. symptómu. Najčastejšie boli pacienti odoslaní do hepatologickej ambulancie hematológom 9x, praktickým lekárom 5x, po 1x gastroenterológom, internistom, nefrológom a reumatológom. U 4 pacientov sme mutáciu zistili počas hospitalizácie v rámci diferenciálnej diagnostiky hepatálneho ochorenia. Okrem pečeňového poškodenia boli častými symptómami diabetes mellitus a kĺbové poškodenie (zhodne po 8 pacientov, 36,4%). Srdcové poškodenie sme zaznamenali u 4 pacientov (18,2%). Typickú bronzovú melanodermu sme zachytili len u jedného pacienta. Priemerné hodnoty hepatálnych enzýmov boli vyššie u heterozygotov (AST 1,77 vs. 0,65; ALT 1,63 vs. 1,06), feritín bol vo vyšších koncentráciách u heterozygotov (1230,97 vs. 640,66), avšak saturácia železa bola vyššia u homozygotov (68,03% vs. 57,33%). Liečbu venepunkciami malo 9 pacientov, bez potreby terapie bolo 11 pacientov, u 3 bola kontraindikovaná. Ani jeden z pacientov nedostával chelatačnú liečbu deferoxamínom. Počas sledovania sme zaznamenali 5 úmrtí v priemernom veku 66,6 roka, z toho jedno úmrtie bolo vo veku 26 r. na pneumosepsu s MODS.

Hereditárna hemochromatóza je ochorenie s rôznymi klinickými prejavmi. Najčastejším prídavným rizikovým faktorom pre rozvoj cirhózy u heterozygotov bol alkohol v nadmernej konzumácii nad 50, resp. 60 g/deň. Ďalšie kofaktory (MASLD, vírusová hepatitída C) sa podieľajú na progresii hepatálneho ochorenia. Včasná diagnostika a liečba výrazne zlepšujú kvalitu života a prežívanie pacientov.

Fulminantný priebeh hepatitídy A: séria kazuistík

František Lami
Klinika infektológie a cestovnej medicíny UNLP a UPJŠ Košice
Hockicková I., Hockicko J., Zamba Š., Hudáčková D., Ševčík M., Kristian P.
Klinika infektológie a cestovnej medicíny LF UPJŠ a UNLP, Košice; Oddelenie infektológie, Nemocnica Š. Kukuru, Michalovce; Detské infekčné oddelenie, Detská fakultná nemocnica, Košice; Oddelenie infektológie, Nemocnica J.A. Raimana, Prešov

Miera úmrtnosti na hepatitídu A je vo všeobecnosti nízka - pod 1 % ikterických prípadov. Medzi rizikové faktory fulminantného priebehu patria vyšší vek a pre-existujúce ochorenia pečene. Výskyt vírusovej hepatitídy A má na Slovensku dlhodobo klesajúci charakter s cyklickými vzostupmi chorobnosti každých 3–7 rokov. V súčasnosti prebiehajúca epidémia začala v decembri 2022 a do 28. februára 2025 bolo potvrdených 6343 prípadov s 9 evidovanými úmrtiami (0,22%).

Analyzovali sme anamnestické údaje a priebeh hospitalizácií v súbore 9 pacientov zo 4 infekčných oddelení v 3 mestách na východnom Slovensku, ktorí zomreli na hepatitídu typu A počas prebiehajúcej epidémie.

Súbor tvorí 7 dospelých pacientov (6 mužov a 1 žena) vo veku 57 - 85 rokov, 4-ročné dievča a 9-ročný chlapec. Dvaja pacienti mali vyšší vek (nad 80 rokov), 3 mali alkoholovú chorobu pečene, 1 mal primárnu biliárnu cholangitídu, 1 nealkoholovú tukovú chorobu pečene, dievča malo autoimunitnú hepatitídu typu 2 a chlapec mal fibrotickú prestavbu pečene na podklade sekun-

dárnej hemosiderózy pri hemolytickej anémii. Žiadny z pacientov nebol očkovaný, okrem dievčaťa, ktoré dostalo prvú dávku vakcíny krátko pred začiatkom ochorenia (pravdepodobne počas inkubačnej doby). Všetci pacienti dostali hepatoprotektívnu a symptomatickú liečbu. Štyria boli prevezení na vyššie pracovisko, kde podstúpili plazmaferézu. K úmrtiu došlo v priemere na 26. deň hospitalizácie. Žiadny z pacientov nepodstúpil transplantáciu pečene. Medzi kontraindikácie transplantácie patril pokročilý vek (nad 75 rokov) u troch pacientov, alkoholový abúzus v kombinácii so systémovou infekciou u jedného pacienta, nedodiferencovaná hemolytická anémia u detského pacienta. Zvyšní štyria pacienti boli na čakacej listine, ale vyskytli sa u nich komplikácie, ako systémová infekcia alebo syndróm multiorgánovej dysfunkcie, ktoré nakoniec zabránili transplantácii.

Vzhľadom na vysoký počet obyvateľov východného Slovenska žijúcich v oblastiach s nízkym hygienickým štandardom, najmä vo vylúčených komunitách a nízku zaočkovanosť očakávame výskyt lokálnych epidémií aj v budúcnosti. Najrizikovejšími skupinami pre fulminantný priebeh sú neimúnni starší jedinci alebo osoby s pre-existujúcim ochorením pečene. Včasná identifikácia rizikovej populácie, jej zaočkovanie a účinný manažment s rýchlou diagnostikou akútneho zlyhania pečene by mohli pomôcť znížiť mieru úmrtnosti.

Farmakologická liečba obezity u detí

Staníková D.
Detská klinika LFUK a NÚDCH
Vitariušová E., Staník J.
Detská klinika LFUK a NÚDCH

Liečba obezity u detí a adolescentov závisí od jej etiológie, stupňa, veku pacienta a prítomnosti komplikácií. Vo väčšine prípadov je základom liečby obezity u detí zmena životného štýlu v zmysle ovplyvnenia energetického príjmu ovplyvnení stravovacích návykov a zvýšením fyzickej aktivity. Pokiaľ ide o obezitu nedostatočne reagujúcu na režimové opatrenia, respektíve ťažkú obezitu s komplikáciami až morbídnu obezitu, či už s komplikáciami alebo bez nich, je vhodné zvážiť farmakoterapiu. Pre liečbu obezity u detí od 12 rokov sú schválené FDA 4 liečivá, a to orlistat (Xenical), liraglutid (Saxenda), semaglutid (Wegovy) a fentermín/topiramát (Qsymia). Fentermín je schválený FDA u adolescentov starších ako 16 rokov len na krátkodobú liečbu (často interpretovanú ako 3 mesiace). Na druhej strane, EMA schválila na liečbu obezity u detí starších ako 12 rokov len liraglutid a semaglutid. Na Slovensku je v súčasnosti dostupný iba liraglutid (Saxenda).

GLP1R stimulujú sekréciu inzulínu, spomaľujú vyprázdňovanie žalúdka, čím navodzujú pocit sýtosti a znižujú chuť do jedla pôsobím na časti centrálneho nervového systému v hypotalame, limbickom systéme a kortexe. Indikáciou pre liečbu GLP1R je BMI nad 97. percentil pre daný vek a pohlavie. Medzi nežiaduce účinky GLP1R agonistov všeobecne patria najmä gastrointestinálne symptómy ako nauzea, vracanie, hnačky, zvyšujú riziko pankreatitídy a cholelitiázy. U pacientov na inzulínotropných medikáciách zvyšujú riziko hypoglykémií. Kontraindikáciou pre užívanie GLP1R agonistov je gravidita, osobná alebo rodinná anamnéza medulárneho karcinómu štítnej žľazy alebo mnohopočetnej endokrinnej neoplázie. Liraglutid (Saxenda) sa podáva subkutánne, denne, pričom (rovnako ako u dospelých) sa dávka postupne titruje od dávky 0,6mg do maximálnej dávky 3mg. Spolu s režimovými opatreniami sa uvádza v štúdiách viac ako 5% redukcia BMI u takmer polovice pacientov v porovnaní s placebom a takisto aj v porovnaní pacientov iba na režimových opatreniach.

V práci prinášame náš pohľad a naše prvé skúsenosti s liečbou GLP1R agonistami u detí na Slovensku.

GLP1R agonisti sú vhodnou metódou pre liečbu obezity u detí, platí však, že na dosiahnutie redukcie hmotnosti, a najmä jej udržania, je zároveň nutná súčinnosť aj nefarmakologických opatrení.

Indikácie na transplantáciu pečene u slovenských detí

Kosnáčová Jana
NÚDCH, Bratislava
Hornová Jarmila, Staníková Daniela
NÚDCH, Bratislava

Transplantácia pečene (LTx) je v súčasnosti štandardnou liečebnou metódou pre detských aj dospelých pacientov s chronickým a akútnym zlyhaním pečene. V priebehu šesťdesiatich rokov vzniklo na celom svete niekoľko špičkových transplantačných centier, ktoré vykonávajú transplantácie pečene u dospelých aj detských pacientov.

Cieľom našej práce bolo analyzovať súbor detských pacientov zo Slovenska, u ktorých bola vykonaná transplantácia pečene za posledných 22 rokov.

Od roku 2002 do 2024 bolo vykonaných 59 transplantácií pečene a 13 retransplantácií u detských pacientov. LTx sa vykonali v transplantačných centrách v Nemecku, Českej republike a v malom počte aj na Slovensku. Najčastejšou indikáciou na LTx bola atrézia žlčových ciest, ktorá bola potvrdená u 33 pacientov, 7 pacientov bolo odoslaných na LTx pre nádorové ochorenie pečene, u 3 pacientov bola vykonaná LTx pre Wilsonovu chorobu a v 16 prípadoch detskí pacienti boli transplantovaní pre iné ochorenia ako sú metabolické ochorenia, Alagilleov syndróm, progresívna familiárna intrahepatálna cholestáza, akútne hepatálne zlyhanie.

Detskí pacienti s transplantovanou pečeňou žijú na celom Slovensku. Zatiaľ na Slovensku nebolo vytvorené transplantačné centrum, ktoré by sa venovala transplantáciám pečene u detských pacientov.

Incidence hepatopatie u dětí s diabetes mellitus 1. typu

Zuzana Michnová
Klinika detí a dorastu, Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského v Martine a Univerzitná nemocnica Martin, Slovensko
Pršo Marek
Klinika detí a dorastu, Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského v Martine a Univerzitná nemocnica Martin, Slovensko

Diabetes mellitus 1. typu (DM1) je jedno z nejčastějších chronických metabolických onemocnění dětského věku, které postihuje všechny orgánové systémy včetně gastrointestinálního traktu. Játra sehrávají důležitou úlohu v metabolismu sacharidů. Prevalence hepatopatie u pacientů s DM1 se podle literárních údajů pohybuje mezi 17-100 %. Dvě nejčastější onemocnění jater, která vznikají v důsledku dlouhodobé nedostatečné kompenzace diabetu jsou nealkoholová steatóza jater a glykogenóza jater (Mauriacův syndrom). Cílem naší práce bylo stanovit koncentrace sérových aminotransferáz, parametry metabolické kompenzace a zjistit výskyt ultrasonografických změn na játrech u dětí s DM1.

Trendy v hepatológii

Do studie bylo zařazeno 72 dětských pacientů s DM1 (29 chlapců, 40,27% a 43 děvčat, 59,72%), kteří byli v roku 2015 hospitalizováni na Klinike detí a dorastu, Univerzitnej nemocnice v Martine, za účelem realizace kontrolních vyšetření, úpravy inzulinoterapie anebo nastavení na léčbu inzulínovou pumpou. Všechny děti podstoupili panel laboratorních vyšetření: glykemie, lipidový profil, aminotrasferázy, kreatinin, celkový bilirubin, glykovaný hemoglobin, C-peptid, mikroalbuminúrie a ultrasonografické vyšetření abdomenu.

Medián věku v souboru byl 13,42 roku (IQR: 10,50-18,50 roku). Průměrná doba trvání diabetu byla 5,30 roku (IQR: 1,80-8,30 roku). Kompenzacia diabetu v souboru byla neuspokojivá, medián HbA1c byl 10,19% (IQR: 6,50-16,40%). U 23,61% pacientů byla zjistěna jedna nebo vícero abnormalit jater z toho hepatomegalie byla u 12,5%, hyperechogenita jaterního parenchymu u 11,11% a zvýšení sérových aminotrasferáz u 8,33% pacientů. Podskupina pacientů s hyperechogenním jaterním parenchymem měla v porovnání s pacienty s normálním ultrasonografickým nálezem signifikantně vyšší hodnotu HbA1c (p= 0.05) a glykemie nalačno, rozdíl nedosáhl hladinu statistické významnosti (p= 0.16). Na základě klinických a laboratorních vyšetření byla u 2 dětí stanovená diagnóza Mauriacova syndromu, u 1 z nich byla glykogenóza potvrzená biopsií jater. Celiakie se vyskytovala u 9 dětí (12,5%). Dyslipidemie byla přítomna u 29 dětí (40,8%).

Abnormality jater se u dětských pacientů s DM1 vyskytují relativně často, obvykle v souvislosti s dlhodobou neuspokojivou kompenzací diabetu. Glykogenóza jater je reverzibilní komplikací DM1. Rizikovými faktory vzniku jaterní glykogenózy jsou dlouhodobá nedostatečná kontrola glykemie, velké výkyvy glykemií v průběhu dne, opakované ketoacidózy a frekventní hypoglykemické stavy.

De novo MASLD po transplantácii pečene z pohľadu sestry

Škvarková Beata
HEGITO - II. Interná klinika SZU FNsP F. D. Roosevelta Banská Bystrica
Adamcová - Selčanová S., Skladaný Ľ
HEGITO - II. Interná klinika SZU FNsP F. D. Roosevelta Banská Bystrica

Celosvetová epidémia obezity a nadváhy podmieňuje vzostup prevalencie ochorenia pečene. Steatotické ochorenia pečene spojené s metabolickou dysfunkciou (MASLD), predtým známe ako nealkoholické tukové ochorenia pečene (NAFLD), sú najrýchlejšie rastúcou príčinou ochorení pečene. Napriek veľkému dôrazu na liečbu MASLD úpravou životného štýlu, medikamentóznou liečbou dochádza k vzostupu potreby transplantácie pečene. Pri vzniku tukovej choroby pečene po transplantácii pečene nesie názov De novo MASLD. Cieľom bolo priblížiť problematiku nadváhy, BMI, FLI ako markerov MASLD u pacientov po transplantácii pečene.

Na získanie údajov sme použili zber dát zameraných na výpočet BMI a FLI.

Výsledky budú prezentované na MHD 2025

Nárast MASLD ukazuje na veľkú zmenu, ktorá čaká na transplantačné centrá do budúcnosti. Základnou modalitou liečby MASLD u pacientov po transplantácii pečene je zmena životného štýlu.

Fekálna mikrobiálna transplantácia

Janka Vnenčáková
FNsP F.D. R. Banská Bystrica
Ľubomír Skladaný
HEGITO

Fekálna mikrobiálna transplantácia (FMT) je liečebná metóda, pri ktorej sa prenesie stolica zdravého, vopred vyšetreného darcu rôznym spôsobom do tráviaceho traktu chorého človeka. FMT sa ukazuje ako nádejná liečebná metóda v štádiu výskumu pri ťažkej forme alkoholovej hepatitídy, ktorá neodpovedá na jedinú v súčasnosti dostupnú liečbu – kortikoidy a má vysokú mortalitu.

Cieľom práce je predstaviť manažment FMT na ceste od darcu po príjemcu a poukázať výsledky tejto metódy u pacientov HEGITO s ťažkou formou alkoholovej hepatitídy.

FMT zahŕňa niekoľko na seba nadväzujúcich krokov:
- výber donora
- príprava transplantačného materiálu
- spôsob aplikácie
- príprava príjemcu, priebeh a starostlivosť po výkone
- možné nežiadúce účinky, komplikácie

Od roku 2018, kedy bola vykonaná prvá FMT na našom pracovisku z indikácie liečby akútnej alkoholovej hepatitídy (podaná nazojejunálnou sondou) bolo doteraz aplikovaná liečba FMT 138 pacientom s alkoholovou chorobou pečene a viac ako 100 pacientov pre clostridiovú infekciu.

Podrobnejšie výsledky vrátane prežívania budú odprezentované.

FMT je zaujímavým a sľubným smerom v medicíne, ktorý by mohol ponúknuť nové možnosti liečby pre pacientov s rôznymi ochoreniami spojenými s nerovnováhou črevnej mikrobionty. Určite je potrebný v tejto oblasti ďalší výskum, najmä ohľadne otázok indikácii, výberu pacientov, darcov, prípravy a aplikácie tejto terapie.

Výhodou liečby pomocou FMT je jej potenciálna dostupnosť, bezpečnosť a nákladová efektivita.

Hepatitída spôsobená cytomegalovírusom u tehotnej pacientky

Paraličová Zuzana
Klinika infektológie a cestovnej medicíny LF UPJŠ a UNLP Košice Rastislavova 43, 041 90 Košice
Javorská Daniela
Klinika infektológie a cestovnej medicíny LF UPJŠ a UNLP Košice Rastislavova 43, 041 90 Košice

Cytomegalovírus (CMV), je ubikvitérny vírus napádajúci väčšinu ľudí. Priebeh infekcie varíruje od asymptomatickej infekcie až po závažné ochorenie s postihnutím orgánov. Závažnosť priebehu závisí hlavne od stavu imunitného systému pacienta. CMV hepatitída je menej častým prejavom ochorenia. Pri infekcii u tehotných žien môže dôjsť k transplacentárnemu prenosu infekcie a rozvoju vrodenej CMV infekcie, ktorá je najčastejšou kongenitálnou infekciou vôbec.

Opisujeme kazuistiku 30 ročnej gravidnej pacientky, ktorá získala akútnu CMV infekciu v prvom trimestri gravidity.

Kazuistika

30 ročná dovtedy zdravá tehotná pacientka, nulipara, bola prijatá na Kliniku infektológie a cestovnej medicíny v Košiciach pre vzostup pečeňových enzýmov v 11. týždni gravidity, zistený v rámci prenatálneho skríningu: AST 5,78, ALT 10,57, GMT 0,98, ALP 3,02 μkat/l. Mala tiež

pozitivitu anti CMV IgM protilátok, IgG protilátky boli negatívne. Zo subjektívnych príznakov udávala príznaky nachladnutia s kašľom a mierne zvýšenou teplotou. V objektívnom náleze bola teplota 37,4°C, mierne zväčšené submandibulárne lymfatické uzliny a zväčšená slezina, pečeň zväčšená nebola. Pacientke boli podávané parenterálne vitamin C a pyridoxin, infúzie, orálne esenciálne fosfolipidy a sylimarin. Napriek tejto liečbe v priebehu hospitalizácie dochádzalo k ďalšiemu stúpaniu pečeňových enzýmov na maximálnu hodnotu AST 8,83, ALT 18,61 μkat/l, až po dvoch týždňoch hospitalizácie sa stav začal zlepšovať. Hladina bilirubínu bola po celý čas ochorenia len hranične zvýšená. Sérologickými vyšetreniami sa potvrdila akútna CMV infekcia a vylúčili ostatné vírusové hepatitídy. Štyri mesiace po prepustení boli všetky sledované parametre v norme. Amniocentézu a vyšetrenie plodovej vody pacientka odmietla. Dieťa sa narodilo v termíne, zdravé, bez známok kongenitálnej CMV infekcie, vyvíja sa normálne.

V kazuistike opisujeme zriedkavý priebeh CMV hepatitídy u zdravej gravidnej pacientky v prvom trimestri tehotenstva. Hodnoty ALT dosiahli až 31 násobok hornej hranice normy. Výsledok bol priaznivý pre matku i dieťa, liečená bola symptomaticky.

Klinický prínos a diagnostická presnosť shear-wave elastografie v porovnaní s tranzientnou elastografiou (štúdia ASTEL)

Petra Vrbová
V. interná klinika LF UK a UN Bratislava
Dudová D., Lazarová E., Hanzalík D., Hutera M., Koller T.
V. interná klinika LF UK a UN Bratislava

Úvod: Elastografia pečene patrí v hepatologickej praxi medzi základné diagnostické nástroje. Svetovo najrozšírenejším a najviac preskúmaným nástrojom je tranzientná elastografia (Fibroscan), avšak tento systém je na Slovensku nerovnomerne dostupný. Shear-wave elastografia je dostupnejšou metódou, pretože je zabudovaná v štandardných ultrazvukových systémoch. Problémom shear-wave elastografie však zostáva interpretácia jej výsledkov, keďže prahové hodnoty pre signifikantnú fibrózu (SF) a pokročilú fibrózu (PF) sú pre každý systém unikátne.

Cieľ: Porovnať výsledky tranzientnej elastografie (TE) a point shear-wave elastografie (pSWE) v kohorte pacientov vyšetrených súčasne oboma systémami a zistiť klinický prínos pSWE v praxi.

Metódy: Počas 15 mesiacov sme vyšetrili všetkých indikovaných pacientov pomocou TE aj pSWE (Hitachi Arietta V70). Zaznamenali sme hodnoty tuhosti pečene v kPa, a základné demografické a laboratórne parametre. TE sme použili ako zlatý štandard, s prahom >10 kPa pre SF a >15 kPa pre PF. Vyhodnotili sme presnosť pSWE v predikcii detekcie SF a PF. Použili sme tri modely: prvý obsahoval len hodnoty pSWE, a dva logit modely použitím SWE spolu s bežnými demografickými a laboratórnymi parametrami. Identifikovali sme plochu pod krivkou (AUROC) a prahové hodnoty pre každý model a vyhodnotili sme pravdepodobnosť SF a PF podľa týchto hodnôt.

Výsledky: Vyšetrili sme 500 pacientov s mediánom veku 60 (IQR 48-69), muži/ženy 214/286, s podielom SF 30,8 % a PF 18,4%. Hodnoty tuhosti podľa TE a SWE vykazovali vysoko signifikantnú koreláciou (rho=0,593, P<0.001). Zistili sme presnosť samotnej pSWE v predikcii SF (AUROC=0,812), a PF (AUROC=0,839) s prahovými hodnotami SF>6.34 a PF>8.45. Pre hodnoty pSWE<6.34, 6.34-8.45, a >8.45 kPa bola pravdepodobnosť SF 11,1, 40,9 a 65,4% a PF 5,0, 14,77 a 48,9%. Vytvorili sme model ASTEL1 (N=369) pre pravdepodobnosť (P, rozpätie 0 až 1), ktorý obsahoval pSWE, GGT, trombocyty (AUROC SF=0,856, AUROC PF= 0,908), a ASTEL2 (N=467) použitím pSWE, veku, pohlavia, AST/ALT, GGT (AUROC SF=0,857, AUROC

PF=0,901). Stanovili sme prahové hodnoty P<0,33 na vylúčenie SF a P>0,66 na potvrdenie PF. Pri hodnotách P<0.33, P=0,33-0,66 a P>0.66 bola SF prítomná v 15,6, 62, a 94,2% (ASTEL1) a 13,92, 50,7 a 86,8% (ASTEL2). Pri hodnotách P<0.33, P=0,33-0,66 a P>0.66 bola PF prítomná v 5,6, 30, a 79,7% (ASTEL1) a v 4,4, 28, 73,68% (ASTEL2).

Záver: SWE samotná má v diagnostike SF a PF výbornú negatívnu prediktívnu hodnotu (<6.34 kPa, 88,9-95 %). Vyššiu presnosť pozitívnej predikcie SF (86,8-94,2%) a PF (73,7-79,7%) dosiahneme použitím jedného z dvoch modelov pravdepodobnosti, ktoré kombinujú hodnoty SWE s bežnými demografickými a laboratórnymi parametrami.

Proteomický podpis extracelulárnych vezikúl sekretovaných pečeňovými stelátnymi bunkami a ich potenciál v diagnostike MASLD

Lucia Balážová
Biomedicínske centrum SAV
Zuzana Vince Kážmérová, Marta Novotová, Miroslav Baláž
Biomedicínske centrum SAV

Potenciál extracelulárnych vezikúl (EV) v diagnostike ochorení je založený na ich stabilite, nadbytku v cirkulácii a ich molekulárnej náloži, ktorá odráža aktuálny funkčný stav bunky ich pôvodu. Absencia špecifického, citlivého a neinvazívneho biomarkera tukovej choroby pečene spojenej s metabolickou dysfunkciou (MASLD) a najmä jej progresie do steatohepatitídy a fibrózy je výzvou pre základný a translačný výskum. Cieľom našej štúdie bolo identifikovať povrchové proteíny EV sekretovaných pečeňovými stelátnymi bunkami (HSC) a zadefinovať špecifické subpopulácie EV, ktoré odzrkadľujú fibrózu pečene ako perspektívny cirkulujúci biomarker progresie MASLD.

EV sekretované primárnymi ľudskými HSC v bazálnom a aktivovanom stave s pro-fibrogénnym fenotypom boli izolované z kultivačného média pomocou kvapalinovej chromatografie na princípe delenia častíc podľa veľkosti a následne validované transmisnou elektrónovou mikroskopiou. Súbor povrchových proteínov EV bol definovaný na základe purifikácie glykozylovaných membránových proteínov na báze tzv. „click chémie“ s následnou analýzou pomocou hmotnostnej spektrometrie.

Elektrónová mikroskopia potvrdila čistotu a integritu EV izolovaných našim protokolom. Proteomická analýza identifikovala 111 rôznych povrchových proteínov EV sekretovaných HSC nezávisle od ich fenotypu. Spomedzi nich približne 10% patrí do top 100 najčastejšie identifikovaných proteínov spojených s EV podľa databázy Vesiclepedia, čo potvrdzuje spoľahlivosť nášho prístupu. Okrem toho, relatívne kvantitatívne porovnanie odhalilo 32 povrchových proteínov, ktoré sa významne líšia medzi EV uvoľnenými HSC za bazálnych podmienok a v stave aktivácie.

Najviac zastúpenými proteínmi a teda potencionálnymi markermi EV boli ICAM1 v bazálnych HSC a FABP5 v aktivovaných HSC. Navyše, bioinformatická analýza s využitím databázy Reactome, ktorá priradí detegované proteíny do signálnych dráh a metabolických procesov, identifikovala organizáciu extracelulárnej matrix a cytokínovú signalizáciu ako regulované biologické procesy v reakcii na aktiváciu HSC, čo ďalej validovalo našu analýzu.

Aktivácia HSC na pro-fibrogénny fenotyp je spojená so zmeneným proteomickým podpisom vylučovaných EV. Dešifrovanie povrchu EV nám umožní sledovať špecifické subpopulácie týchto nanočastíc pochádzajúcich z jednotlivých typov buniek, ktoré sa podieľajú na patogenéze rôznych chorôb a to aj v komplexnej vzorke akou je periférna krv. Stratégia založená na mo-

nitorovaní EV je obzvlášť zaujímavá pri metabolických ochoreniach, vrátane MASLD, v ktorých cirkulujúce prostredie odzrkadľuje metabolickú poruchu viacerých orgánov. Našou víziou je kvantifikovať zadefinované subpopulácie EV v cirkulácii u pacientov s MASLD v rôznom štádiu ochorenia a teda validovať potenciál tohto prístupu v diagnostike.

Podporené grantom APVV-22-0310.

Koncentrácia celkových žlčových kyselín u pacientov s metabolicky asociovanou tukovou chorobou pečene (MAFLD)

L. Hrobárová
Ústav lekárskej chémie, biochémie a klinickej biochémie LFUK Bratislava
V. Kupčová, M. Ďurfinová, M.Prievalský, E. Uhlíková, L. Turecký
III.interná klinika LFUK a UNB a Ústav lekárskej chémie, biochémie a klinickej biochémie LFUK Bratislava

Metabolicky asociovaná tuková choroba pečene (MAFLD) je charakterizovaná hromadením triacylglycerolov v pečeni. Ide o častú komplikáciu obezity, spájajúcu sa aj s inzulínovou rezistenciou a metabolickým syndrómom. Nebezpečenstvo steatózy pečene spočíva v progresii choroby do steatohepatitídy a cirhózy pečene, prípadne hepatocelulárneho karcinómu. Vyšetrenie koncentrácie žlčových kyselín v sére, resp. v plazme, predstavuje jeden z laboratórnych parametrov hodnotiacich funkciu pečene

Cieľ práce: cieľom našej štúdie bolo zhodnotiť zmeny koncentrácie celkových žlčových kyselín (TBA) u pacientov s tukovým ochorením pečene a zistiť závislosť zmien hladiny TBA na závažnosti poškodenia pečene, pričom závažnosť poškodenia pečene sme hodnotili na základe vyšetrenia markerov proteosyntézy v pečeni a aktivity fibrogenézy hodnotenej podľa koncentrácií kyseliny hyaluronovej, alfa-2-makroglobulínu a indexu FIB-4.

Vyšetrovaný súbor tvorilo 53 pacientov so steatózou pečene, 22 mužov a 31 žien, priemerný vek pacientov bol 54,5 roka. 19 z týchto pacientov malo diagnostikovaný diabetes mellitus. Diagnóza steatózy pečene bola stanovená na základe klinických príznakov, fyzikálneho vyšetrenia, panelu biochemických vyšetrení a sonografického vyšetrenia pečene. U pacientov bol vyšetrený steatotický index pečene (FLI - fatty liver index). Hodnoty FLI vyššie ako 60 signalizujú prítomnosť steatózy pečene, pričom prediktívna hodnota tohto indexu pri jeho hodnotách vyšších ako 60 je 99%. Hodnota FLI bola u pacientov v našom súbore vyššia ako 60 u 82% členov súboru.

Koncentráciu TBA v sére sme vyšetrovali spektrofotometricky, kyselinu hyaluronovú metódou EIA a koncentrácie proteínových markerov sme vyšetrovali imunochemicky s použitím monošpecifických antisér.

Pri fyziologických referenčných hodnotách TBA v sére 2-10 μmol/l, bola priemerná koncentrácia TBA u pacientov so steatózou pečene mierne zvýšená (16,7 ± 2,7 μmol/l), pričom u 28 pacientov so steatózou pečene (53%) bola hladina TBA vyššia ako 10 μmol/l. Prechod jednoduchej steatózy do steatohepatitídy je sprevádzaný zvýšením fibrogenézy. Ako fibromarkery sme u našich pacientov použili vyšetrenie kyseliny hyaluronovej (HA), alfa-2-makroglobulínu (AMG) a indexu FIB-4. Ako ukázalo porovnanie výsledkov vyšetrenia TBA a HA, hladina TBA bola u pacientov s koncentráciou HA > 40 μg/l signifikantne vyššia ako u pacientov s HA < 40 μg/l. Vyhodnotenie koncentrácie TBA podľa indexu FIB-4 ukázalo, že u pacientov bez zjavnej fibrózy (FIB-4 < 1,45) bola priemerná koncentrácia TBA 10,15 μmol/l, u pacientov s miernou fibrózou (FIB-4 1,45-3,25) bola koncentrácia TBA 11,55±2,3 μmol/l a u pacientov s výraznou

fibrózou (FIB-4 > 3,25) bo koncentrácia TBA 57,4 ± 18,4 μmol/l. Regresná analýza vzťahu koncentrácie TBA a fibromarkerov ukázala najlepšiu koreláciu medzi TBA a FIB-4 (kor.koef. 0,65). Korelácie TBA s HA (kor.koef. 0,35) a s AMG (kor.koef. 0,31) boli menej výrazné. Negatívna korelácia sa ukázala medzi TBA a koncentráciou prealbumínu, ktorý je odrazom proteosyntetickej funkcie pečene (kor.koef. -0,47).

V skupine pacientov s MAFLD sme zistili zvýšenie sérových koncentrácií TBA. Zvýšenie bolo výraznejšie u pacientov s vážnejším porušením funkcie pečene (posúdenie pomocou fibromarkerov). Vyšetrenie TBA môže napomôcť rozlíšeniu pacientov s jednoduchou steatózou od pacientov s ťažšou formou MAFLD.

Zmeny v spektre mastných kyselín v sére diabetikov a v pečeni zvierat s experimentálnym diabetom

Lenka Hrobárová
Ústav lekárskej chémie, biochémie a klinickej biochémie LFUK Bratislava
V. Kupčová, M. Repiský, E.Uhlíková, M.Ďurfinová, L. Turecký
III.interná klinika LFUK, Ústav lekárskej chémie, biochémie a klinickej biochémie LFUK Bratislava

Úvod: Metabolicky asociovaná tuková choroba pečene (MAFLD) sa významne podieľa na chronických ochoreniach pečene, hlavne v industriálnych krajinách. Dôležitým rizikovým faktorom pri vzniku MAFLD je diabetes mellitus II.typu. Vyššie karboxylové kyseliny (VKK) predstavujú dôležitú súčasť bunkových membrán a zmeny v ich spektre sa odrážajú aj na zmenách vlastností biologických membrán.

Cieľ práce: cieľom našej práce bolo porovnať zmeny v spektre VKK v sére pacientov-diabetikov so steatózou pečene a zmeny v spektre VKK v tkanive pečene zvierat s experimentálnym diabetes mellitus II.typu. Na vyvolanie diabetu sme použili Zuckerove obézne diabetické potkany (ZDF potkany).

Pacienti a použité metódy: Vyšetrovaný súbor tvorilo 22 pacientov-diabetikov so steatózou pečene, 11 mužov a 11 žien vo veku 35-74 rokov, priemerný vek 56,4 rokov. Kontrolnú skupinu tvorilo 30 klinicky zdravých jedincov, 12 mužov a 18 žien, priemerný vek 46,5 rokov. Diagnóza steatózy pečene bola stanovená na základe klinických príznakov, fyzikálneho vyšetrenia, panelu biochemických vyšetrení a sonografického vyšetrenia. Hodnota Fatty liver index bola v našom súbore diabetikov u 90% pacientov vyššia ako 60.

Experimentálny diabetes sme vyvolávali u Zuckerovych obéznych potkanov (ZDF) s mutáciou leptínového receptoru (fa/fa). Experimentálna (ZDF fa/fa) i kontrolná skupina (ZDF fa/+) pozostávali zo 16 jedincov – samcov. Obe skupiny zvierat boli od 9.týždňa veku až po usmrtenie kŕmené experimentálnou potravou Purina 5008. Zvieratá boli usmrtené v 38.-39.týždni života. Spektrum vyšších karboxylových kyselín (VKK) bolo vyšetrované vo vzorkách pečene experimentálnych zvierat ako aj vo vzorkách séra pacientov metódou plynovej chromatografie. Koncentrácie jednotlivých VKK vyjadrujeme ako percentuálny podiel na celkovom množstve VKK.

Výsledky: Pri vyhodnotení spektra VKK, či už v sére alebo v pečeni, sme rozdelili vyšetrované VKK na nasýtené, mononenasýtené (MUFA) a polynenasýtené VKK (PUFA). V skupine nasýtených VKK sme nezistili štatisticky významné zmeny ani v sére diabetikov ani v tkanive pečene. V oboch vyšetrovaných skupinách dochádzalo k vzostupu podielu MUFA v pečeni experimentálnych zvierat i v sére diabetikov. Tento vzostup bol výraznejší v tkanive pečene (pečeň: 19,5% vs. 37,4%, sérum: 22,9% vs. 28,3%). Pri vyhodnotení kyseliny palmitoolejovej a olejovej vidíme

obdobný trend ako v celej skupine MUFA, pričom zmeny sú výraznejšie v pečeni ako v sére. Vyšetrenie zastúpenia PUFA ukázalo obdobný trend v oboch vyšetrovaných skupinách, a to pokles podielu PUFA na celkovom množstve VKK. Tento pokles bol opäť výraznejší v pečeni zvierat s experimentálnym diabetom ako v sére pacientov-diabetikov (pečeň: 40,8% vs. 23,2%, sérum: 37,9% vs. 30,9%). Pri rozdelení PUFA na omega-3 a omega-6 VKK sa zistil pokles oboch vyšetrovaných skupín VKK u diabetikov i diabetických zvierat. V pečeni diabetických zvierat dochádzalo k výraznejšej zmene podielu omega-6 VKK ako omega-3 VKK (omega-3: 5,8% vs. 4,6%, omega-6: 34,4% vs. 18,1%). V prípade sérových hladín omega-3 a omega-6 VKK boli zmeny výraznejšie v prípade omega-3 VKK ako omega-6 VKK (omega-3: 3,3% vs. 2,1%, omega-6: 37,9% vs. 28,9%). Pokles podielu omega-6 VKK v sére je spôsobený hlavne poklesom podielu kyseliny linolovej, pričom kyselina arachidonová sa prakticky nemenila. V pečeni diabetických zvierat dochádzalo k výraznejšiemu poklesu kyseliny arachidonovej (18,7% vs. 6,9%), pričom rozdiel v hladinách kyseliny linolovej je menej výrazný (15% vs. 10,3%).

Základné trendy v zmene spektra VKK sú v sére pacientov aj v pečeni diabetických zvierat obdobné – pokles podielu PUFA a zvýšenie podielu MUFA na celkovom množstve VKK. Zmeny v hladinách PUFA sú výraznejšie v tkanive pečene ako v sére pacientov s diabetom. Rozdiel je aj v zmenách omega-3 a omega-6 VKK. V sére pacientov s diabetom je výraznejší pokles omega-3 VKK, zatiaľ čo v pečeni diabetických zvierat bol výraznejší pokles omega-6 VKK. Rozdiel sme zistili aj v spektre omega-6 VKK. V tkanive pečene dochádzalo k výraznejšiemu poklesu kyseliny arachidonovej, zatiaľ čo v sére klesá hlavne kyselina linolová, pričom kyselina arachidonová sa prakticky nemení.

Čo priniesla jedna z najväčších epidémií hepatitídy a 21. storočia v Európe?

Ivana Hockicková
Klinika infektológie a cestovnej medicíny LF UPJŠ a UNLP, Košice
Hockicko Ján[1], Lami František[1], Zamba Štefan[2], Hudáčková Dana[3], Ševčík Martin[4], Kristian Pavol[1]
[1] *Klinika infektológie a cestovnej medicíny LF UPJŠ a UNLP, Košice*
[2] *Oddelenie infektológie, Nemocnica Š.Kukuru, Michalovce*
[3] *Detské infekčné oddelenie, DFN, Košice*
[4] *Oddelenie infektológie, Nemocnica J.A.Raimana, Prešov*

Podľa údajov ECDC bolo v roku 2022 hlásených celkovo 4 548 prípadov v 30 krajinách EÚ/EHP. Od decembra 2022 prebieha na Slovensku rozsiahla a zdĺhavá epidémia hepatitídy A. V období od 1. decembra 2022 do 28. februára 2025 bolo na Slovensku potvrdených 6 343 prípadov s výrazným regionálnym charakterom. Až 94,9 % (5 953) prípadov sa vyskytlo na východnom Slovensku.

Retrospektívne sme analyzovali súbor 4 018 pacientov hospitalizovaných s potvrdenou hepatitídou A (pozitivita anti-HAV IgM protilátok) na 4 infekčných oddeleniach, ktoré pokrývajú celý región východného Slovenska. Údaje boli získané zo zdravotnej dokumentácie. Na štatistickú analýzu boli použité chí-kvadrát test a t-test. Štúdia bola schválená etickou komisiou UNLP (č.2024/EK/11093).

Súbor tvorilo 1 904 (47,4% %) žien a 2 114 (52,6 %) mužov. Súbor sme rozdelili do dvoch vekových skupín: 3 232 (80,4 %) detí (0–18 rokov) s priemerným vekom 7,5 rokov a 786 (19,6 %) dospelých (19 rokov a viac) s priemerným vekom 44,2 rokov. Priemerná dĺžka hospitalizácie u detí bola 8,3 dňa (minimum 2 dni, maximum 57 dní), u dospelých 12,1 dňa (minimum

2 dni, maximum 58 dní). Tento rozdiel medzi vekovými skupinami bol štatisticky významný (p<0,0001). Hospitalizácia dlhšia ako 21 dní bola zaznamenaná u 92 pacientov (2,3%). Rozdiel v dĺžke hospitalizácie medzi pohlaviami nebol štatisticky významný. Evidovaných bolo 9 úmrtí (2 deti (4 a 9 ročné) a 7 dospelých (6 mužov a 1 žena s priemerným vekom 70,8 roka), čo predstavuje celkovú mieru úmrtnosti 0,22 % u hospitalizovaných pacientov. Z rizikových faktorov úmrtnosti sme identifikovali pre-existujúce ochorenie pečene, ktoré bolo potvrdené u 7 zomrelých.

Táto prebiehajúca epidémia patrí medzi najväčšie v modernej histórii Slovenska. Základnou prevenciou je očkovanie, jeho nedostatok môže viesť k vzniku ďalších epidémií vírusovej hepatitídy A.

Naše skúsenosti s echinokokom

Martin Sirotňák
Klinika transplantačnej chirurgie SZU (KTCH), FNsP F.D.Roosevelta, Banská Bystrica
Igor Slobodník
Klinika transplantačnej chirurgie SZU (KTCH), FNsP F.D.Roosevelta, Banská Bystrica

Echinokokóza je rozšírené zoonotické parazitárne ochorenie spôsobené pásomnicou, postihujúce najčastejšie pečeň a menej často pľúca, mozog, obličky, srdce, slezinu. Rozoznávame dva hlavné podtypy: cystická echinokokóza (CE) a alveolárna echinokokóza (AE). Hepatálna alveolárna echinokokóza sa správa ako nádorový proces s inváziou žlčových a vaskulárnych štruktúr pečene, prerastaním na priľahlé orgány s možnou tvorbou metastáz. Väčšina pacientov je diagnostikovaná už v pokročilom štádiu ochorenia s obmedzenými terapeutickými možnosťami. Mortalita u neliečených alebo nedostatočne liečených pacientov s AE je 90 % v priebehu 10 až 15 rokov od stanovenia diagnózy. Hlavným cieľom práce je zhodnotiť výsledky z jedného centra za obdobie 5 rokov v diagnostických a terapeutických procesoch u pacientov s podozrením na echinokokózu.

Retrospektívna analýza pacientov s echinokokózou pečene v období 2020-2024 vo FNsP F.D.Roosevelta, Banská Bystrica.

Za obdobie 5 rokov sme stanovili diagnózu echinokokózy pečene v 130 prípadoch z celkovo 234 podozrení. Alveolárna echinokokóza tvorí 87% z nich a v 2/3 prípadov je diagnostikovaná v pokročilých štádiách PNM 3b až 4. Najviac prípadov pochádza z Banskobystrického kraja, menej zo Žilinského a Prešovského kraja. Chirurgickú resekčnú liečbu podstúpilo na Klinike transplantačnej chirurgie SZU 12 pacientov, 2 absolvovali transplantáciu pečene od mŕtveho darcu. 91% pacientov, ktorí podstúpili chirurgickú liečbu mimo pracovisko KTCH, má potvrdenú recidívu ochorenia. Antiparazitickú liečbu Albendazolom užívalo 78% pacientov, jeden pacient užíval Mebendazol.

Analýza zozbieraných dát prípadov echinokokózy nás núti prehodnotiť diagnostickú cestu pacienta a následný terapeutický manažment. Doteraz zastávaný názor, že echinokokóza je zriedkavé ochorenie severo-východných regiónov Slovenska, sa ukazuje ako podhodnotený. Toto parazitárne ochorenie pečene sa stalo, pre neustále stúpajúcu incidenciu, nevyhnutnou súčasťou HPB chirurgie. Komplexnosť prípadov si vyžaduje multiodborový prístup, skúsenosti s pokročilými terapeutickými technikami a centralizáciu pacientov.

Porfýrie – záhadný imitátori medicíny

J. Krivuš., S. Horná., M. Mokáň
I. Interná klinika UNM a JLF UK

Porfýria alebo aj kráľovská chôroba (trpel ňou podľa literárnych zdrojov anglický kráľ Juraj III) patrí medzi raritné geneticky podmienené ochorenia s prevalenciou cca 10 na 1 000 000, postihujúca prevažne ženy. Rozdeľujeme ich podľa miesta porušenej syntézy hému na hepatálne a erytropoetické. Hepatálne porfýrie označujeme ako akútne a erytropoetické ako chronické. Akútna intermitentná porfýria (AIP) patrí medzi najväčších „imitátorov" medicíny, čo významným spôsobom oddiaľuje diagnostiku a liečbu. Mnohí pacienti sú hospitalizovaní na chirurgických, neurologických, psychiatrických či interných pracoviskách pre rôznorodosť klinických prejavov. Samotný genetický defekt však zvyčajne nestačí na vyvolanie ataku akútnej porfýrie. Zvyčajne je potrebný „spúšťač". Medzi spúšťače patria mnohé lieky, hormonálne zmeny, hladovanie, alkohol, fyzická námaha, stres, infekcia, operačný zákrok. Aj bežný nástup menzes môže spustiť sériu klinických príznakov ako je vracanie, bolesti brucha imitujúce náhlu príhodu brušnú, psychiatrické príznaky (depresiu, úzkosť), neurologické príznaky (parézu až plégiu končatín, kvantitatívne poruchy vedomia až kómu), respiračné zlyhanie, závažnú hyponatriémiu a ďalšie. Typickým nálezom a anamestickým údajom je prítomnosť červeno sfarbeného moču v dôsledku oxidácie porfyrinogénov na zodpovedajúce porfyríny. Kombinácia nešpecifických klinických príznakov a červeno alebo hnedočerveno sfarbeného moču by mala byť „red flag" možnej porfýrie. Diagnostika pacienta následne vychádza z vyšetrenia porfyrínov a ich prekurzorov a kyseliny aminolevulovej v moči, genetického vyšetrenia pacienta (v prípade potvrdenia porfýrie aj prvostupňových príbuzných), enzýmovej aktivity v erytrocytoch, vyšetrenia koproporfyrínov v stolici. Pacienti s AIP však môžu byť mimo akútneho ataku úplne asymptomatický s negatívnym nálezom v moči a stolici. Dôkaz prinesie len genetické alebo enzymatické vyšetrenie. Liečba pacientov s atakom zvyčajne prebieha cestou hospitalizácie. Podávaná je symptomatická liečba ako je infúzna terapia glukózou s hradením nátria, analgetická či antiemetická liečba, vitamínová terapia, liečba hemínom a samozrejme vylúčením „spúšťačov". V prípade objavenia sa dvoch atakov AIP v priebehu pol roka je možná liečba givosiranom na princípe siRNA. Liečba givosiranom nebola doteraz na Slovensku použitá. V kazuistike predstavujeme mladú ženu vyšetrovanú v spáde na neurologických pracoviskách pre kvadruparézu, parézu nervus facialis, bolesti brucha, vracanie. Pacientka absolvovala sériu zobrazovacích vyšetrení, punkciu mozgovomiešneho likvoru s negatívnym nálezom, kým sa dostala na naše pracovisko a začala sa adekvátna terapia. Pacientka bola geneticky testovaná s nálezom mutácie génu pre enzým hydroxymetylbilán syntázu, typický pre AIP.

Prednáška podporená spoločnosťou Medison Pharma spol. s r. o.
SK-AHP-008-04/2025

Trendy v hepatológii

Ultra-spracované potraviny zvyšujú bremeno poškodenie pečene a metabolickej dysfunkcie u mladších dospelých, čo sme sa naučili z programu skríningu pečene SIRIUS

Tomáš Koller
V. Interná klinika LFUK a UN Bratislava
Havaj DJ[1], Adamcová Selčanova S[1], Žilinčanová D[1], Kubánek N[1], Šulejová, KK[1], Janíčko M[2], Dražilová S[2], Szantová M[3], Rác M[4], Skladaný Ľ[1]
[1] *HEGITO - II. Interná klinika SZU FNsP F. D. Roosevelta Banská Bystrica*
[2] *II. Interná klinika UPJŠ a UN Košice*
[3] *III. Interná klinika LFUK a UN Bratislava*
[4] *FNsP Nitra*

Úvod: Konzumácia ultra-spracovaných potravín (UPF) bola asociované s množstvom chorôb, vrátane metabolického syndrómu a steatotickej choroby pečene spojenej s metabolickou dysfunkciou. Toto spojenie však môže byť skreslené, pretože metabolická záťaž sa zvyšuje s vekom, zatiaľ čo spotreba UPF má tendenciu klesať. Skúmali sme údaje z programu skríningu pečene SIRIUS na vekovo závislé väzby medzi UPF, poškodením pečene a jej nadmernou záťažou.

Metódy: Projekt SIRIUS funguje na Slovensku od roku 2022 a navštívil viac ako 30 lokalít. Bezplatný skríning na ochorenie pečene sa ponúka dospelým obyvateľom miestnej komunity. Kritériá zaradenia boli vek > 18 rokov, vylúčené boli prípady s chronickým ochorením pečene v anamnéze alebo so závažnými systémovými ochoreniami. Skríningový postup zahŕňal dotazníky o anamnéze, AUDIT-C, kvalite života, základné antropometrické merania, analýzu kvapiek krvi na aminotransferázy a krvné lipidy a tuhosť pečene a CAP (Fibroscan by Echosense). Spotreba UPF bola hodnotená pomocou 24-hodinového NOVA screener dotazníka.

Výsledky: Do analýzy bolo zahrnutých 4319 prípadov s mediánom veku 53,2, 40,8 % mužov, 75,3 % s abdominálnou obezitou, 6,6 % s diabetom v anamnéze, 9,5 % s ALT > 1,5-násobok hornej hranice normy, 47,7 a 47,3 % malo znaky steatózy pečene podľa FLI>60 a CAP>248, tuhosť>10 kPa malo 5,2%. Medián množstva spotrebovaných UPF bol 2 (rozsah 0-20). U účastníkov mladších ako 46 rokov zahŕňajúcich dolné tri vekové decily mali jednotlivci konzumujúci množstvá UPF v 5. kvintile (medián 6,2 položiek) štatisticky významne ($p<0,05$) vyšší FLI (+27,7 %), hodnotu CAP (+5,3 %), ALT (+41,4 %) a obvod pása (+4,18 %) v porovnaní a1. kvintilom UPF (medián 0.7 položiek). Rozdiel nebol pozorovaný v tuhosti pečene a u účastníkov starších ako 46 rokov.

Záver: Dôkazy zo skríningového programu SIRIUS ukazujú, že mladší jedinci sú náchylnejší na nepriaznivé účinky konzumácie ultraspracovaných potravín, ktoré im pridávajú o 5 až 40 % zvýšené bremeno na metabolické a hepatálne zdravie.

Trendy v hepatológii

Poznámky:

Trendy v hepatológii

Poznámky:

Trendy v hepatológii

Poznámky:

Trendy v hepatológii

DR.
BARES
AWARD

Dr. Bares Award

Publication

Vedenie spoločnosti PRO.MED.CS Praha a.s. vyhlasuje 17. ročník medzinárodnej súťaže v kategórii „Publication“ o najlepšiu vedeckú prácu roku 2025. Do súťaže je možné zasielať príspevky v obore

GASTROENTEROLÓGIA ALEBO HEPATOLÓGIA,

alebo práce ponúkajúce nové pohľady na úlohu týchto oborov v oblasti metabolického zdravia.

Predložená vedecká práca musí byť podľa pravidiel súťaže uverejnená v odbornom periodiku v období od 1. 1. 2022 do 31. 12. 2024.

Zaslané vedecké články bude hodnotiť nezávislá odborná komisia v dvoch úrovniach (národná a medzinárodná). Tri najlepšie články budú ocenené finančnou odmenou v celkovej výške

29.000 EUR

Prihláste sa do **30. septembra 2025** prostredníctvom registračného formulára:
https://www.dr-bares-award.com/en/dba-publication-2025

Pred odoslaním prihlášky si pozorne preštudujte pravidlá súťaže:

www.dr-bares-award.com

Kontaktná emailová adresa:
dba-publication@promedcs.com

PRO.MED.CS
Praha a.s.

TRENDY
v hepatológii
1/2025

Trendy v hepatológii

SLOVAK SOCIETY OF HEPATOLOGY | SHS | SLOVENSKÁ HEPATOLOGICKÁ SPOLOČNOSŤ

ISSN 1337-9836