

**UNIVERZITA PAVLA JOZEFA ŠAFÁRIKA V KOŠICIACH**  
**LEKÁRSKA FAKULTA**



# **VYBRANÉ KAPITOLY Z HEPATOLÓGIE A GASTROENTEROLÓGIE**

Sylvia Dražilová, Laura Gombošová, Martin Janičko, Ľubomír Skladaný, Eduard Veseliny

Košice 2020

## **Vybrané kapitoly z hepatológie a gastroenterológie**

*Vysokoškolský učebný text*

MUDr. Sylvia Dražilová, PhD.

*Oddelenie vnútorného lekárstva s JIS metabolickou Nemocnica Poprad, a.s. a UPJŠ LF*

MUDr. Laura Gombošová, PhD.

*I. Interná klinika Univerzity Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach, Lekárska fakulta*

MUDr. Martin Janičko, PhD.

*II. Interná klinika Univerzity Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach, Lekárska fakulta*

MUDr. Ľubomír Skladaný, PhD.

*II. Interná klinika SZU, Fakultná nemocnica s poliklinikou F.D. Roosevelta, Banská Bystrica*

MUDr. Eduard Veseliny, PhD.

*II. Interná klinika Univerzity Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach, Lekárska fakulta*

© 2020

**Recenzenti:** Prof. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.

MUDr. Peter Bánovčin, PhD.

Všetky práva vyhradené. Toto dielo ani žiadnu jeho časť nemožno reprodukovat', ukladať do informačných systémov alebo inak rozširovať bez súhlasu majiteľov práv.

Za odbornú a jazykovú stránku publikácie zodpovedajú autori. Rukopis neprešiel redakčnou ani jazykovou úpravou.

Umiestnenie: [ww.unibook.upjs.sk](http://ww.unibook.upjs.sk)

Dostupné od: 29.1.2020

ISBN 978-80-8152-838-5 (e-publikácia)

## Obsah

1. Refluxová choroba pažeráka a jej komplikácie (E.Veseliny)	17
1.1. Epidemiológia	17
1.2. Patofyziológia	17
1.3. Klinická prezentácia	18
1.4. Diagnostické princípy	20
1.5. Liečba	22
1.5.1. Všeobecné opatrenia	22
1.5.2. Medikamentózna terapia	22
1.5.3. Endoskopická liečba	25
1.5.4. Chirurgická liečba	25
1.5.5. Algoritmus terapeutického postupu	25
1.6. Prognóza	27
1.7. Komplikácie GERD	27
1.7.1. Peptické striktúry	27
1.7.2. Barrettov pažerák	27
1.8. Literatúra:	33
2. Poruchy motility pažeráka (E.Veseliny)	34
2.1. Klasifikácia primárnych porúch motility pažeráka	34
2.2. Achalázia pažeráka	35
2.3. Atypické poruchy relaxácie dolného pažerákového zvierača	39
2.4. Difúzny spazmus pažeráka	39
2.5. Hypertenzný pažerák („nutcracker esophagus“ - luskáčikovitý pažerák)	41
2.6. Izolovaná hypertenzia dolného pažerákového zvierača	41
2.7. Neúčinná pažeráková motilita	41
2.8. Sekundárne poruchy motility pažeráka	42
2.9. Orofaryngeálna dysfunkcia	43
2.10. Literatúra	44
3. Tumory pažeráka (E.Veseliny)	45
3.1. Epidemiológia	45
3.1.1. Ezofageálny spinocelulárny karcinóm (ESCC)	45
3.1.2. Ezofageálny adenokarcinóm (EAC)	46
3.2. Klinická manifestácia	47
3.3. Diagnostické princípy	48

3.1.	Liečba karcinómu pažeráka .....	48
3.2.	Prognóza karcinómu pažeráka .....	51
3.3.	Literatúra .....	52
4.	Dyspepsia horného typu (E.Veseliny).....	53
4.1.	Etiopatogenéza a diferenciálna diagnóza dyspepsie.....	54
4.2.	Diagnostické princípy .....	55
4.3.	Manažment pacientov s dyspepsiou horného typu .....	59
4.3.1.	Manažment pacientov s nediferencovanou dyspepsiou.....	59
4.3.2.	Manažment pacientov s diferencovanou dyspepsiou.....	60
4.3.3.	Manažment pacienta s funkčnou dyspepsiou .....	60
4.3.4.	Manažment pacienta s relapsom funkčnej dyspepsie .....	61
4.4.	Literatúra .....	62
5.	Peptická vredová choroba gastroduodéna (E.Veseliny).....	63
5.1.	Epidemiológia .....	64
5.2.	Etiopatogenéza.....	65
5.2.1.	Helicobacter pylori .....	65
5.2.2.	Nesteroidové antireumatiká a aspirín .....	65
5.2.3.	Idiopatické ulcerácie a iné príčiny vzniku peptických vredov.....	66
5.3.	Klinický obraz.....	67
5.4.	Diagnóza a diferenciálna diagnóza .....	68
5.5.	Liečba peptickej vredovej choroby.....	68
5.5.1.	Nefarmakologická liečba a režimové opatrenia .....	69
5.5.2.	Farmakoterapia .....	69
5.6.	Posúdenie pracovnej schopnosti a indikácia chirurgickej liečby.....	73
5.7.	Literatúra .....	73
6.	Nádory žalúdka (E.Veseliny) .....	74
6.1.	Adenokarcinóm žalúdka .....	74
6.1.1.	Epidemiológia .....	74
6.1.2.	Patogenéza rakoviny žalúdka .....	74
6.1.3.	Klinická manifestácia .....	76
6.1.4.	Diagnostické princípy .....	77
6.1.5.	Liečba karcinómu žalúdka .....	80
6.1.6.	Prognóza karcinómu žalúdka.....	81
6.2.	Malígne lymfómy žalúdka .....	81

6.3.	Literatúra .....	82
7.	Malabsorpcia (L. Gombošová) .....	83
7.1.	Definícia .....	83
7.2.	Delenie .....	83
7.3.	Patofyziologické poznámky .....	83
7.4.	Klinické príznaky .....	85
7.5.	Diagnostika .....	85
7.6.	Diferenciálna diagnostika .....	86
7.7.	Liečba .....	86
8.	Celiakia (L. Gombošová) .....	87
8.1.	Definícia .....	87
8.2.	Etiopatogenéza .....	87
8.3.	Klinické príznaky .....	87
8.4.	Diagnostika .....	87
8.5.	Liečba .....	88
8.6.	Komplikácie celiakie .....	89
8.7.	Iné patologické stavy vyvolané expozíciou lepkom .....	89
8.7.1.	Dermatitis herpetiformis Dühring .....	89
8.7.2.	Neceliakálna gluténová senzitivita .....	90
8.7.3.	Alergia na lepok, alergia na pšenicu .....	90
8.7.4.	Gluténová ataxia (gluténová neuropatia) .....	90
8.8.	Použitá literatúra .....	90
9.	Zlyhanie tenkého čreva (L. Gombošová) .....	92
9.1.	Definícia .....	92
9.2.	Epidemiológia a delenie .....	92
9.2.1.	Funkčná klasifikácia črevného zlyhania .....	92
9.2.2.	Patofyziologická klasifikácia .....	92
9.2.3.	Klinická klasifikácia .....	93
9.3.	Klinické príznaky .....	93
9.4.	Diagnostika .....	93
9.5.	Liečba .....	94
9.6.	Intestinálna adaptácia .....	94
9.7.	Komplikácie črevného zlyhania a liečby .....	94
9.8.	Použitá literatúra .....	95

10.	Nádory tenkého čreva (L. Gombošová) .....	96
10.1.	Definícia .....	96
10.2.	Delenie .....	96
10.2.1.	Hyperplastické polypy .....	96
10.2.2.	Adenómy .....	96
10.2.3.	Peutz - Jeghersov syndróm .....	96
10.2.4.	Hemangiómy .....	96
10.2.5.	GIST – gastrointestinálny stromálny tumor .....	96
10.2.6.	Malígne nádory tenkého čreva .....	97
10.2.7.	Neuroendokrinné tumory tráviaceho traktu .....	97
10.3.	Klinický obraz nádorov tenkého čreva .....	97
10.4.	Diagnostika nádorov tenkého čreva .....	97
10.5.	Liečba nádorov tenkého čreva .....	98
11.	Nádory hrubého čreva a kolorektálny karcinóm (L. Gombošová) .....	98
11.1.	Charakteristika nádorov hrubého čreva .....	98
11.2.	Polypy a hereditárne polypózy hrubého čreva .....	99
11.2.1.	Familiárna adenomatózna polypóza .....	99
11.2.2.	Gardnerov a Turcotov syndróm .....	99
11.3.	Kolorektálny karcinóm familiárny - Lynchov syndróm .....	99
11.4.	Kolorektálny karcinóm sporadický .....	100
11.5.	Etiopatogenéza kolorektálneho karcinómu .....	100
11.5.1.	Adenómy hrubého čreva a kancerogenéza .....	100
11.5.2.	Nešpecifické črevné zápaly a kancerogenéza .....	101
11.6.	Klinické príznaky .....	101
11.7.	Diagnostika KrCa a skrining KrCa .....	102
11.8.	Diferenciálna diagnostika .....	104
11.9.	Liečba .....	105
11.10.	Komplikácie .....	106
12.	Neuroendokrinné tumory tráviaceho traktu (L. Gombošová) .....	106
12.1.	Definícia .....	106
12.2.	Incidencia .....	106
12.3.	Delenie neuroendokrinných tumorov .....	107
12.4.	<b>Použitá literatúra</b> .....	109
13.	Chronické črevné zápaly- IBD inflammatory bowel diseases (L. Gombošová) .....	111

13.1.	Definícia .....	111
13.2.	Incidencia IBD .....	111
13.3.	Delenie IBD .....	111
13.4.	Etiológia .....	111
13.5.	Crohnova choroba .....	112
13.5.1.	Delenie.....	112
13.5.2.	Patofyziológia všeobecne .....	113
13.5.3.	Patológia vzniku fistuly a abscesu .....	113
13.5.4.	Patofyziológia makroskopická .....	113
13.5.5.	Patofyziológia mikroskopická - histologická.....	113
13.5.6.	Klinický obraz.....	114
13.5.7.	Diagnostika Crohnovej choroby .....	114
13.5.8.	Určenie aktivity Crohnovej choroby.....	116
13.5.9.	Liečba Crohnovej choroby.....	117
13.5.10.	Komplikácie Crohnovej choroby.....	118
13.6.	Ulcerózna kolitída.....	118
13.6.1.	Definícia ulceróznej kolitídy .....	118
13.6.2.	Patogenéza ulceróznej kolitídy.....	119
13.6.3.	Klinický obraz ulceróznej kolitídy .....	119
13.6.4.	Diagnostika ulceróznej kolitídy.....	119
13.6.5.	Hodnotenie aktivity ulceróznej kolitídy.....	120
13.6.1.	Diferenciálna diagnostika .....	120
13.6.2.	Liečba ulceróznej kolitídy .....	121
13.6.3.	Komplikácie ulceróznej kolitídy.....	122
13.7.	Tehotenstvo a IBD .....	122
13.8.	Extraintestinálne (mimočrevné) manifestácie IBD.....	123
13.9.	Použitá literatúra .....	125
14.	Anatómia a fyziológia pankreasu (Ľ. Skladaný) .....	127
15.	Akútna pankreatitída (Ľ. Skladaný).....	128
15.1.	Definícia Akútnej pankreatitídy .....	128
15.2.	História .....	129
15.3.	Výskyt a priebeh Akútnej pankreatitídy .....	130
15.4.	Etiopatogenéza (I GET SMASHED) .....	130
15.4.1.	Zhrnutie .....	132

15.5.	Klinický obraz a diagnostika.....	135
15.5.1.	Fyzikálne vyšetrenie .....	135
15.5.2.	Laboratórne vyšetrenie .....	138
15.5.3.	Zobrazovacie metodiky .....	139
15.6.	Klasifikácia AP .....	140
15.6.1.	Komplikácie a stupeň závažnosti AP – Prognostická stratifikácia .....	141
15.7.	Liečba.....	142
16.	Chronická pankreatitída (Ľ. Skladaný) .....	146
16.1.	Definícia .....	146
16.2.	História .....	147
16.3.	Výskyt .....	148
<b>16.4.</b>	<b>Etiopatogenéza.....</b>	<b>148</b>
16.5.	Klinický obraz, priebeh a diagnostika CP .....	150
16.5.1.	Fyzikálne vyšetrenie .....	150
16.5.2.	Diagnostika CP .....	153
16.6.	Klasifikácia CP .....	155
16.7.	Liečba CP.....	155
16.7.1.	Liečba malnutrície .....	155
16.7.2.	Liečba bolesti pri CP.....	156
16.7.3.	Liečba exokrečnej pankreatickej nedostatočnosti.....	157
16.7.4.	Liečba endokrečnej pankreatickej nedostatočnosti .....	158
16.8.	Ďalšie komplikácie CP .....	158
16.9.	Záver .....	158
<b>17.</b>	<b>Klinická výživa – Nutricionistika (Ľ. Skladaný) .....</b>	<b>160</b>
17.1.	Úvod .....	160
17.2.	Energetická a proteínová bilancia .....	160
17.3.	Zloženie tela (Body composition) .....	161
17.4.	Aktuálny profesionálny jazyk – základné pojmy a definície .....	161
17.4.1.	Nutricionistika (Nutrition science).....	161
17.4.2.	Preventívna nutricionistika.....	162
17.4.3.	Relatívne zastúpenie nutričov .....	165
17.4.4.	Klinická nutricionistika.....	166
17.5.	Malnutricia .....	166
17.5.1.	Definícia.....	167

17.5.2.	Diagnostika malnutrície.....	168
17.5.3.	Klasifikácia malnutrície ako klinického konceptu .....	170
17.6.	Nutričná starostlivosť (Nutritional care) .....	173
17.6.1.	Enterálna výživa.....	175
17.6.2.	Parenterálna výživa .....	176
17.6.3.	Monitoring.....	176
18.	Úvod do ochorení pečene (M. Janičko).....	178
19.	Akútne poškodenie a zlyhanie pečene (M. Janičko).....	180
19.1.	Úvod a definície .....	180
19.2.	Etiológia .....	180
19.3.	Patogenéza .....	181
19.4.	Diagnostika a monitorovanie stavu .....	181
19.4.1.	Anamnéza a fyzikálne vyšetrenie .....	182
19.4.2.	Laboratórne vyšetrenia .....	182
19.4.3.	Zobrazovacie metódy .....	183
19.4.4.	Monitoring a prognóza pacienta .....	183
19.5.	Nešpecifická liečba .....	184
19.5.1.	Obehová a respiračná podpora .....	184
19.5.2.	Liečba komplikácií zo strany CNS.....	185
19.5.3.	Koagulácia.....	185
19.5.4.	Obličky .....	185
19.5.5.	Výživa.....	186
19.5.6.	Extrakorporálna podpora pečene a transplantácia.....	186
19.5.7.	Infekcia .....	187
19.6.	Niektoré špecifické prípady Akútneho zlyhania pečene s výskytom v klinickej praxi .....	187
19.6.1.	Otrava Muchotrávkou zelenou.....	187
19.6.2.	Otrava paracetamolom .....	188
19.6.3.	Poliekové akútne poškodenie pečene .....	189
19.7.	Literatúra .....	191
20.	Pokročilé chronické ochorenie pečene (ACLD)/cirhóza (M. Janičko).....	193
20.1.	Definície .....	193
20.2.	Epidemiológia .....	193
20.3.	Etiológia .....	193
20.4.	Patogenéza .....	194

20.4.1.	Priebeh chronických ochorení pečene .....	196
20.4.2.	Patofyziológia fibrózy .....	199
20.4.3.	Patofyziológia portálnej hypertenzie .....	201
20.5.	Diagnostika .....	201
20.5.1.	Klinické príznaky .....	201
20.5.2.	Laboratórne vyšetrenie .....	203
20.5.3.	Morfologické zmeny pečene .....	203
20.5.4.	Neinvazívne stanovenie tuhosti pečene.....	205
20.5.5.	Skríning komplikácií.....	205
20.5.6.	Etiologická diagnostika .....	205
20.6.	Hodnotenie prognózy/Staging cirhózy .....	205
20.7.	Liečba cirhózy .....	206
20.7.1.	Kauzálna liečba .....	206
20.7.2.	Liečba a prevencia komplikácií .....	207
20.7.3.	Symptomatická liečba .....	207
20.8.	Syndrómy a komplikácie spojené s dekompenzovanou cirhózou pečene .....	207
20.8.1.	Ascites.....	207
20.8.2.	Hepatorenálny syndróm.....	209
20.8.3.	Pažerákové varixy .....	210
20.8.4.	Hepatocelulárny karcinóm .....	211
20.8.5.	Hepatálna encefalopatia .....	213
20.8.6.	Koagulopatia pri cirhóze.....	215
20.8.7.	Infekčné komplikácie .....	216
20.8.8.	Pľúcne komplikácie cirhózy pečene.....	217
20.8.9.	Malnutricia .....	219
20.9.	Literatúra .....	220
21.	Vírusové hepatitídy (S.Dražilová) .....	221
21.1.	Definícia.....	221
21.2.	Diagnostika .....	221
21.3.	Hepatitída B.....	222
21.3.1.	Epidemiológia .....	222
21.3.2.	Etiopatogenéza.....	224
21.3.3.	Klinický priebeh .....	225
21.3.4.	Komplikácie .....	226

21.3.5.	Diagnostika .....	228
21.3.6.	Liečba.....	230
21.3.7.	Liečba chronickej hepatitídy B.....	231
21.3.8.	Prevencia .....	233
21.4.	Hepatitída D.....	233
21.5.	Hepatitída C.....	234
21.5.1.	Epidemiológia .....	234
21.5.2.	Etiopatogenéza.....	235
21.5.3.	Klinický obraz.....	235
21.5.4.	Komplikácie .....	235
21.5.5.	Diagnostika .....	237
21.5.6.	Liečba.....	238
21.5.7.	Prevencia .....	242
21.6.	Hepatitída A.....	242
21.6.1.	Epidemiológia .....	242
21.6.2.	Etiopatogenéza.....	243
21.6.3.	Klinický obraz.....	243
21.6.4.	Komplikácie .....	243
21.6.5.	Diagnostika .....	244
21.6.6.	Liečba.....	244
21.6.7.	Prevencia .....	244
21.7.	Hepatitída E .....	244
21.7.1.	Epidemiológia .....	244
21.7.2.	Etiopatogenéza.....	245
21.7.3.	Klinický obraz.....	245
21.7.4.	Komplikácie .....	246
21.7.5.	Diagnostika .....	246
21.7.6.	Liečba.....	246
21.7.7.	Prevencia .....	247
21.8.	Literatúra .....	247
22.	Nealkoholová tuková choroba pečene (S.Dražilová).....	249
22.1.	Definícia .....	249
22.2.	Klasifikácia .....	249
22.3.	Epidemiológia .....	250

22.4.	Rizikové faktory pre NAFLD .....	250
22.4.1.	Metabolický syndróm .....	250
22.4.2.	Obezita.....	251
22.4.3.	Diabetes mellitus 2.typ a dyslipidémia.....	251
22.4.4.	Vek.....	251
22.4.5.	Pohlavie .....	251
22.4.6.	Rasa .....	251
22.4.7.	Cholecystektomia .....	251
22.4.8.	Iné faktory .....	251
22.5.	Etiopatogenéza.....	251
22.5.1.	Prvý úder – jednoduchá akumulácia tuku v pečeni.....	251
22.5.2.	Druhý úder – oxidačný stres vedúci k nekroinflamácii.....	252
22.5.3.	Inzulínová rezistencia .....	252
22.5.4.	Leptín a leptínová rezistencia.....	253
22.5.5.	Adiponektín .....	253
22.5.6.	Rezistín .....	253
22.5.7.	Angiotenzín II.....	253
22.5.8.	Železo.....	253
22.5.9.	Žlčové kyseliny.....	253
22.5.10.	Črevný mikrobióm .....	253
22.5.11.	Genetický faktor .....	253
22.5.12.	Fibrogenéza .....	254
22.6.	Klinický obraz.....	254
22.7.	Komplikácie .....	254
22.7.1.	Cirhóza pečene .....	254
22.7.2.	Hepatocelulárny karcinóm (HCC) .....	254
22.7.3.	Kardiovaskulárne príhody.....	255
22.7.4.	NAFLD v transplantovanej pečeni .....	255
22.7.5.	Extrahepatálne malignity .....	256
22.8.	Diagnostika .....	256
22.8.1.	Fyzikálne vyšetrenie .....	256
22.8.2.	Laboratórne vyšetrenie .....	256
22.9.	Liečba.....	260
22.9.1.	Nefarmakologická liečba .....	260

22.9.2.	Farmakologická liečba .....	261
22.9.3.	Bariatrická a metabolická chirurgia .....	265
22.10.	Literatúra .....	265
23.	Primárne cholestatické choroby pečene (S.Dražilová) .....	266
23.1.	Primárna biliárna cholangitída .....	266
23.1.1.	Epidemiológia .....	266
23.1.2.	Etiopatogenéza .....	266
23.1.3.	Klinický obraz .....	267
23.1.4.	Diagnostika .....	268
23.1.5.	Liečba .....	269
23.2.	Primárna sklerotizujúca cholangitída .....	270
23.2.1.	Klasifikácia .....	271
23.2.2.	Epidemiológia .....	271
23.2.3.	Etiopatogenéza .....	271
23.2.4.	Klinický obraz .....	271
23.2.5.	Komplikácie .....	272
23.2.6.	Diagnostika .....	273
23.2.7.	Skríning malignít u pacientov s PSC: .....	274
23.2.8.	Liečba .....	274
23.3.	IgG4 choroba .....	275
23.3.1.	Epidemiológia .....	275
23.3.2.	Patogenéza .....	275
23.3.3.	Klinický obraz .....	276
23.3.4.	Diagnostika .....	277
23.3.5.	Terapia .....	277
23.4.	Literatúra .....	278
24.	Alkoholová choroba pečene (M. Janičko) .....	279
24.1.	Definície .....	279
24.2.	Epidemiológia .....	279
24.3.	Patogenéza .....	279
24.4.	Diagnostika .....	281
24.5.	Liečba .....	282
24.6.	Literatúra .....	283



## Zoznam skratiek

ACLD	Pokročilé chronické ochorenie pečene
ACLF	Acute-on-chronic liver failure
AFP	Alfa-fetoproteín
AIH	Autoimunitná hepatitída
AKI	Akútne poškodenie obličiek (acute kidney injury)
ALD	Alkoholová choroba pečene
ALF	Akútne zlyhanie pečene (acute liver failure)
ALI	Akútne poškodenie pečene (acute liver injury)
ALP	Alkalická fosfatáza
ALT	Alanín aminotransferáza
ARDS	Syndróm akútnej respiračnej tiesne
AST	Aspartát aminotranferáza
ATB	Antibiotiká
ATP	Adenozín trifosfát
BCLC	Barcelona clinic liver cancer
BE	Barrettov ezofagus
BMI	Body mass index
BTX	botulotoxín
CAIDS	Syndróm imunitnej dysfunkcie asociovaný s cirhózou
CDT	Carbonyl deficientný transferín
CEA	karcinoembryonálny antigén
CMV	Cytomegalovírus
CNS	Centrálny nervový systém
COX	cyklooxygenáza
CP	chronická pankreatitída
CRP	C-reaktívny proteín
CT	počítačová tomografia
DES	diffuse esophageal spasm
DIC	Diseminovaná intravaskulárna koagulácia
DILI	Poliekové poškodenie pečene
DLCO	Difúzna kapacita CO
EAC	esophageal adenocarcinoma
EBL	Endoskopická ligácia varixov
EBV	Epstein-Barrovej vírus
ECM	Extracelulárna matrix
EEG	Elektroencefalogram
EGD	ezofagogastroduodenoskopia
EKG	Elektrokardiogram
EMR	endoskopická mukozálna resekcia
ERD	erosive reflux disease
ESCC	esophageal squamous cell carcinoma
ESD	endoskopická submukózna disekcia
EUS	endoskopická ultrasonografia
FD	funkčná dyspepsia
FNA	fine-needle aspiration
GEJ	gastro-ezofágová junkcia
GERD	gastroesophageal reflux disease
GGT (GMT)	Gamaglutamyl transferáza
GIT	gastrointestinálny trakt

H2RA	antagonisti H2 receptorov
HCC	Hepatocelulárny karcinóm
HCl	kyselina chlorovodíková
HE	Hepatálna encefalopatia
HELLP	Syndróm hemolýzy, elevovaných hepatálnych testov a proteínúrie
HGD	high-grade dysplasia
HK	Horná končatina
Hp	Helicobacter pylori
HPS	Hepatopulmonálny syndróm
HPV	human papilloma virus
HRCT	Počítačová tomografia s vysokým rozlíšením
HRS	Hepatorenálny syndróm
HSC	Hviezdicovité bunky pečene
HSV	Herpes simplex vírus
HVPG	Tlakový gradient v hepatálnej žile
INR	Medzinárodný normalizovaný pomer PT
JIS	Jednotka intenzívnej starostlivosti
LED	lupus erythematodes disseminatus
LES	lower esophageal sphincter
LGD	low-grade dysplasia
LMWH	Nízkomolekulárny heparín
MEL	Mimotelová eliminačná liečba
MELD	Model for end stage liver disease
MOF	Multiorgánové zlyhávanie
NAC	N-acetyl cysteín
NAD	Nikotín amid dinukleotid
NAPQI	N-acetyl-p-benzochinón imín
NERD	nonerosive reflux disease
NO	Oxid dusný
NSA	nesteroidové antireumatiká
ORL	otorinolaryngológia
PD	pneumatická dilatácia
PET	pozitrónová emisná tomografia
PPI	proton pump inhibitor
PT	Protrombínový čas
PV	peptický vred
PVCH	peptická vredová choroba
RAAS	Systém renín angiotenzín aldosterón
RTG	Röntgen
SAAG	Gradient albumínu medzi ascitom a sérom
SBP	Spontánna baktériová peritonitída
SCJ	squamo-cylindrická junkcia
SIRS	Syndróm systémovej zápalovej odpovede
SOFA	Sequential organ failure Assessment
TBC	Tuberkulóza
TIPS	Transjugulárny intrahepatálny portosystémový skrat
TK	krvný tlak
ULN	Horná hranica normy
USG	Ultrazvuk

## 1. Refluxová choroba pažeráka a jej komplikácie (E.Veseliny)

Refluxová choroba pažeráka (GERD – gastroesophageal reflux disease) vzniká pri refluxe obsahu žalúdka do pažeráka, ktorý spôsobuje buď nepríjemné príznaky a/alebo komplikácie. Príznaky sa považujú za „nepríjemné“ ak sú časté a majú negatívny dopad na kvalitu života. Okrem pažeráka môžu byť pri GERD postihnuté aj ďalšie orgány: hltan, hrtan, respiračný trakt a ústna dutina.

Refluxová choroba pažeráka nie je synonymom refluxovej ezofagitídy, keďže gastroezofageálny reflux, ktorý vyvoláva klinickú symptomatológiu, nemusí spôsobiť

endoskopický obraz refluxovej ezofagitídy. Refluxová choroba pažeráka bez prítomnosti refluxovej ezofagitídy sa nazýva **neerozívna refluxová choroba pažeráka (NERD)** – nonerosive reflux disease) a vyskytuje sa v 60 % prípadov GERD. Pacientov s ezofagitídou (**ERD** – erosive reflux disease) je asi 40 %.

### 1.1. Epidemiológia

Skutočnú prevalenciu GERD je ťažké odhadnúť nakoľko klinické diagnostikovanie je relatívne subjektívne, pričom nie všetci pacienti s GERD podstupujú potvrdzujúce testovanie. Prevalencia GERD v Slovenskej republike nie je známa, v západnej populácii sa odhaduje na 20 % a má v priebehu posledných dekád stúpajúci trend. V Európe je odhadovaná prevalencia ezofagitídy na 5 – 10 %. Dominantný symptóm GERD – pyrózu má 1-krát mesačne asi 40 % populácie a 1-krát denne asi 7 % populácie. Výskyt GERD sa popisuje u 82 % pacientov s bronchiálnou astmou, u 50 % pacientov s nekardiálnou bolesťou na hrudníku a u 78 % pacientov s chronickým zachrípnutím. Prevalencia je rovnaká u oboch pohlaví, ale komplikácie ako refluxová ezofagitída a Barrettov ezofágus (BE) sa vyskytujú častejšie u mužov. Medzi pacientmi s GERD sa u 5 % vyskytujú ulcerácie, u 4 – 20 % peptické stenózy a u 5 – 15 % BE. Medzi rizikové faktory rozvoja GERD patrí obezita, obzvlášť centrálna obezita, a pravdepodobne rastúci vek.

### 1.2. Patofyziológia

Pažerák je chránený pred škodlivými účinkami refluxovaného obsahu žalúdka antirefluxovou bariérou v oblasti gastroezofageálnej junkcie, očisťovacími mechanizmami pažeráka a obrannými faktormi na úrovni epitelu. Antirefluxová bariéra pozostáva z dolného pažerákového zvierača (LES – lower esophageal sphincter), väzov bránice (crura diaphragma), frenoezofageálneho ligamenta a Hissovho uhla (šikmý vstup pažeráka do žalúdka). Vo väčšine prípadov GERD vzniká v súvislosti s častými prechodnými relaxáciami LES, menej často ide o mechanické postihnutie gastroezofageálnej junkcie (znížený tlak LES, axiálna Hiátová hernia alebo oboje naraz).

Regurgitujúca tekutina (refluxát) má v 90 % kyslý charakter – obsahuje kyselinu chlorovodíkovú (HCl) a pepsín. Asi v 10 % ide o alkalický refluxát, ktorý vzniká, keď žlčové soli a pankreatické enzýmy regurgitujú z dvanástnika do žalúdka (duodenogastrický reflux) a následne do pažeráka. Regurgitácia žalúdočného obsahu – či už kyslého alebo alkalického charakteru, spôsobená poruchou funkcie dolného pažerákového zvierača narušuje rovnováhu medzi agresívnymi a obrannými mechanizmami sliznice dolnej tretiny pažeráka a zapríčiňuje jej podráždenie alebo poškodenie, so vznikom typickej klinickej symptomatológie, prípadne s vývojom makroskopickej lézie (erózie).

Agresivita refluxátu je spôsobená predovšetkým *endogénnymi faktormi*: HCl, pepsínom, prípadne soľami žlčových kyselín a pankreatickými enzýmami. Môžu ju zvyšovať viaceré *exogénne faktory* (buď

priamo alebo prostredníctvom relaxácie LES), napr. niektoré lieky (nesteroidové antiflogistiká, nitráty, antagonisty kalciových kanálov, niektoré beta-blokátory, cholínergní antagonisti, teofylín, opiáty, dopamín, serotonín, diazepám, barbituráty), potraviny a pochutiny (kofeínové nápoje, mak, cesnak, mentol, čokoláda) a fajčenie.

Anatomické abnormality môžu takisto vytvárať vhodné podmienky pre vznik GERD: axiálna hiátová hernia, tupý Hissov uhol, inkompetencia dolného pažerákového zvierača (prechodná relaxácia, hypotenzia), krátky pažerák.

Ku vzniku refluxovej choroby prispieva aj narušenie obranných mechanizmov sliznice pažeráka: porušenie antirefluxovej bariéry, spomalenie luminálnej očisty, pretrvávajúce refluxáty v pažeráku a znížená salivácia počas spánku.

Medzi ochranné mechanizmy samotnej sliznice pažeráka patrí tiež vylučovanie bikarbonátov submukóznymi žliazkami a povrchový hlien sliznice. Pri poruchách krvného zásobenia (napr. aterosklerotické zmeny, kardiálna dekompenzácia) trpí výživa a integrita sliznice, ktorá sa stáva zraniteľnejšou voči agresívnemu pôsobeniu refluxátu. Aj poruchy motility žalúdka prispievajú ku vzniku GERD: poruchy vyprázdňovania žalúdka, nedostatočná kompetencia pyloru, porucha relaxácie žalúdočného fundu, redukcia frekvencie a sily peristaltických kontrakcií žalúdka. Význam infekcie *Helicobacter pylori* (Hp) pre vznik a prirodzený priebeh GERD nebol dosiaľ dostatočne preukázaný.

Zväčšené množstvo intraabdominálneho tuku súvisiaceho s obezitou zvyšuje intragastrický tlak, ktorý zvyšuje gastroezofageálny tlakový gradient a frekvenciu prechodných relaxácií LES, čím sa predisponuje k ľahšej migrácii obsahu žalúdka do pažeráka. Okrem toho obezita predisponuje aj k hiátovej hernii. Metabolický syndróm, ktorý je spojený s obezitou môže nezávisle spolupôsobiť pri poškodení pažeráka v rámci GERD.

### 1.3. Klinická prezentácia

Pyróza (pálenie záhy) je klasickým príznakom GERD, pričom pacienti vo všeobecnosti vykazujú pocit pálenia, ktorý vystupuje zo žalúdka alebo dolnej časti hrudníka a vyžaruje smerom k krku, hrdlu a príležitostne do chrbta. Zvyčajne sa vyskytuje postprandiálne, najmä po veľkých jedlách alebo po požití korenených jedál, citrusov, tukov, čokolády a alkoholu. Pozícia na chrbte a v predklone môže zhoršiť pálenie záhy. GERD je zvyčajne diagnostikovaná symptomaticky na základe výskytu pálenia záhy 2 alebo viackrát týždenne, hoci menej časté symptómy nevylučujú ochorenie. Aj keď frekvencia a závažnosť pyrózy značne napomáhajú k stanoveniu diagnózy, tieto faktory nedostatočne predpovedajú stupeň poškodenia pažeráka.

Ďalšie časté príznaky GERD sú kyslá regurgitácia a dysfágia. Regurgitácia bez námahy kyslej tekutiny, najmä po jedle a zhoršená predklonom alebo polohou v ľahu, je veľmi sugestívna pre GERD. Mnoho pacientov s dennou regurgitáciou má veľkú hiátovú herniu alebo nízky tlak LES, čo spôsobuje, že tento príznak je náročnejší na medikamentóznú liečbu než klasické pálenie záhy. Dysfágiu udáva viac ako 30% jedincov s GERD. Zvyčajne sa vyskytuje pri dlhotrvajúcej pyróze s pomaly progredujúcou dysfágiou na tuhú stravu. Strata hmotnosti nie je častá a pacienti majú dobrú chuť do jedla. Najbežnejšie príčiny dysfágie sú peptické striktúry alebo Schatzkiho prstenec, ale iné etiológie zahŕňajú závažnú ezofagitídu, peristaltickú dysfunkciu a rakovinu pažeráka.

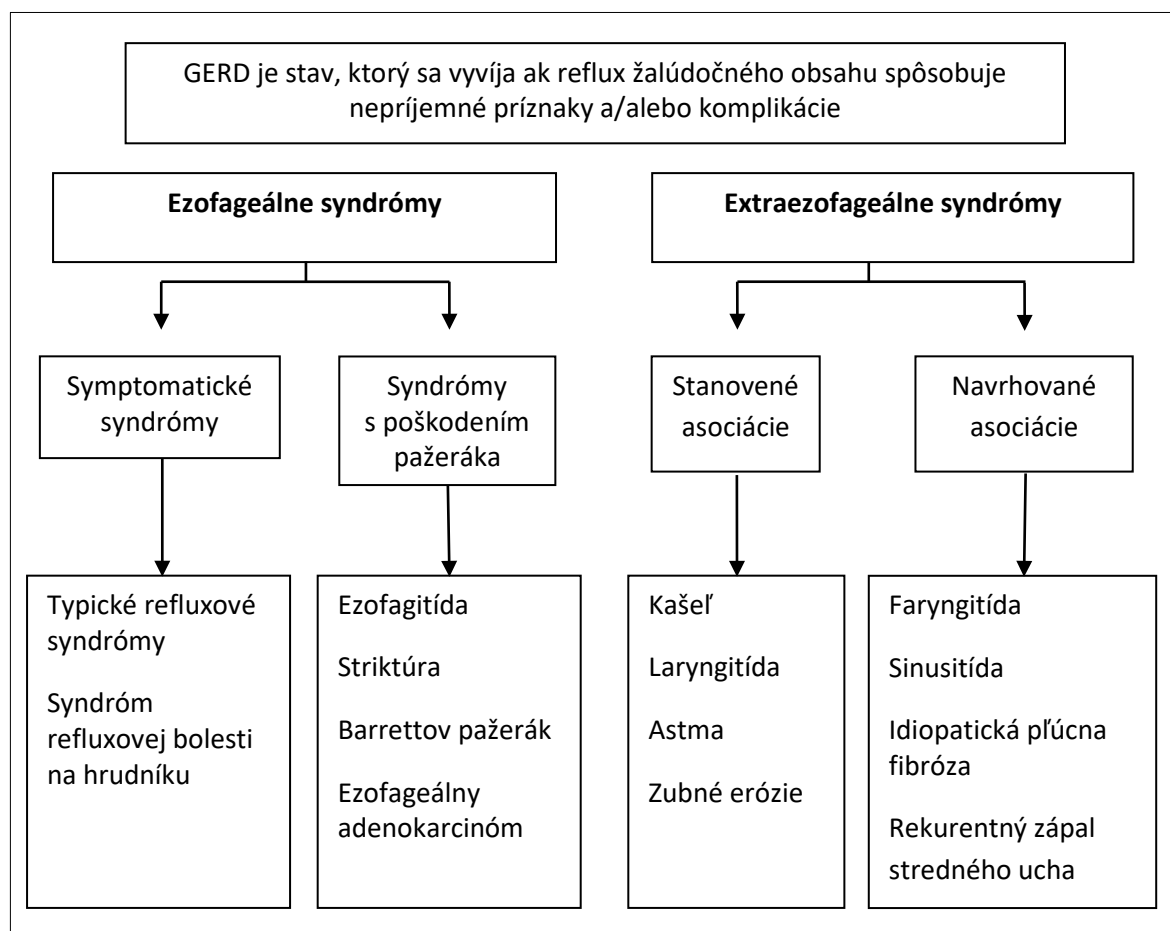
Menej časté príznaky spojené s GERD zahŕňajú

„water brash“, odynofágiu, štikútanie, nevoľnosť a vracanie. „Water brash“ je náhle objavenie sa mierne kyslej alebo slanej tekutiny v ústach. Nie je to regurgitovaná kvapalina, ale skôr sekrécia zo slinných žliaz ako odpoveď na kyslý reflux. Odynofágia (bolestivý pocit pri prehltaní) sa môže pozorovať s ťažkou vredovou chorobou pažeráka. Jej prítomnosť by však mala upozorniť na alternatívnej príčiny ezofagitídy, najmä infekčnú príčinu alebo poškodenie pri zaklinených tabletkách v pažeráku.

Niektorí pacienti s GERD sú asymptomatickí. Môže ísť hlavne o starších jedincov, možno kvôli zníženiu kyslosti refluxného materiálu v niektorých prípadoch alebo pre znížené vnímanie bolesti u iných.

Mnoho starších dospelých pacientov sa prezentuje najprv s komplikáciami GERD z dôvodu dlhotrvajúcej choroby s minimálnymi príznakmi. Napríklad až jedna tretina pacientov s BE sú necitliví na kyselinu v čase prezentácie ochorenia.

Mimopažerákové manifestácie GERD môžu zahŕňať chronický kašeľ, zachrípnutie, laryngitídu, astmu, bronchitídu, pneumóniu a zubné erózie, pričom tieto symptómy sú ľahšie pripísateľné GERD, ak sú sprevádzané klasickými znakmi a symptómami refluxovej choroby. Ďalšie navrhované asociácie, ktoré nie sú jasne stanovené, zahŕňajú faryngitídu, sinusitídu, zápal stredného ucha a idiopatickú pľúcnu fibrózu (obr. 1.1). Vágovo sprostredkovaný bronchospazmus môže byť iniciovaný len samotnou acidifikáciou distálneho pažeráka, takže penetrácia refluxátu do trachey nie je nevyhnutná pre vznik astmy u pacientov s GERD.



**Obr. 1.1** Montreálska klasifikácia refluxovej choroby pažeráka

## 1.4. Diagnostické princípy

Diagnostika typickej GERD začína detailnou anamnézou, ktorá by mala identifikovať charakteristické príznaky a určiť ich intenzitu, trvanie a frekvenciu, ako aj odhaliť spúšťacie a úľavové faktory a zhodnotiť doterajší priebeh ochorenia a jeho vplyv na kvalitu života pacienta. Skupina príznakov súvisiacich s diagnostikou GERD je uvedená v tab. 1. Keď je GERD spojená s typickými znakmi a príznakmi, ako sú pálenie záhy alebo kyslá regurgitácia, ktoré reagujú na antisekrečnú liečbu, nie sú nutné žiadne ďalšie diagnostické vyšetrenia. Pozitívny **terapeutický test s PPI** (inhibitor protónovej pumpy) – ústup alebo zníženie frekvencie refluxových ťažkostí aspoň o 75 % pri 2-týždňovom podávaní omeprazolu v dávke 2x20mg – prispieva k potvrdeniu diagnózy.

**Tab. 1.1** Skupina príznakov súvisiacich s diagnostikou GERD

Typické príznaky GERD: <ul style="list-style-type: none"><li>- pyróza</li><li>- regurgitácia kyslého obsahu</li></ul>
Atypické príznaky GERD <ul style="list-style-type: none"><li>Eofageálne<ul style="list-style-type: none"><li>- bolesť na hrudníku nekardiálneho pôvodu</li><li>- neobštrukčná dysfágia</li><li>- globus hystericus</li></ul></li><li>Pulmonálne<ul style="list-style-type: none"><li>- astmatické ekvivalenty</li><li>- syndróm dráždivého kašľa</li><li>- bronchitída, bronchiektázie, rekurujúca pneumónia</li></ul></li><li>Orálne<ul style="list-style-type: none"><li>- defekty zubnej skloviny</li><li>- halitóza</li><li>- zvýšená salivácia (waterbrash)</li></ul></li><li>Otorinolaringeálne<ul style="list-style-type: none"><li>- zachrípnutosť</li><li>- zadná chronická laryngitída, granulómy hlasiviek</li><li>- chronická sinusitída, otalgia</li></ul></li></ul>
Alarmujúce príznaky a faktory <ul style="list-style-type: none"><li>- dysfágia, odynofágia</li><li>- hmotnostný úbytok</li><li>- sideropenická anémia</li><li>- znaky krvácania do GIT-u (hemateméza, meléna)</li><li>- nauzea a/alebo vomitus, pocit skorej sýtosti</li><li>- rodinná anamnéza karcinómu</li></ul>

*Endoskopické vyšetrenie* (EGD – ezofagogastroduodenoskopia) je potrebné u pacientov s chronickým refluxom vo veku nad 45 rokov, u pacientov nereagujúcich na adekvátnu antisekrečnú liečbu, ďalej ak

v priebehu už diagnostikovanej GERD prišlo k výraznej zmene symptómov a u pacientov s alarmujúcimi klinickými prejavmi: hemateméza, meléna, výrazný úbytok hmotnosti, sideropenická mikrocytová anémia, pozitívny test stolice na okultné krvácanie, dysfágia a odynofágia. Normálny endoskopický nález diagnózu GERD nevylučuje. Avšak len 20 až 60 % pacientov s abnormálnym refluxom pažeráka stanoveným pomocou pH-metrického testovania má pri endoskopii zistenú ezofagitídu. Citlivosť endoskopie pre GERD je nízka, ale má vysokú špecifickosť od 90 do 95 %. Endoskopia umožňuje detekciu erozívnej ezofagitídy a komplikácií (peptická striktúra, BE). Slizničná biopsia môže pomôcť vylúčiť iné stavy, ktoré môžu GERD napodobňovať, ako je napr. eozinofilná ezofagitída. V súčasnosti sa stále najčastejšie používa endoskopická *LA klasifikácia refluxovej ezofagitídy*, ktorá bola prvý raz prezentovaná na svetovom gastroenterologickom kongrese v Los Angeles v roku 1994. Má 4-škálovú stupnicu (A, B, C, D), pričom stupeň D je najťažší (tab. 1.2).

**Tab. 1.2** Endoskopická LA – klasifikácia refluxovej ezofagitídy (Los Angeles, 1994)

Stupeň <b>A</b>	Jedna alebo viac erózií sliznice, obmedzených na slizničnú riasu (krkvu), pričom ani jedna lézia nepresahuje 5 mm
Stupeň <b>B</b>	Jedna alebo viac erózií sliznice > 5 mm, ale nepresahujúce vrcholy 2 rias
Stupeň <b>C</b>	Erózia presahuje dve alebo viac slizničných rias, ale nie celý obvod pažeráka
Stupeň <b>D</b>	Jedna alebo viac erózií zasahuje celý obvod pažeráka

Testovanie refluxu pažeráka sa môže uskutočňovať buď klasickou transnazálnou *24-hodinovou pH-metriou* alebo novším 24-hodinovým kombinovaným meraním impedancie a pH v pažeráku pomocou zavedeného transnazálneho katétra. Testovanie pacienta, ktorý nedostáva antisekrečnú liečbu, môže dokumentovať abnormálnu pažerákovú kyslú expozíciu a môže zároveň objasniť vzťah medzi príznakmi a refluxovými udalosťami. Testovanie pacienta, ktorý je na antisekrečnej terapii, je najlepšie realizovať kombinovaným meraním pH a impedancie, ktorým môže byť stanovený vzťah, ak existuje, medzi príznakmi a refluxovými udalosťami, čo umožňuje vylúčiť GERD ako príčinu pretrvávajúcich príznakov.

Pažeráková *manometria*, *ezofagografia* a *scintigrafia* pažeráka sa indikujú ako doplnkové vyšetrenia v rámci zvažovania chirurgického riešenia, resp. pri nejednoznačnej diagnóze. *Báryová ezofagografia* je lacné, ľahko dostupné a neinvazívne vyšetrenie. Najužitočnejšie je pri preukazovaní anatomického zúženia pažeráka a hodnotení prítomnosti a redukovateľnosti hiátovej hernie. Schatzkiho prstence, blany alebo minimálne zúžené peptické striktúry môžu byť zistiteľné len ezofagograficky, pretože pri EGD vyšetrení nemusí byť dostatočne nafúknutý pažerák. Báriová ezofagografia umožňuje takisto dobré zhodnotenie peristaltiky a je užitočná predoperačne pri identifikácii chabej peristaltickej aktivity pažeráka.

Ezofageálna *manometria* je užitočná na vylúčenie achalázie u pacientov s podobnými ťažkosťami. Klasický *Bernsteinov perfúzný test* s expozíciou pažerákovej sliznice HCl sa v klinickej praxi používa len ojedinele.

## 1.5. Liečba

Medikamentózna terapia GERD vychádza z pochopenia patofyziológie ochorenia a stanovených cieľov liečby, ktoré sa líšia v závislosti od prezentácie symptómov a orgánového postihnutia. Ideálna farmakologická liečba by mohla zvýšiť tlak dolného pažerákového zvierača a/alebo redukovať počet prechodných relaxácií dolného pažerákového zvierača, akcelerovať samočistiacu schopnosť pažeráka a vyprázdňovanie žalúdka, zvyšovať rezistenciu pažerákovej sliznice a neutralizovať žalúdočnú aciditu. Aj keď použitím mnohých v súčasnosti dostupných preparátov je možné dosiahnuť určité čiastkové výsledky, predsa len nám stále chýba liečivo, ktoré by spĺňalo všetky uvedené kritériá. Cieľom liečby z klinického pohľadu je potlačenie symptómov GERD, zahojenie prípadných slizničných lézií pažeráka a prevencia recidívy subjektívnych ťažkostí a komplikácií GERD. Dôležitou súčasťou zahájenia terapie GERD je vysvetlenie symptomatológie a povahy ochorenia pacientovi zo strany lekára, hlavne čo sa týka obáv ohľadne rakovinového a kardiálneho ochorenia. Rovnako dôležité je zdôrazniť pacientovi, že sa jedná o chronické ochorenie vyžadujúce si trvalú kontrolu a liečbu.

### 1.5.1. Všeobecné opatrenia

I keď samotná úprava životosprávy a diéty zvyčajne nie je dostačujúca na zvládnutie GERD, má sa iniciovať u každého pacienta v úvode liečby a pokračovať v celom jej priebehu (tab. 1.3).

**Tab. 1.3** Úprava životného štýlu pri GERD

<ul style="list-style-type: none"><li>▪ <b>Vyvýšenie polohy hlavy počas spánku aspoň o 10-15 cm</b></li><li>▪ <b>Pokus o spánok na ľavom boku</b></li><li>▪ <b>Diétne opatrenia:</b><ul style="list-style-type: none"><li>- redukcia hmotnosti</li><li>- odstup cca 3 hod. od posledného jedla pred uľahnutím na odpočinok</li><li>- jedenie častejšie a menších porcií jedla</li><li>- znížiť prísun tukov, zvýšiť prísun bielkovín</li><li>- vyhnúť sa špecifickým potravinám a nápojom: citrusy, paradajkové produkty, káva, čaj, kola, alkohol, čerstvé pečivo, cibuľa, cesnak, čokoláda, mentol</li></ul></li><li>▪ <b>Obmedziť alebo prestať s fajčením</b></li><li>▪ <b>Vyhnuť sa liekom potenciučím GERD:</b> anticholinergiká, beta blokátory, blokátory Ca kanála, nitráty, benzodiazepíny, opiáty, teofylíny</li></ul>
---

### 1.5.2. Medikamentózna terapia

**Inhibitory protónovej pumpy (PPI).** PPI sú v súčasnej farmakologickej liečbe GERD jednoznačne najúčinnější skupina preparátov. Inhibíciou  $H^+/K^+$ -ATP-ázy, teda finálnej spoločnej cesty sekrécie žalúdočnej kyseliny, tieto preparáty potláčajú dennú, nočnú, ako aj jedlom stimulovanú sekréciu HCl v signifikantne vyššej miere než  $H_2RA$ . V klinickej praxi sa vo svete bežne používa celkovo 5 typov PPI. Medzi PPI tzv. staršej generácie patrí omeprazol (najstarší PPI, s podávaním ktorého je aj najviac skúseností), lansoprazol a pantoprazol. Medzi PPI tzv. novej generácie zaradujeme rabeprazol a esomeprazol (s-izomér omeprazolu). V zahraničí je najnovšie klinicky používaným preparátom tenatoprazol, ktorý má na rozdiel od predchádzajúcich PPI inú molekulárnu štruktúru.

V kontrolovaných klinických štúdiách sa potvrdila úľava symptómov GERD a hojenie ezofagitídy vo viac ako 80 % už po 4-týždňovom trvaní liečby. Účinnosť PPI je v porovnaní s inými antisekrečnými liekmi ( $H_2RA$ , antacidá) významne vyššia, preto sa odporúčajú ako terapia prvej voľby u pacientov

s ERD a uprednostňujú sa i u pacientov s NERD (tzv. „step down“ prístup). Majú sa podávať cca 30 – 45 minút pred jedlom, aby sa dosiahol ich maximálny účinok.

Účinnosť jednotlivých PPI je pri odporúčanom dávkovaní (tab. 1.4) približne rovnaká. Avšak kvôli novej interpersonálnej variabilite je vhodné pri nedostatočnom efekte jedného typu PPI skúsiť iný typ PPI. Niektoré štúdie poukázali na lepšiu účinnosť esomeprazolu (hojenie ezofagitídy a úľava symptómov) v porovnaní s omeprazolom a lanzoprazolom u pacientov s erozívnu GERD.

PPI majú veľmi dobrý krátkodobý bezpečnostný profil. Najčastejšími nežiaducimi účinkami sú bolesť hlavy, nauzea a hnačka, ktorých výskyt je porovnateľný s výskytom u pacientov liečených placebom. Ani pri dlhodobom podávaní PPI neboli zaznamenané závažné nežiaduce účinky, preto sa v súčasnosti nevyžaduje pravidelné endoskopické alebo laboratórne monitorovanie pacientov, ktorí dlhodobo užívajú PPI. Dlhodobé užívanie PPI môže byť spojené s nedostatkom vitamínu B12, hypomagneziou, so zvýšeným rizikom infekcie *Clostridium difficile*, pneumóniou získanou v komunite a fraktúrou bedrových kostí. Redukcia dávkovania nie je potrebná u pacientov s poškodenou funkciou obličiek ani pečene. Hladiny sérového gastrínu na lačno sa zvyšujú so všetkými PPI, ale zvýšenia vo všeobecnosti nepresahujú normálny rozsah a vráti sa k základným hodnotám v priebehu 1 až 4 týždňov po vysadení lieku. Omeprazol znižuje klírens diazepam, warfarínu a klopidoogrelu v dôsledku súťaže o izoenzym P2C19 cytochrómu P450.

**Antagonisti  $H_2$  receptorov ( $H_2RA$ ).** Ide o liečivá, ktoré sú v porovnaní s PPI v liečbe GERD menej účinné. Indikujú sa pri liečbe ľahších foriem a v udržiavacej liečbe GERD (tab. 1.4). Relatívnou nevýhodou je potreba podávania 2x denne, vznik tolerancie a interakcia s príjmom potravy.  $H_2RA$  sú relatívne slabé inhibítory jedlom stimulovanej tvorby HCl, ktorú potláčajú najviac o 60-70% v dĺžke iba asi 8 - 10 hodín. Ich antisekretčné pôsobenie je najvýraznejšie v noci, pričom účinok trvá najdlhšie vtedy, ak sa užijú večer, alebo tesne pred spaním. Nežiaduce účinky  $H_2RA$  pri krátkodobom i dlhodobom podávaní sú zriedkavé.

**Antacidá.** Antacidá s lokálnym účinkom, medzi ktoré patria rozličné zlúčeniny alumínia a magnézia a ich zmesi, sa používajú ako doplnok liečby antisekretčnými liečivami na rýchle zvládnutie príznaku pyrózy. Tieto voľno predajné lieky sú často a vo veľkej miere užívané predovšetkým pacientmi, ktorí trpia z času na čas pyrózou, ale zatiaľ nevyhľadali lekársku konzultáciu. Antacidá sú účinnejšie než placebo v úľave symptómov GERD, ale nie sú viac účinné než placebo v liečbe refluxovej ezofagitídy, a to aj pri vysokom dávkovaní. Sú skôr vhodné u jedincov s menej častými, nepravidelnými príznakmi GERD. Vo všeobecnosti poskytujú rýchlu, avšak len krátkodobú úľavu ťažkostí. Antacidá by sa mali užívať prvú hodinu po jedle a mimo ostatných liečiv. Pri dlhodobom a pravidelnom užívaní antacid obsahujúcich hliník a horčík u pacientov s renálnou insuficienciou je treba myslieť na možnosť vzniku hliníkovej encefalopatie a hypermagneziémie. Medzi nežiaduce účinky spojené s užívaním antacid patrí aj vznik zápchy (preparáty obsahujúce hliník) a hnačky (preparáty obsahujúce horčík). Z tohto dôvodu sú preto vhodnejšie kombinované prípravky (napr. Maalox alebo Anacid). Antacidá sa môžu používať aj počas gravidity.

**Prokinetiká.** Vplyv porušenej motility pažeráka alebo žalúdka na vznik symptómov GERD je rozporupný. Prokinetiká, dostupné v súčasnosti, nemajú v terapii GERD významné postavenie. Ich podávanie sa odporúča iba v prípade dokumentovanej poruchy motility, a to ako podporná liečba pri podávaní PPI. Itoprid je v súčasnej klinickej praxi jediným prokinetikom, ktoré sa používa u pacientov s GERD. Na základe aktuálnych poznatkov ho považujeme za bezpečný liek, ktorý má len minimum

nežiadúcich účinkov (hnačka, zápcha, bolesti hlavy, zvýšená salivácia). Nie je metabolizovaný prostredníctvom cytochrómu P450, ale flavinmonooxygenázou. Itoprid nepredlžuje QT interval. Obvykle sa podáva v dávke 50 mg trikrát denne, 30 min. pred jedlom. V minulosti často používané prokinetiká - metoclopramid a domperidon - sa v súčasnosti, pre ich možné nežiaduce účinky, v liečbe GERD už nepoužívajú.

**Sukralfát.** Ide o preparát s výrazným lokálnym mukoprotektívnym účinkom, ktorý sa prednostne viaže na miesta s poškodenou sliznicou. Mechanizmus účinku je komplexný: sukralfát blokuje predovšetkým difúziu žalúdočnej kyseliny a pepsínu cez slizničnú bariéru, viaže pepsín a žľčové kyseliny, stimuluje tvorbu hlienu a endogénnych prostaglandínov. Vzhľadom k nepatrnej resorpcii sukralfátu bolo v súvislosti s jeho podávaním opísaných len minimum nežiadúcich účinkov. Asi u 2% pacientov môže vzniknúť zápcha. Sukralfát môže znižovať biologickú dostupnosť viacerých liečiv, preto je nevyhnutné podávať ho s odstupom minimálne 2 hod. Nakoľko pre účinok sukralfátu je nutné kyslé intragastrické prostredie, súčasné podávanie antisekrečných liečiv (PPI, H<sub>2</sub>RA), alebo antacid, nie je vhodné (v praxi k tejto chybe však často dochádza). V modernej liečbe GERD nenájdeme veľa miesta pre jeho využitie, výnimku však predstavujú tehotné ženy s príznakmi GERD, a to pre bezpečnosť sukralfátu pri jeho nízkej resorpcii z tráviaceho traktu.

**Liečba infekcie HP (*Helicobacter pylori*).** Eradikačná liečba dokázanej infekcie HP je indikovaná u tých pacientov, bez anamnézy peptického vredu žalúdka alebo dvanástnika, ktorí pre GERD majú užívať antisekrečné lieky (PPI) dlhodobo. Dôvodom sú možné komplikácie samotnej infekcie HP (progresia chronickej gastritídy, vznik metaplázie alebo dysplázie sliznice žalúdka, u < 1 % vznik karcinómu žalúdka). V prípade peptického vredu sa o indikácii eradikačnej liečby HP nepochybuje.

**Tab. 1.4** Antisekrečné lieky a ich dávkovanie pri liečbe GERD

	NERD, ERD A,B		ERD C,D	
	Úvodná liečba	Udržiavacia liečba	Úvodná liečba	Udržiavacia liečba
Omeprazol	20 mg 1x denne	10 mg 1x denne alebo p.p.	20-40 mg 1-2x denne	10-20 mg 1x denne
Lanzoprazol	30 mg 1x denne	15 mg 1x denne alebo p.p.	30 mg 1-2x denne	15-30 mg 1x denne
Pantoprazol	40 mg 1x denne	20 mg 1x denne alebo p.p.	40 mg 1-2x denne	20-40 mg 1x denne
Rabeprazol	20 mg 1x denne	20 mg 1x denne alebo p.p.	20 mg 1-2x denne	20-40 mg 1x denne
Esomeprazol	40 mg 1x denne	20 mg 1x denne alebo p.p.	40 mg 1x denne	20 mg 1x denne
Ranitidín	150 mg 2x denne	150 mg 1x denne	-	-
Famotidín	40 mg 2x denne	20 mg 1x denne	-	-

NERD – neerozívna refluxová choroba pažeráka, ERD – erozívna refluxová choroba pažeráka (refluxová ezofagitída st. A až D), p.p. – podľa potreby

### 1.5.3. Endoskopická liečba

Možnosti endoskopickej liečby GERD zahŕňajú endoluminálnu gastroplikáciu, rádiovfrekvenčnú a injekčnú terapiu. V súčasnosti sa realizujú najmä v rámci klinického výskumu, nakoľko dosiaľ neboli dostatočne doriešené otázky indikácie, dlhodobého efektu a komplikácii endoskopickej terapie. Posledné údaje však naznačujú, že v tejto dobe neexistujú žiadne definitívne indikácie pre endoskopickú terapiu GERD.

### 1.5.4. Chirurgická liečba

Chirurgická liečba je potrebná asi u 10 % pacientov s GERD. Indikáciami na chirurgické riešenie sú: ezofagitída neodpovedajúca na medikamentóznú terapiu, časté recidívy a komplikácie ezofagitídy (striktúra, krvácanie), symptómy z aspirácie kyslého refluxu (spastické bronchiálne stavy, bronchitída, recidivujúce bronchopneumónie atď.), dokázaná GERD kedy si pacient neželá zotrvať na dlhodobej antisekrecnej liečbe s PPI. Pred chirurgickým zákrokom sa odporúča realizovať manometriu dolného pažerákového zvierača.

Najčastejšou chirurgickou procedúrou je laparoskopická Nissen-Rossettiho fundoplikácia. Parciálna fundoplikácia (Toupetova alebo Dorova) sa obvykle realizuje v prípade koexistujúcej hypomotility pažeráka. U obéznych pacientov je takisto efektívnym antirefluxovým zákrokom Roux-en-Y gastrický bypas.

Laparoskopická antirefluxová operácia je rovnako účinná ako dlhodobá liečba s PPI pri liečbe refluxovej ezofagitídy a chronickej GERD u pacientov, ktorí iniciálne odpovedali na liečbu s PPI. Operáciu však môžu sprevádzať viaceré závažné komplikácie, ktoré môžu ovplyvniť kvalitu života, vrátane dysfágie, nemožnosť grgania, poškodenie n. vagus, syndrómu plynatosti a hnačky. Podľa odhadov asi 30 % pacientov, ktorí podstúpili antirefluxovú operáciu, do 5 rokov znova začne užívať PPI pre symptómy GERD.

### 1.5.5. Algoritmus terapeutického postupu

V súčasnosti sa uprednostňuje postup, pri ktorom sa začína s podávaním vysoko účinných antisekrecných liekov – PPI, v rámci terapeutického testu. Cieľom je rýchle dosiahnutie ústupu symptómov. Následne sa znižuje dávka PPI, prípadne sa prechádza na podávanie H<sub>2</sub>RA. Liečba je dlhodobá. Intermitentné podávanie antacid liečbu dopĺňa s cieľom rýchleho potlačenia pyrózy.

#### 1.5.5.1. NERD a ľahšie formy erozívnej GERD

Terapiu NERD a ľahkých foriem ERD (LA klasifikácia A a B) začíname podávaním PPI v bežnom alebo nižšom dávkovaní po dobu 4 – 6 týždňov (tab. 1.4). Podľa potreby v liečbe pokračujeme alebo prechádzame na podávanie H<sub>2</sub>RA po dobu ďalších 12 týždňov.

#### 1.5.5.2. ERD

Ak má pacient endoskopicky dokázanú ERD ťažkého stupňa (LA klasifikácia C a D) začíname terapiu PPI vo vyššom dávkovaní po dobu 8 – 12 týždňov (tab. 1.4).

Dlhodobá (udržiavacia) liečba GERD

Keďže recidíva symptómov GERD sa vyskytuje až u 80 % pacientov v priebehu 1 roka po ukončení antisekrecnej liečby, je u väčšiny pacientov potrebná dlhodobá liečba. Cieľom je pri čo najnižšom dávkovaní liekov pacientovi umožniť život bez symptómov ochorenia a zabrániť vzniku komplikácií.

U pacientov pôvodne liečených pre NERD alebo ľahkú formu ERD sa odporúča podávanie PPI 1x denne. Vhodná je aj liečba H<sub>2</sub>RA. Racionálne a nezriedka dostačujúce je podávanie najmenej možnej dávky, prípadne dávkovanie podľa potreby („on demand“). Podávanie prokinetík v tejto indikácii sa neodporúča. U pacientov pôvodne liečených pre ťažkú formu ERD sa odporúča podávanie PPI v dávkovaní, ako je uvedené v tab. 1.4. Nájdenie optimálnej farmakologickej liečby môže trvať určitý čas a vyžaduje si individuálny prístup k pacientovi, so zohľadnením účinnosti, bezpečnosti, tolerancie a cenovej efektivity jednotlivých liečebných postupov.

V rámci terapie komplikácii GERD bolo zistené, že liečba pomocou PPI vedie k zhojeniu pažerákových ulcerácií u 80-90% pacientov, pričom ich dlhodobé podávanie zabraňuje relapsu ulcerácií a tvorbe striktúr pažeráka. Avšak ani vysoké dávkovanie PPI nevedie ku kompletnej regresii metaplastického epitelu u pacientov s Barrettovým pažerákom, ktorý predstavuje najvážnejšiu komplikáciu GERD.

#### 1.5.5.3. Manažment „refraktérneho pacienta“

Zlyhanie vyššie uvedenej liečby GERD je zriedkavé. Môže nastať najmä v týchto prípadoch: diagnóza GERD nebola správna, ide o alkalický reflux, alebo zlyháva kontrola acidity žalúdočného obsahu. Kontrola acidity môže zlyhať, ak sa PPI podávajú spolu s antacidami (zmeny biologickej dostupnosti lieku), ak sa PPI nepodávajú pred jedlom, ak ide o tzv. hypersektora so zníženým účinkom PPI, alebo o genetický polymorfizmus izoenzýmov cytochrómu P450 (konkrétne CYP2C19), majúci za následok zvýšený metabolizmus PPI.

Ak u pacientov užívajúcich PPI v odporúčanom dávkovaní (tab. 3) pretrvávajú symptómy ochorenia, odporúča sa vykonať kombinované (intražastrické a intraezofageálne) *monitorovanie pH*. Ak sa zistí nedostatočná kontrola pH, možno skúsiť zmenu liečiva v rámci skupiny (PPI). V prípade zistenia poklesu pH v žalúdku na menej ako 4 po dobu viac ako 60 minút počas noci (angl. „*nocturnal acid breakthrough*“), odporúča sa pridať liečivo zo skupiny H<sub>2</sub>RA, a to v 1 bežnej dávke podanej pred spaním. V prípade zlyhania takto upravenej liečby sa zvažuje chirurgické riešenie. V prípade závažného *alkalického refluxu* sa tiež odporúča zvážiť chirurgickú liečbu.

Liečba pri mimopažerákových manifestáciách GERD

Ťažko liečiteľnú skupinu predstavujú pacienti s mimopažerákovými prejavmi GERD, nakoľko presnú príčinu ich symptómov je ťažké určiť. Dokonca aj pozitívne pH-metrické vyšetrenie s dôkazom patologickej doby expozície kyslému refluxu môže odrážať len obyčajnú asociáciu, avšak nie samotný kauzálny vzťah. Jediným spôsobom ako v tomto prípade dokázať príčinnú súvislosť je zistiť, či kontrola kyslého refluxu pomocou podávania PPI je spojená aj s úľavou atypických symptómov. To však často vyžaduje použitie PPI vo vyšších dávkach a hlavne v dlhšom časovom úseku (napr. omeprazol 2x20 mg v trvaní 2-3 mesiacov).

#### 1.5.5.4. Liečba GERD v gravidite

U gravidných žien so závažnými symptómami GERD, ktorým úpravy režimu a diéty (viď vyššie) nepriniesli dostatočnú úľavu, možno zvážiť medikamentóznou terapiu. Zásadnou požiadavkou je bezpečnosť liečby pre matku i plod. Terapiou prvej voľby sú antacidá. Ak nie sú dostatočne efektívne, možno ordinovať liečbu sukralfátom (dávkovanie 1g 4x denne). Podávanie H<sub>2</sub>RA (s výnimkou nizatidínu) možno zvážiť u pacientiek so závažnými symptómami alebo príznakmi svedčiacimi pre komplikáciu GERD. Podávanie prokinetík je počas tehotnosti kontraindikované (nežiaduce účinky,

toxicita). Údaje o bezpečnosti podávania PPI počas gravidity sú nateraz limitované, a preto sa zatiaľ liečba PPI neodporúča.

#### 1.5.5.5. Sledovanie pacientov s GERD

V prípade, že liečba pacientov s NERD alebo ERD ľahkého stupňa má dostatočný klinický efekt (úľava resp. vymiznutie symptómov), endoskopické sledovanie nie je potrebné. Vyhojenie ťažkej ezofagitídy je potrebné potvrdiť endoskopicky. Endoskopická kontrola je indikovaná aj v prípade podstatnej zmeny prítomných symptómov.

### 1.6. Prognóza

Pacienti s GERD majú vo všeobecnosti dobrú prognózu pri dodržiavaní konzervatívnych antirefluxových opatrení a terapii inhibítormi protónovej pumpy. Ak je potrebná operácia, výsledok je zvyčajne vynikajúci.

### 1.7. Komplikácie GERD

#### 1.7.1. Peptické striktúry

Striktúry pažeráka sú dobre známou komplikáciou GERD, najmä u starších pacientov s dlhodobými príznakmi refluxu. Predpokladá sa, že peptické striktúry sú dôsledkom ťažkého zápalu, čo vedie k fibróze, zjazveniu, skráteniu pažeráka a redukcii jeho lúmenu.

Typickým symptómom je dysfágia na tuhú potravu, pričom môžu, ale ja nemusia byť prítomné klasické príznaky refluxu akými sú pyróza a regurgitácia kyseliny. Striktúry môžu byť diagnostikované pomocou báriovej ezofagografie alebo endoskopickým vyšetrením. RTG kontrastné vyšetrenie má oproti EGD vyššiu citlivosť na detekciu jemných lézií.. Avšak, peptické striktúry je nutné odlíšiť od širokej škály iných príčin

zúženia pažeráka, vrátane neoplázie, poliekovej ezofagitídy, infekcie, žiarenia, chirurgickej anastomózy, niektorých systémových ochorení, žieravých látok a vonkajšej kompresie. Preto endoskopická biopsia a cytológia sú rozhodujúce pre odlíšenie benígnych od malígnych príčin pažerákovej stenózy.

Základným kameňom terapie naďalej ostáva endoskopická dilatácia, ktorá by mala byť realizovaná postupne s cieľom vytvorenia priesvitu, ktorý by bol postačujúci pre úľavu dysfágie (obvykle nad 13 mm). Po ukončení dilatačnej liečby pacienti pokračujú v chronickej antisekrečnej liečbe. PPI sú účinnejšie ako H<sub>2</sub>RA pri uvoľňovaní príznakov pálenia záhy a dysfágie, ktoré pociťujú pacienti so striktúrami, pričom znižujú frekvenciu opakovaných dilatácií a náklady na liečbu týchto pacientov. Vo viacerých štúdiách bol pozorovaný približne 33 % pokles výskytu opakujúcich sa striktúr. Časový úsek tohto poklesu je paralelný s markantným zvýšením užívania PPI od roku 1995. Iná randomizovaná štúdia presvedčivo dokázala, že u pacientov so symptomatickým Schatzkiho prstencom, udržiavacia liečba s PPI po dilatácii (bužináž) výrazne znížila frekvenciu relapsov. Striktúry, ktoré často relabujú alebo sú refraktérne na klasickú liečbu (opakované dilatácie a užívanie PPI) je nutné riešiť ďalšími postupmi (endoskopická incízia, lokálna aplikácia kortikosteroidov, implantácia samoexpandibilných kovových stentov na prechodnú dobu 8-12 týždňov).

#### 1.7.2. Barrettov pažerák

Barrettov ezofágus (BE) je definovaný ako endoskopicky pozorovateľná zmena pôvodného epitelu pažeráka na cylindrický epitel akejkoľvek dĺžky s histologickým dôkazom intestinálnej metaplázie v bioptických vzorkách odobratých z tubulárneho pažeráka.

BE je významnou prekancerózou adenokarcinómu ezofagu (EAC – esophageal adenocarcinoma), ktorý je výsledkom sekvencie GERD - refluxová ezofagitída – metaplázia – dysplázia – adenokarcinóm (sekvencia EMDA). Pod dyspláziou sa v tejto sekvencii rozumie neoplastická alterácia epitelu neprestupujúca lamina propria mucosae. Rozoznávame nízky stupeň dysplázie (LGD – low-grade dysplasia) a vysoký stupeň dysplázie (HGD – high-grade dysplasia). Dysplázia je zatiaľ najcitlivejším markerom malígneho zvratu (3). Je dobre známe, že incidencia EAC v posledných dekádach v tzv. rozvinutých západných krajinách dramaticky stúpla. Vysvetlenie tohto javu stále nie je známe. Isté však je, že BE je prekursor väčšiny prípadov EAC.

#### *1.7.2.1.Epidemiológia*

BE sa obvykle diagnostikuje počas endoskopického vyšetrenia u mužov kaukazskej etnicity s priemerným vekom 55 rokov. Skôr sa jedná o získané a nie vrodené ochorenie, aj keď sa predpokladá určitá genetická predispozícia pre vznik intestinálnej metaplázie v distálnom pažeráku. Pomer mužov k ženám je obvykle 2:1.

Väčšina pacientov udáva niekoľko rokov trvajúce typické príznaky GERD (pyróza, regurgitácia, dysfágia), avšak až 45 % pacientov s BE nemusí mať žiadne príznaky. Podľa rôznych štúdií výskyt BE v celkovej populácii varíruje od 0,9% do 4,5%, u pacientov s symptomatickou refluxovou chorobou pažeráka sa pri endoskopii BE zisťuje u 5 – 15 %.

V súčasnosti tvorí EAC až polovicu všetkých karcinómov pažeráka u mužov kaukazského etnika. Incidencia EAC u tejto skupiny mužov sa v súčasnosti odhaduje na 4-6/100 000, čo je nárast vyše 300% v porovnaní s predchádzajúcimi údajmi z roku 1970. Riziko vzniku EAC u pacientov s BE je 0,1 – 0,3 % nových prípadov za rok. Za rizikové faktory vzniku EAC sa pokladá zvyšujúca sa dĺžka BE (rozsah metaplázie), fajčenie, obezita, užívanie liekov znižujúcich tlak dolného pažerákového zvierača, BE po parciálnej gastrektómii, prítomnosť komplikácii ako vred alebo stenóza v teréne BE.

#### *1.7.2.2.Etiopatogenéza*

BE vzniká u pacientov s chronickým gastroezofágovým refluxom ako odpoveď na dráždenie sliznice distálneho pažeráka. Toto dlhodobé poškodzovanie sliznice, zrejme u geneticky predisponovaných jedincov, má spolu s ďalšími vonkajšími environmentálnymi faktormi za následok vznik špecializovanej intestinálnej metaplázie, ktorá je charakterizovaná prítomnosťou pohárikových buniek. Okrem kyslého refluxu tu dôležitú úlohu zohráva aj reflux duodenálneho obsahu, ktorý je u týchto pacientov omnoho častejší než u pacientov s GERD bez BE. Okrem kompozície refluxátu ďalším dôležitým faktorom pri vzniku BE je dlhšie trvanie refluxu. Pacienti s BE majú takmer vždy hiátovú herniu, ktorá je zvyčajne dlhšia oproti pacientom s GERD bez BE. Preto za rizikové faktory vzniku BE u pacientov s GERD sú považované: znížený tlak dolného pažerákového zvierača, väčšia závažnosť refluxových príznakov ako aj prítomnosť týchto príznakov v priebehu noci.

#### *1.7.2.3.Diagnostika*

Diagnostika BE je endoskopicko-patologická: endoskopista pri podozrení na prítomnosť metaplastického epitelu v distálnej časti tubulárneho pažeráka odoberie biopsie a patológ následne potvrdí prítomnosť špecializovanej intestinálnej metaplázie, ktorá je charakterizovaná prítomnosťou pohárikových buniek. Endoskopické rozpoznanie metaplastického cylindrického epitelu v distálnom pažeráku je niekedy komplikované schopnosťou jasne identifikovať squamo-cylindrickú junkciu (SCJ) a gastro-ezofágovú junkciu (GEJ). SCJ je obvykle dobre rozpoznateľná prechodom jednovrstvového cylindrického epitelu do mnohovrstvového dlaždicového epitelu, hovoríme vtedy aj o Z-línii. GEJ je

však len imaginárna hranica medzi distálnym koncom pažeráka a začiatkom žalúdka. Väčšinou sa za túto hranicu považuje horný okraj žalúdočných rias. Problémy s rozpoznávaním BE však môžu pre endoskopistu vzniknúť pri prítomnosti axiálnej hiátovej hernie, ezofagitídy (makroskopicky môže ezofagitída prekryť až 10% nálezov BE), pri otvorenej kardii a iných situáciách, ktoré môžu pozmeniť anatomické pomery. Väčšina endoskopických spoločností odporúča vykonávať biopsie zo 4 kvadrantov, počínajúc od GEJ, a to každé 2 cm v prípade podozrenia na BE s dlhým segmentom a každý 1 cm v prípade diagnostiky BE s krátkym segmentom. Nakoľko sprievodný zápal sliznice môže spôsobovať cytologické zmeny imitujúce dyspláziu, biopsie by sa mali odoberať vždy až po adekvátnom preliečení refluxovej ezofagitídy. Pri súčasnom náleze slizničných abnormalít, ako sú noduly, erózie, vredy, striktúry, musí endoskopista vykonať odber ďalších vzoriek z týchto miest.

V závislosti od vzdialenosti SCJ a GEJ môžeme BE rozdeliť do troch kategórií: ak je vzdialenosť  $\geq 3$  cm hovoríme vtedy o *Barrettovom pažeráku s dlhým segmentom*, ak je vzdialenosť  $\leq 3$  cm jedná sa o *Barrettov pažerák s krátkym segmentom*. V prípade ak SCJ a GEJ sú na rovnakej úrovni a pri odbere biopsií vzoriek z oblasti tejto junkcie patológ zistí prítomnosť špecializovanej intestinálnej metaplázie, v takom prípade nález popisujeme ako *intestinálnu metapláziu v oblasti GEJ*. Histologicky môže byť intestinálna metaplázia v oblasti žalúdovej kardie (vzniká obvykle v dôsledku chronickej *H. pylori* gastritídy) na nerozpoznanie od intestinálnej metaplázie v distálnom pažeráku. Preto ak sa GEJ nedá dobre identifikovať je ťažké určiť či histologicky zistená intestinálna metaplázia v oblasti GEJ pokrýva pažerák (BE s krátkym segmentom) alebo proximálny žalúdok (intestinálna metaplázia žalúdovej kardie). Riziko malignity je pritom podstatne vyššie pri intestinálnej metaplázii v pažeráku než z oblasti žalúdka. Väčšina endoskopických spoločností preto v súčasnosti odporúča rutinné sledovanie pacientov s BE, ale nie pacientov s intestinálnou metapláziou v žalúdku. Pacienti s BE s dlhým segmentom sa od pacientov s BE s krátkym segmentom odlišujú: častejším výskytom dysplázie (15-24% vs. 6-8%) a EAC, závažnejšími a dlhšie trvajúcimi príznakmi GERD, horšími manometrickými a pH-metrickými nálezmi.

Za účelom endoskopického zhodnotenia prítomnosti a rozsahu intestinálnej metaplázie pri BE boli v roku 2004 predstavené tzv. **Pražské C & M kritéria**. Tieto kritéria sú založené na posúdení cirkulárneho rozsahu (C hodnota v cm) a maximálneho rozsahu (M hodnota v cm) intestinálnej metaplázie nad GEJ.

#### 1.7.2.4. *Skríning BE*

Skríning ostáva stále kontroverzný a to predovšetkým pre nedostatok dôkazov ohľadom jeho významu na zníženie mortality pacientov s EAC. Skríning pacientov s BE v bežnej populácii v súčasnosti nie je odporúčaný. Stále sa hľadajú spoľahlivé kritéria na základe ktorých by v budúcnosti bolo možné určiť populáciu s vysokým rizikom BE. Podľa posledných odporúčaní najvhodnejšou skupinou pacientov pre vyhľadávanie BE sú muži kaukazskej etnicity vo veku nad 50 rokov s dlhotrvajúcimi príznakmi GERD.

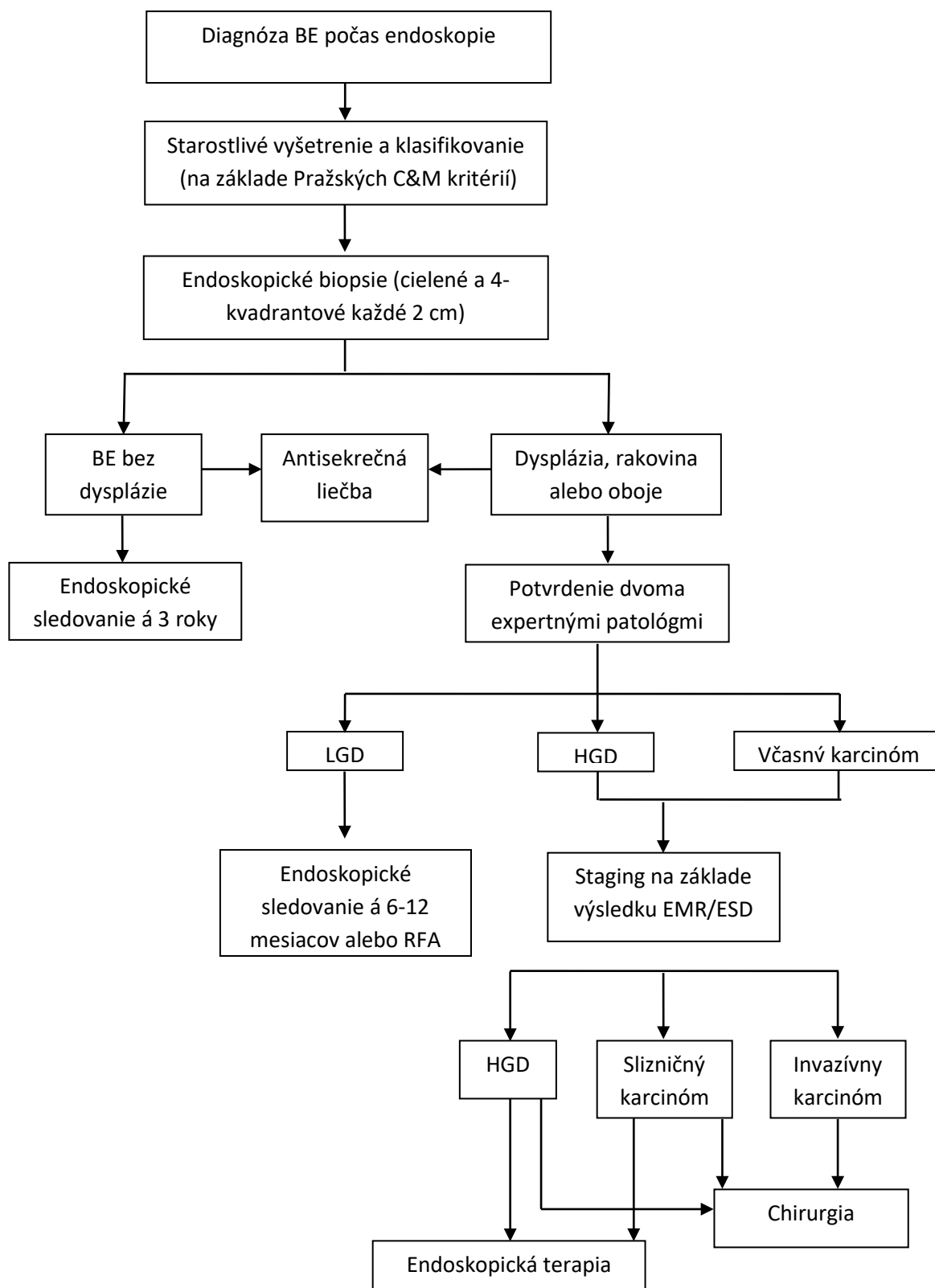
#### 1.7.2.5. *Sledovanie pacientov s BE*

V súčasnosti sa odporúča pacientov s dokázaným BE pravidelne endoskopicky sledovať s cieľom včas detegovať HGD a EAC a zlepšiť tak ich prežívanie (obr. 1.2). Najdôležitejším odôvodnením pre včasnú detekciu EAC je veľmi nízke päťročné prežívanie, ktoré aj za použitia najnovších liečebných postupov predstavuje len okolo 13 %. Na druhej strane, predtým ako pacienta s BE zaradíme do endoskopického sledovania, je potrebné zvážiť celkový prínos, ale aj riziká vyplývajúce

z opakovaného endoskopického výkonu. Faktormi na zváženie sú: vek pacienta, pravdepodobnosť jeho prežitia v nasledujúcich 5 rokoch a ochota pacienta spolupracovať (t.j. podrobiť sa opakovaným endoskopickým vyšetreniam v stanovených intervaloch spolu s adekvátnym užívaním antisekrecnej terapie). Pacienti zaradení do endoskopického sledovania by mali užívať antisekrecnú liečbu v dávke, ktorá zabezpečuje kontrolu symptómov GERD a súčasne zabraňuje eventuálnemu relapsu ezofagitídy. Odporúčaný je odber biopsií kvadrantovo každé 2 cm, ideálne samostatne z každej úrovne, čo v prípade zistenia dysplázie umožní cielený odber biopsií pri následnej endoskopii.

Intervaly kontrolných endoskopických vyšetrení sa určujú na základe stupňa dysplázie. Akýkoľvek zistený stupeň dysplázie by mal byť potvrdený druhým renomovaným patológom. Ak sa dvoma endoskopickými vyšetreniami v priebehu 1 roka nezistí dysplázia, interval nasledujúcich kontrolných endoskopií môže byť 3 roky.

V prípade zistenia nízkeho stupňa dysplázie (LGD), nasledujúca endoskopia by mala byť vykonaná do 6 mesiacov s cieľom vylúčiť vysoký stupeň dysplázie (HGD). Ak sa znova potvrdí LGD, kontrolné endoskopie by mali nasledovať v jednoročných intervaloch až do vymiznutia dysplázie pri dvoch vyšetreniach rok po sebe. Druhou možnosťou, u pacientov s BE a potvrdenou LGD, je vykonať rádiovlnovú abláciu, ktorá významne znižuje riziko progresie do dysplázie vysokého stupňa alebo EAC v priebehu nasledujúcich 3 rokov.



**Obr. 1.2** Navrhovaný algoritmus liečby pre pacientov s Barrettovým pažerákom. BE – Barrettov pažerák, LGD – low-grade dysplasia, HGD – high-grade dysplasia, RFA – rádiofrekvenčná ablácia, EMR – endoskopická slizničná resekcia, ESD – endoskopická submukózna disekcia,

Nález HGD si vyžaduje zhodnotenie druhým renomovaným patológom a kontrolné endoskopické vyšetrenie v priebehu nasledujúcich 3 mesiacov. Ak sa HGD nachádza v teréne slizničnej nerovnosti mala by nasledovať EMR (endoskopická mukozálna resekcia) alebo ESD (endoskopická submukózna disekcia) s dôkladným histologickým vyšetrením. Aj keď vývoj HGD môže značne variovať, v literatúre sa udáva približne viac ako 30% riziko vzniku EAC v nasledujúcich 5 rokoch. Za účelom zhodnotenia pokročilosti lokálnych neoplastických zmien sa na mnohých pracoviskách v prípade zistenia HGD využíva EUS (endoskopická ultrasonografia), CT vyšetrenie, niekde aj PET (pozitrónová emisná topografia). Väčšina expertov považuje nález HGD za akúsi hranicu kedy je potrebné u pacienta po dôkladnom zvážení všetkých možností pristúpiť buď k terapeutickému zásahu (ezofagektómia, EMR a/alebo endoskopické ablačné metódy) alebo k tzv. intenzívnemu endoskopickému sledovaniu.

Pacienti, u ktorých pri kontrolnom vyšetrení dôjde k vymiznutiu dysplázie, by mali byť následne endoskopicky vyšetrení v intervale, ktorý zodpovedá predchádzajúcemu najvyššiemu stupňu dysplázie.

#### *1.7.2.6. Liečba a manažment BE*

Liečba refluxu u pacientov s BE je založená na rovnakých princípoch ako liečba pacientov s GERD bez BE. Hlavným cieľom je kontrola príznakov GERD a zachovanie zhojenej sliznice pažeráka. U pacientov s dlhým segmentom BE sa odporúča už v iniciálnej liečbe použitie PPI, na rozdiel od tzv. „step-up“ liečby na základe symptómovej odpovede. Antisekrečná liečba s PPI v konvenčných dávkach u väčšiny pacientov s BE redukuje, avšak úplne neeliminuje kyslú žalúdočnú sekréciu. Zníženie žalúdočnej sekrécie obvykle vedie k potlačeniu príznakov GERD. Táto symptómová úľava však dostatočne neodráža dosiahnutý stupeň potlačenia tvorby žalúdočnej kyseliny. V skutočnosti približne u 25 % pacientov s BE pretrváva abnormálna expozícia kyseliny, a to napriek dvojnásobnej dennej dávke PPI. Dôležitosť úplnej kontroly expozície pažeráka žalúdočnou kyselinou u pacientov s BE zostáva neznáma, hoci údaje naznačujú, že účinná liečba môže chrániť pred rozvojom rakoviny.

Fundoplikácia je alternatívou pre pacientov vhodných na chirurgický výkon. Ide o pacientov bez väčšej komorbidity, ktorí dobre reagujú na antisekrečnú liečbu s PPI. Dlhodobé výsledky však nie sú optimálne, po 5 rokoch od fundoplikácie bolo zlyhanie liečby pozorované u 20% operovaných. Na základe väčšiny literárnych údajov chirurgická liečba nie je viac účinná než farmakoterapia v prevencii vzniku EAC u pacientov s BE.

Pri náleze HGD je najprv potrebné potvrdzujúce vyšetrenie druhým expertným patológom, po ktorom sa odporúča pristúpiť k terapeutickému zásahu (ezofagektómia, EMR/ESD a/alebo endoskopická ablácia BE) alebo k intenzívnemu endoskopickému sledovaniu. Manažment pacientov s HGD závisí od lokálnych možností a skúseností (ako chirurgických, tak aj endoskopických), od pacientovho veku, sprievodnej komorbidity, ako aj od jeho preferencií. Ezofagektómia dnes už nie je jediným nevyhnutným terapeutickým riešením.

Pri náleze HGD by mali byť biopsie odoberané kvadrantovo každý 1 cm, nakoľko väčší (2 cm) interval môže viesť až k o 50% častejšiemu prehliadnutiu karcinómu. Akákoľvek nerovnosť sliznice si pri náleze HGD vyžaduje vykonať EMR s cieľom získať čo najviac výpovednú vzorku za účelom presnej

diagnostiky. Endoskopicky nález nodulárnych zmien je asociovaný s omnoho častejším zistením malignity a jej šírením do regionálnych lymfatických uzlín.

*Endoskopické ablačné metódy* (rádiofrekvenčná ablácia, kryoablácia, fotodynamická liečba, argón plazma koagulácia,) využívajú fotochemickú, termálnu a rádiofrekvenčnú energiu k ablácii abnormálneho metaplastického epitelu BE. K endoskopickej ablácii sa vždy pridáva antisekrečná liečba v štandardnom, respektíve podľa väčšiny štúdií, vo zvýšenom dávkovaní 2x denne, s cieľom zhojenia ošetrenej sliznice pôvodným dlaždicovým epitelom. Účinnosť jednotlivých prístupov je sporná. Hlavným problémom je, že týmito metódami často nedochádza k úplnému odstráneniu všetkých dysplastických buniek. Pri neúplnej ablácii môže dlaždicový epitel pokrývať neodstránené metaplastické bunky, čo bráni endoskopujúcemu lekárovi správne zhodnoteniu nálezu. V reziduálnych depozitoch metaplázie tak neskôr môže vzniknúť EAC.

*EMR a ESD* umožňujú odstránenie väčšej slizničnej plochy až na úroveň submukózy. Na rozdiel od endoskopických ablačných metód ich výhodou je aj možnosť dôkladného histologického zhodnotenia odstránenej sliznice, predovšetkým posúdenie rozsahu a charakteru dysplastických zmien, čo umožňuje posúdiť adekvátnosť resekcie. Ide teda o metódy jednak diagnostické (odhalenie invázie EAC do submukózy, čo pri bežnej biopsii nie je možné, umožňuje následne indikovať ezofagektómiu alebo inú liečebnú modalitu) ako aj terapeutické (ak sa nezistí invázia do submukózy).

*Intenzívne endoskopické sledovanie* je odporúčané u pacientov s BE a HGD, ktorí nie sú vhodní alebo nechcú podstúpiť intervenčnú liečbu (ezofagektómia alebo endoskopická liečba). Pod intenzívnym endoskopickým sledovaním sa obvykle rozumie endoskopia s odberom biopsií každé 3 až 6 mesiacov, pričom pri náleze EAC sa následne indikuje invazívna liečba. Účinnosť, ale hlavne bezpečnosť tohto prístupu je však otázna.

#### 1.7.2.7.Prognóza

Riziko vzniku EAC u pacientov s BE je 0,1 – 0,3 % nových prípadov za rok, takže u väčšiny pacientov s BE sa nikdy nevyvinie karcinóm, ale zomrú z iných príčin. Výsledky viacerých prác naznačujú, že aspirín, nesteroidové antiflogistiká a statíny znižujú riziko neoplastického progresie u pacientov s BE, ale žiadne údaje z klinických štúdií zatiaľ nepodporili ich rutinné použitie.

### 1.8. Literatúra:

1. Richter JE, Friedenberg FK: Gastroesophageal reflux disease. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds: Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 10<sup>th</sup> Edition, Philadelphia: Saunders, 2015: 733-754.
2. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol. 2013; 108(3): 308-28.
3. Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, et al. American Gastroenterological Association technical review on the management of Barrett's esophagus. Gastroenterology 2011; 140(3): e18-52.
4. Vakil N, van Zanten S, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastro-esophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. Am J Gastroenterol. 2006;101:1900-1920
5. Kužela L, Šutka J. Racionálna liečba refluxovej choroby pažeráka. Metodický list racionálnej farmakoterapie č 37. 2005, 9(2):1-6.

## 2. Poruchy motility pažeráka (E.Veseliny)

U pacientov s neobjasnenou dysfágiou, kedy predchádzajúce endoskopické a RTG vyšetrenie nevedlo k zisteniu organickej príčiny, ako aj u pacientov s bolesťou na hrudníku, po vylúčení jej kardiálneho eventuálne iného thorakálneho pôvodu, je často realizované manometrické vyšetrenie pažeráka. Aj keď toto vyšetrenie obvykle vedie k odhaleniu určitých abnormalít, často je dosť obtiažne manometricky zistené poruchy pažerákovej motility presne interpretovať a klasifikovať. Pokusy o ich zmysluplnú klasifikáciu sú ovplyvňované viacerými faktormi. Hlavným problémom je doteraz neznáma príčina väčšiny porúch pažerákovej motility, kedy pri nepoznaní základnej patofyziológie nie sme schopní ideálnej klasifikácie. Za ďalšie, značný počet manometrických abnormalít nie je sprevádzaný zjavnými fyziologickými dôsledkami, respektíve nekorešponduje s klinickou symptomatológiou. Naviac symptomatické zlepšenie nemusí nasledovať po terapii, ktorá vedie k úprave manometrických abnormalít. Napríklad, pacienti ktorí majú bolesti na hrudníku s manometricky prítomnými peristaltickými kontrakciami vysokej amplitúdy, často neudávajú žiadny efekt po liečbe kalciovými antagonistami, ktoré však vedú k signifikantnej redukcii amplitúdy peristaltických kontrakcií.

Preto nie je jasné či určité „poruchy pažerákovej motility“ sú naozaj poruchou. V niektorých prípadoch pozorované manometrické abnormality môžu byť len obyčajným epifenoménom, ktorý je skôr následok než príčinou primárneho problému. Nakoniec, často nemusia byť k dispozícii žiadne iné prostriedky, ktorými by sme mohli overiť diagnózu určitej motilitnej poruchy, stanovenej len na základe manometrického vyšetrenia.

### 2.1. Klasifikácia primárnych porúch motility pažeráka

Spechler a Castell v súčasnosti rozdeľujú abnormálne nálezy získané pri manometrii pažeráka do štyroch hlavných skupín. Ich rozdelenie spolu s manometrickou charakteristikou je uvedené v tab. 2.1.

Procesy postihujúce inhibičnú inerváciu dolného pažerákového zvierača zapríčiňujú jeho neadekvátnu relaxáciu. V tele pažeráka sa abnormálna motilita manifestuje formou buď nekoordinovaných kontrakcií, hyperkontrakcií alebo hypokontrakcií.

U pacientov, ktorých problémy pažerákovej motility spôsobuje neadekvátna relaxácia LES spolu s dysfunkciou tela pažeráka (napr. klasická achalázia), sú symptómy často primárne spôsobené abnormálnou relaxáciou LES, ktorá nedovoľuje dostatočné vyprázdňovanie pažeráka. Na rozdiel od iných porúch pažerákovej motility, nález neadekvátnej relaxácie LES má fyziologickú dôležitosť ako aj dôsledky ohľadne výberu adekvátnej terapie. Preto pacientov s touto abnormalitou zaraďujeme do skupiny ochorení s neadekvátnou relaxáciou LES, nezávisle na manometrickom náleze v tele pažeráka.

Kontrakcie v tele pažeráka, ktoré nie sú peristaltické a aborálne smerované (napr. simultánne alebo retrográdne kontrakcie), môžeme označovať ako nekoordinované. Difúzny spazmus pažeráka (DES – diffuse esophageal spasm), ktorý je primárne charakterizovaný nekoordinovanou motilitou tela pažeráka, zaraďujeme do tejto skupiny nálezov.

Hyperkontrakčný pažerák je charakterizovaný prítomnosťou peristaltických kontrakcií, ktoré majú vysokú amplitúdu a často aj dlhé trvanie. Predpokladané hyperkontrakčné poruchy (hypertenzný –

luskáčikovitý pažerák a izolovaná hypertenzia LES) sú zrejme najkontroverznejšími manometrickými nálezmi, nakoľko nie je jasné či vôbec majú nejakú fyziologickú dôležitosť.

Opačne, hypokontrakčné abnormality, ktoré sú následkom slabých svalových kontrakcií, môžu viesť k neúčinnnej motilite pažeráka, ktorá spomaľuje očisťovanie pažeráka, a k hypotenzii LES, čo môže vyústiť do refluxovej choroby pažeráka.

**Tab. 2.1** Klasifikácia a manometrická charakteristika primárnych porúch pažerákovej motility

<p>1. Neadekvátna relaxácia LES</p> <p>Klasická achalázia pažeráka</p> <p>Neúplná relaxácia LES</p> <p>Aperistaltika distálneho pažeráka</p> <p>Môže byť prítomný zvýšený kľudový tlak LES (&gt; 45 mm Hg)</p> <p>Kľudový tlak v tele pažeráka často presahuje kľudový tlak v žalúdku</p> <p>Atypické poruchy relaxácie LES</p>
<p>2. Nekoordinované kontrakcie pažeráka</p> <p>Difúzny spazmus pažeráka</p> <p>Simultánne kontrakcie po <math>\geq 20</math> % vlhkých hltach</p> <p>Intermitentná peristaltická aktivita</p> <p>Priemerná amplitúda kontrakcií &gt; 30 mm Hg (obvykle nie príliš vysoká)</p> <p>Môžu byť prítomné opakujúce sa kontrakcie, viacvrcholové kontrakcie (<math>\geq 3</math> vrcholy) ako aj spontánne kontrakcie neasociované s vlhkými hltmi</p>
<p>3. Hyperkontrakčný pažerák</p> <p>Hypertenzný pažerák („nutcracker esophagus“ - luskáčikovitý pažerák)</p> <p>Vysoká priemerná amplitúda kontrakcií v distálnom pažeráku (&gt; 180 mm Hg)</p> <p>Normálna peristaltika</p> <p>Môže byť prítomné predĺžené trvanie kontrakcií v distálnom pažeráku (&gt; 6 s)</p> <p>Izolovaná hypertenzia LES</p> <p>Zvýšený kľudový tlak LES (&gt; 45 mm Hg)</p>
<p>4. Hypokontrakčný pažerák</p> <p>Neúčinná pažeráková motilita</p> <p>Po <math>\geq 30</math> % vlhkých hltach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nízka amplitúda peristaltických alebo simultánných kontrakcií (&lt; 30 mm Hg)</li> <li>- alebo prítomnosť neúspešných neprenesených kontrakcií</li> <li>- alebo chýbanie peristaltiky</li> </ul> <p>Hypotenzný LES</p> <p>Znížený kľudový tlak LES (&lt; 10 mm Hg)</p>

LES - dolný pažerákový zvierač (lower esophageal sphincter)

## 2.2. Achalázia pažeráka

Achalázia je najľahšie rozoznateľná a najlepšie definovaná motorická porucha pažeráka. Termín achalázia, v gréckom jazyku znamenajúci „neuvolnenie“ alebo „nerelaxovanie“, vyjadruje hlavný znak tohoto ochorenia – nedostatočnú relaxáciu LES. Prvý krát toto ochorenie klinicky opísal v roku

1674 sir Thomas Willis, kedy pacienta s dilatovaným pažerákom úspešne liečil dilatáciou pomocou veľrybej kosti zakončenej korkom.

Incidencia ochorenia je približne 1/100 000 obyvateľov, vyskytuje sa rovnako často u mužov a žien, prevažne v dospelom veku, pričom viaceré štúdie dokazujú stály vzostup incidencie v priebehu života.

Etiológia achalázie doteraz nie je známa. Dostupné údaje naznačujú genetické, degeneratívne, autoimunitné a infekčné faktory ako možné príčiny, pričom posledné dva faktory sa považujú za najpravdepodobnejšie. Histologicky boli dokázané ireverzibilné degeneratívne zmeny gangliových buniek, neurálna fibróza a rôzny stupeň chronických zápalových zmien v plexus myentericus (Auerbachi). Tento degeneratívny proces postihuje predovšetkým NO (oxid dusnatý) a VIP (vazoaktívny intestinálny polypeptid) produkujúce inhibičné neuróny, následkom čoho dochádza k poruche relaxácie hladkého svalstva pažeráka. Strata inhibičnej inervácie v oblasti LES spôsobuje poruchu jeho relaxácie počas prehĺtania, zároveň vedie často k zvýšeniu kľudovej tonizácie LES. V distálnej časti tubulárneho pažeráka, obsahujúceho hladkú svalovinu, vedie strata inhibičnej inervácie k poruche peristaltiky až k aperistaltike.

Hlavnými príznakmi sú dysfágia, regurgitácia a bolesť na hrudníku, ku ktorým sa často pripája hmotnostný úbytok a príznaky hlavne nočnej aspirácie. I keď prvé ťažkosti sa môžu zjaviť náhle, ochorenie sa vyvíja pomaly, progresia je postupná, mnoho mesiacov alebo rokov. Dysfágia je prítomná skoro u všetkých pacientov. Zvyčajne ide o logickú, dolnú dysfágiu, ale nezriedka býva aj paradoxná dysfágia, kedy sa horšie prehltávajú tekutiny. Regurgitácia sa stáva problémom pri progresii ochorenia, ťažkosti sa zväčšujú v ležiacej polohe. Nočná regurgitácia nestrávenej potravy sa objavuje asi u tretiny pacientov a môže vyvolať aspiráciu do pľúc s následným možným vznikom bronchopneumónie. Bolesť na hrudníku sa vyskytuje predovšetkým v skorých štádiách ochorenia a u mladých jedincov. Pyróza, ktorá je menej častým príznakom, je najčastejšie prítomná u dlhotrvajúceho ochorenia, kedy je výsledkom priamej iritácie sliznice pažeráka retinovanou potravou, liekmi, alebo kyselinou mliečnou, produkovanou bakteriálnou fermentáciou retinovaných cukrov.

Pri podozrení na achaláziu je röntgenové kontrastné vyšetrenie najjednoduchším a prvým odporúčaným vyšetrením. Skiaskopicky môžeme pozorovať chýbanie primárnej peristaltiky a retenciu báryového kontrastu v dolných 2/3 pažeráka. Nakoľko trvanie ochorenia dobre korešponduje s diametrom pažeráka, ezofágus je často dilatovaný a v pokročilých prípadoch dosahuje obrovských rozmerov, môže mať vinutý až sigmoidálny charakter. Terminálna časť sa v oblasti LES súmerne kónicky zužuje v tvare vtáčieho zobáka „bird's beak“, bez defektov v obrysoch. V skorých štádiách ochorenia však pažerák ešte nemusí byť dilatovaný, pri skiaskopii sa vtedy miesto normálnej propulzívnej peristaltiky môžu objaviť simultánne kontrakcie.

Manometrické vyšetrenie je hlavnou diagnostickou metódou, nakoľko röntgenové vyšetrenie nemusí byť dostatočne senzitívne predovšetkým v prvých štádiách ochorenia. Hlavné manometrické kritéria sú: 1. *inkompletná relaxácia LES* – asi u 70-80 % pacientov s achaláziou je po vlhkých hltach relaxácia LES neúplná alebo chýba, u zvyšných 20 – 30 % relaxácia LES dosahuje bazálny tlak v žalúdku, ale má nedostatočné, krátke trvanie (obvykle <6 sekúnd), 2. *aperistaltika distálnych 2/3 tubulárneho pažeráka* – znamenajúca neprítomnosť žiadnych kontrakcií po vlhkých hltach alebo prítomnosť len simultánných nepropulzívnych kontrakcií nižšej amplitúdy (<40 mm Hg). Ďalšími charakteristickými nálezmi, ktoré však nemusia byť prítomné u všetkých pacientov sú: 1. *zvýšený kľudový tlak LES (>45 mm Hg)* – prítomný u viac ako polovice pacientov, 2. *mierne zvýšený kľudový tlak v tele pažeráka*

*presahujúci kľudový tlak v žalúdku.* Manometricky odlíšime achaláziu od iných porúch motility pažeráka, avšak nevieme ňou odlíšiť primárnu achaláziu od sekundárnej.

Endoskopické vyšetrenie je nevyhnutné realizovať hlavne z dôvodu vylúčenia sekundárnej achalázie (predovšetkým malignity alebo benígnych stenóz). V prípade pseudoachalázie, až v 60% prípadov však môže dôjsť k endoskopickému prehliadnutiu prítomného tumoru. Dôležité je preto dôkladné prezretie oblasti gastroezofageálnej junkcie ako aj subkardie s odobratím biopsi.

CT vyšetrenie hrudníka a brucha má dôležitú úlohu v diagnostike pseudoachalázie. Endoskopická ultrasonografia nie je paušálne odporúčaná u pacientov s achaláziou, avšak pri podozrení na pseudoachaláziu môže byť užitočným vyšetrením.

Žiadna terapia v súčasnosti nedokáže obnoviť svalovú aktivitu denervovaného pažeráka pri primárnej achalázii. Preto aktuálne liečebné metódy sú zamerané na zníženie kľudového tlaku v oblasti LES (mechanicky alebo farmakologicky), s cieľom uľahčeného prechodu potravy pažerákom pôsobením gravitácie. Z tohoto hľadiska sú najefektívnejšie chirurgická kardiomyotómia a pneumatická dilatácia, menej účinná je terapia farmakologická, vrátane intrasfinkterickej aplikácie botulotoxínu.

**Nitráty a antagonisti kalciových kanálov** (5–20 mg izosorbid–dinitrátu a 10-30 mg nifedipínu, 15–45 min. sublinguálne pred jedlom) vedú len k dočasnej, nie úplnej úľave dysfágie. Liečba je často asociovaná s nežiadúcimi účinkami (cefalea, hypotenzia) a vznikom tachyfyxie. Farmakoterapia je preto rezervovaná pre pacientov, ktorí nechcú alebo nie sú schopní podstúpiť viac efektívne invazívne formy terapie, ako aj pre pacientov vo včasnom štádiu ochorenia, kedy je prítomná ešte len minimálna symptomatológia.

**Endoskopická injekcia botulotoxínu (BTX) A** do oblasti LES. BTX inhibuje kalcium - dependentné uvoľňovanie acetylcholínu z nervových zakončení, čím spôsobuje blokádu prevládajúcej cholínergnej inervácie s následným terapeutickým znížením tlaku LES. Účinok injekčnej liečby je však len dočasný, nutné sú opakované aplikácie BTX. Iniciálna klinická odpoveď je prítomná asi u 85 % pacientov. V priebehu 6 mesiacov dochádza k rekurencii príznakov u viac než 50 % pacientov, pravdepodobne v dôsledku regenerácie postihnutých receptorov. Starší pacienti a pacienti s vigoróznou achaláziou majú vyššiu pravdepodobnosť pretrvávajúcej odpovede na liečbu (cca 1,5 roka). Injekcia BTX sa zdá byť bezpečnou procedúrou, podľa niektorých údajov však jej opakovaná aplikácia môže komplikovať následné vykonanie chirurgickej myotómie, vznikom zápalovej reakcie v submukóze. V súčasnosti je injekcia BTX odporúčaná u starších a polymorbídnych pacientov, ktorí sú rizikovní pre invazívnejšie metódy alebo s nimi nesúhlasia.

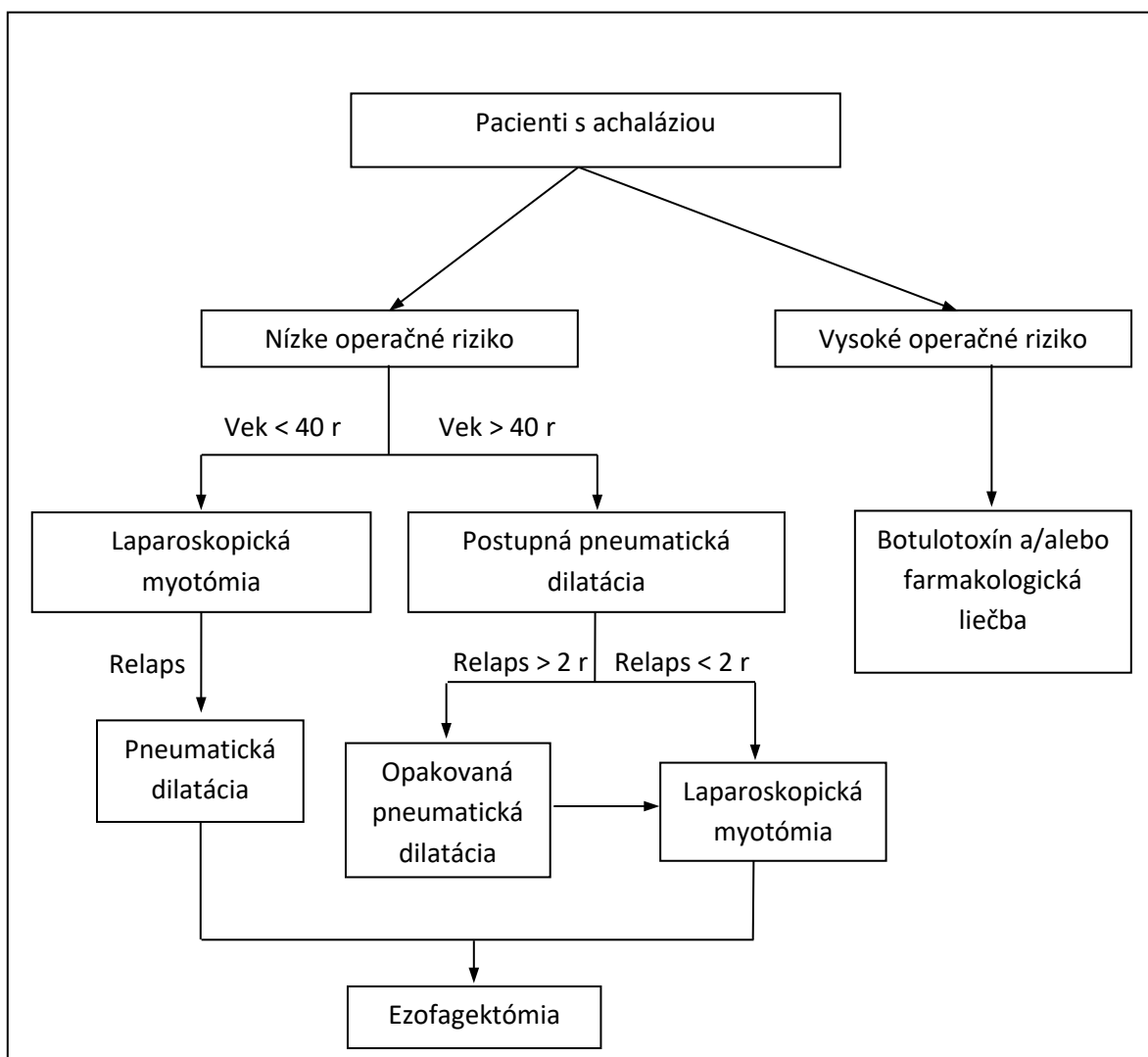
**Pneumatická dilatácia (PD)** ostáva aj naďalej najefektívnejšou nechirurgickou liečbou achalázie. Jej účelom je vykonať dilatáciu a disrupciu cirkulárnych svalových vlákien dolného sfinktera. Najčastejšie používanými sú polyetylénové balóniky Rigidflex s rôznym priemerom (3 – 3,5 – 4 cm). Účinnosť pneumatickej dilatácie varíruje od 50 do 93%, pričom klinická odpoveď sa zvyšuje so zväčšovaním priemeru použitého balónika. Približne 50 % pacientov s achaláziou liečených úvodne pneumatickou dilatáciou vyžaduje ďalšiu liečbu v priebehu 5 rokov. Výkon môže byť realizovaný na ambulantnej báze, po dilatácii je však odporúčaná 4 – 6 hod. observácia pacienta. Hlavná závažná komplikácia, perforácia pažeráka, sa vyskytuje v priemere v 2 %.

**Chirurgická liečba** spočíva v prednej Hellerovej myotómii naprieč LES často v kombinácii s parciálnou fundoplikáciou podľa Dora alebo Toupet. V súčasnosti sa vykonáva prevažne laparoskopickým prístupom, pričom jej účinnosť (iniciálne > 90 %, pri 6 ročnom sledovaní 70-80 %) je porovnateľná s otvorenou procedúrou. Hlavnou neskorou komplikáciou Hellerovej myotómie je GERD, prítomná približne u 10-15 % pacientov.

Randomizované kontrolované štúdie naznačujú, že tak PD, ako aj Hellerova myotómia, poskytujú porovnateľné klinické výsledky v priebehu 2-ročného sledovaného obdobia.

Nový endoskopický prístup známy ako perorálna endoskopická myotómia (označovaná ako POEM) je alternatívou k laparoskopickej myotómii. Skoré výsledky sú povzbudivé, ale tento prístup ešte nie je štandardnou klinickou praxou.

U pacientov s masívnou dilatáciou si môže dysfunkcia pažeráka vyžadovať totálnu ezofagektómiou, a to z dôvodu život ohrozujúcich symptómov, ako je pokračujúca strata hmotnosti, opakujúca sa aspiračná pneumónia alebo kompresia trachey. Navrhovaný liečebný algoritmus pre achaláziu pažeráka je uvedený na obr. 2.1.



**Obr. 2.1** Navrhovaný liečebný algoritmus achalázie

### 2.3. Atypické poruchy relaxácie dolného pažerákového zvierača

Pacienti s atypickými poruchami relaxácie LES majú jeden alebo viac manometrických znakov, ktoré bránia stanoveniu diagnózy klasickej achalázie: 1. určitá zachovaná peristaltika v distálnom pažeráku, 2. pažerákové kontrakcie amplitúdy > 40 mm Hg, 3. úplná relaxácia LES avšak krátkeho, nedostatočného trvania. Klinické príznaky ako aj RTG vyšetrenie u týchto pacientov sú veľmi podobné klasickej achalázii. Diagnózu tejto poruchy na základe symptomatológie a manometrického nálezu však potvrdzuje až adekvátne úľava dysfágie po liečbe zameranej na zníženie kľudového tlaku LES, terapeutickými prostriedkami rovnakými ako pri klasickej achalázii.

### 2.4. Difúzny spazmus pažeráka

Difúzny spazmus pažeráka je porucha motility neznámej etiológie, ktorá sa klinicky manifestuje intermitentnou dysfágiou a retrosternálnou bolesťou, skiaskopicky terciárnymi kontrakciami pažeráka a manometricky nekoordinovanou (spastickou) aktivitou hladkej svaloviny pažeráka. Pažerákový spazmus bol prvýkrát opísaný v 1889 roku Osgoodom. Pri presnom manometrickom definovaní je výskyt tejto poruchy dosť zriedkavý, prítomná je asi u 3 – 5 % pacientov vyšetovaných pre poruchu pažerákovej motility.

Príčina a patofyziológia DES nie je známa. Môže sa vyskytovať v každom veku, najčastejšie u ľudí nad 50 rokom života. Zrejme v dôsledku neuronálnej dysfunkcie, hypersenzitivita pacientov na cholinergné a hormonálne (pentagastrín) podnety, ako aj na gastroezofageálny reflux a stresové situácie, vedie k abnormálnym spazmom pažeráka. Táto zvýšená senzitivita ezofágu môže byť sprostredkovaná poškodenou neuronálnou inhibíciou v tele pažeráka, zrejme v súvislosti so zníženou dostupnosťou oxidu dusnatého. Príležitostne u týchto pacientov dôjde neskôr ku vzniku klasickej achalázie pažeráka.

Najčastejšie prítomnými príznakmi sú rekurujúca retrosternálna bolesť a dysfágia. Bolesť na hrudníku môže mať rôznu frekvenciu, intenzitu a lokalizáciu, často má charakter nerozoznateľný od kardiálnej angíny, vrátane odpovede na nitráty. Bolesť môže byť asociovaná s príjmom potravy, ale len zriedkavo s fyzickou námahou. Dysfágia je intermitentná, neprogreduje, má paradoxný charakter (asociovaná rovnako s príjmom tekutej a tuhej potravy), môže byť vyvolaná stresom, tekutinami extrémnej teploty a rýchlym príjmom potravy.

Diagnózu DES stanovujeme na základe manometrického vyšetrenia. Základné manometrické nálezy sú: 1. prítomnosť simultánnych kontrakcií po  $\geq 20\%$  vlhkých hltach, striedajúca sa s normálnou peristaltikou tubulárneho pažeráka, 2. priemerná amplitúda kontrakcií  $> 30$  mm Hg, ale obvykle nie príliš vysoká. Ďalšími častými manometrickými nálezmi, ktoré však nie sú vyžadované pre stanovenie diagnózy sú: prítomnosť spontánnych kontrakcií, opakovaných kontrakcií a viacvrcholových kontrakcií. Tlak LES rovnako ako aj tlak horného pažerákového zvierača je väčšinou v norme, ojedinelo môže byť zvýšený. Avšak pri zistení neadekvátnej relaxácie LES, takýto stav skôr klasifikujeme ako atypickú poruchu relaxácie LES. Bolo zistené, že na základe amplitúdy kontrakcií v distálnom pažeráku môžeme pacientov s DES rozdeliť do dvoch skupín: pacienti s vyššími amplitúdami, ktorí majú častejšie retrosternálnu bolesť a naopak, pacienti s nižšími amplitúdami, ktorí trpia častejšie dysfágiou.

Röntgenový nález, vzhľadom na intermitentný charakter poruchy, môže byť normálny. V typickom symptomatickom období však môžeme pozorovať v distálnych dvoch tretinách pažeráka terciárne, nepropulzívne kontrakcie so segmentálnym členením pažeráka, nález vtedy popisujeme ako tzv. vývrtkový pažerák. Tento obraz však môže varírovať zo dňa na deň, pričom skiaskopicky pozorovaná spastická aktivita nekorešponduje s výskytom retrosternálnej bolesti.

Ambulantná 24-hodinová pH-metria je užitočná pri identifikácii asociovaného gastroezofageálneho refluxu, ktorý je prítomný asi u 20 – 50% týchto pacientov. Niektorí autori preto predpokladajú, že DES a luskáčikovitý pažerák môžu byť manifestáciou GERD.

Z hľadiska liečby je veľmi dôležité presvedčivé uistenie pacientov zo strany lekára, že ich retrosternálna bolesť nie je kardiálneho, ale pažerákového pôvodu. Možný GERD by mal byť zistený a následne dostatočne liečený. V tomto smere je v súčasnosti štandardom realizácia terapeutického testu (ide minimálne o dvojtýždňové podávanie inhibítorov protónovej pumpy v dvojnásobnej dennej dávke), ktorým môžeme stanoviť kauzalitu medzi patologickým refluxom a vznikom retrosternálnej bolesti. Z iného hľadiska, nebola dokázaná účinnosť žiadneho farmaká pri liečbe DES. Nitráty (izosorbid-dinitrat: 10-30 mg 2x denne), antagonisti kalciového kanála (nifedipin: 10-30 mg 4x denne) a anticholinergné preparáty dokážu znížiť vyššie amplitúdy kontrakcií, ale nevedú dostatočne k úľave retrosternálnej bolesti. Na druhej strane antidepresíva (trazodon: 100–150 mg 1x denne, imipramin: 50 mg 1x denne), ktoré nevedú k zmene manometrického nálezu, majú pozitívny vplyv

z hľadiska symptomatológie. Pasívna dilatácia pažeráka búbiami je bez efektu, ale pneumatická dilatácia alebo injekcia botulotoxínu môže byť účinná u tých pacientov s DES, u ktorých bol zistený vyšší tlak LES a ktorí trpia závažnou dysfágiou. Predĺžená chirurgická myotómia dokáže pomôcť niektorým pacientom s DES so závažnou retrosternálnou bolesťou, avšak jej indikácia musí byť starostlivo zvážená, nakoľko často nevedie k úľave symptomatológie.

### 2.5. Hypertenzný pažerák („nutcracker esophagus“ - luskáčikovitý pažerák)

Do tejto skupiny zaraďujeme pacientov s manometricky zistenou vysokou amplitúdou kontrakcií, ktoré často majú aj predĺžené trvanie. Vyvolávajúca príčina, rovnako ako v prípade DES, nie je známa. Bolo zistené, že niektoré kontrakcie s vysokou amplitúdou sa môžu vyskytovať sekundárne pri pôsobení exogénnych faktorov akými sú gastroezofageálny reflux a stres.

Hlavným symptómom pacientov s luskáčikovitým pažerákom je intermitentne sa vyskytujúca retrosternálna bolesť, dysfágia je menej častá. V skutočnosti sa jedná o najčastejšiu poruchu motility (27 – 48% výskyt) u pacientov s bolesťou na hrudníku vyšetovaných manometricky. Napriek tomu však presný vzťah medzi bolesťou na hrudníku a hypertenzným pažerákom nie je jasný. V čase manometrického stanovenia diagnózy sú pacienti obvykle asymptomatickí. Navyše úľava retrosternálnej bolesti často nekorešponduje s poklesom amplitúdy kontrakcií zistenej po farmakologickej alebo chirurgickej liečbe. Spomínaná asociácia so stresom a faktormi iritujúcimi pažerák (napr. kyslý reflux) naznačujú, že tieto hyperkontrakčné abnormality pažeráka môžu predstavovať skôr určitý epifenomén, než skutočnú primárnu poruchu motility.

Pre manometrické stanovenie diagnózy je dôležitý nález vysokej priemernej amplitúdy peristaltických kontrakcií v distálnom pažeráku ( $> 180$  mm Hg). Peristaltické kontrakcie predĺženého trvania ( $> 6$  s) sú častým, nie však nevyhnutným nálezom pre manometrické stanovenie diagnózy. Kľudový tlak LES je obvykle normálny, ale môže byť aj zvýšený, vtedy stav klasifikujeme ako luskáčikovitý pažerák s hypertenzným LES.

Röntgenový nález je rovnako ako v prípade DES, vzhľadom na intermitentný charakter poruchy, obvykle normálny. Liečba je veľmi podobná terapii DES, pričom jej výsledky sú práve tak nepredvídateľné.

### 2.6. Izolovaná hypertenzia dolného pažerákového zvierača

Ide o zriedkavo sa vyskytujúcu poruchu motility pažeráka, ktorá je manometricky definovaná prítomnosťou zvýšeného kľudového tlaku LES ( $> 45$  mm Hg), pričom peristaltická aktivita v tubulárnom pažeráku má normálny charakter. Ak sa pri tejto odchýlke zistí aj porucha relaxácie LES, stav vtedy klasifikujeme do skupiny atypických porúch relaxácie LES a nie ako izolovanú hypertenziu LES (2). V prípade dysfagických ťažkostí sa liečba zameriava na redukciu tlaku LES rovnakými terapeutickými prostriedkami ako v prípade achalázie pažeráka.

### 2.7. Neúčinná pažeráková motilita

Pre manometrické stanovenie tejto diagnózy je nevyhnutné, aby  $\geq 30\%$  manometricky zaznamenaných vlhkých hltov bolo charakterizovaných niektorou nasledujúcou abnormalitou (môžu sa aj kombinovať): 1. nízka amplitúda peristaltických kontrakcií v distálnom pažeráku ( $< 30$  mm Hg), 2. simultánne kontrakcie nízkej amplitúdy ( $< 30$  mm Hg), 3. porucha peristaltiky pri ktorej kontrakcie neprechádzajú celou dĺžkou distálneho pažeráka, alebo 4. chýbajúca peristaltická aktivita. Častým avšak pre diagnózu nie nevyhnutným nálezom je hypotenzia LES.

Predstava, že kontrakcie nízkej amplitúdy nie sú dostatočne efektívne vychádza z predchádzajúcich pozorovaní, kedy pri simultánnom použití manometrie a báryovej videografie bol zistený neúčinný transport báryového bolusu pažerákom pri kontrakciách (aj peristaltických) s amplitúdou < 30 mm Hg.

Väčšina pacientov s neúčinnou pažerákovou motilitou má GERD, ktorá je často asociovaná s respiračnými alebo inými extraezofageálnymi príznakmi. Či táto manometrická abnormalita, ktorá je častým nálezom u pacientov s GERD, predstavuje primárny proces (zrejme vrodený), alebo sa vyvíja sekundárne následkom chronického dráždenia kyslým refluxátom, nie je doteraz jasné. U týchto pacientov pokles tlaku LES nemusí byť veľmi závažný, štúdie skôr naznačujú, že abnormálna kyslá expozícia distálneho pažeráka lepšie korešponduje s neúčinnou pažerákovou motilitou než s poklesom tlaku LES.

V klinickom obraze u pacientov s neúčinnou pažerákovou motilitou dominuje pyróza a regurgitácia kyslého obsahu, dysfágia je obvykle mierna. Závažná dysfágia môže ukazovať na prítomnosť anatomickej komplikácie (ezofagitídy alebo peptickej striktúry). Liečba je zameraná na kontrolu kyslého refluxu, použitím inhibítorov protónovej pumpy alebo H<sub>2</sub>RA. Nanešťastie, žiadny liek nedokáže spoľahlivo zvýšiť amplitúdu peristaltických kontrakcií.

## 2.8. Sekundárne poruchy motility pažeráka

U pacientov so sekundárnymi poruchami pažerákovej motility vzniká abnormálny manometrický nález dôsledkom systémového ochorenia.

Typickým ochorením v tomto smere je **sklerodermia**, kedy až u 80% pacientov s touto diagnózou môžu byť prítomné poruchy motility pažeráka. Hlavným patologickým procesom je obliterácia ciev so sekundárnou fibrózou, ktorá postihuje hladkú svalovinu pažeráka a jej inerváciu. Pri manometrickom vyšetrení obvykle nachádzame obraz neúčinnnej pažerákovej motility v distálnych dvoch tretinách pažeráka, často môže byť prítomný aj znížený kľudový tlak LES (< 10 mm Hg). Funkcia proximálneho pažeráka spolu s horným pažerákovým sfinkterom, ktoré pozostávajú z priečne pruhovaného svalstva, je obvykle neporušená. Veľmi často u týchto pacientov nachádzame refluxnú chorobu pažeráka, až v 60% prípadov môže byť prítomná refluxná ezofagitída, ktorá sa môže komplikovať vznikom peptickej stenózy alebo Barrettovho pažeráka. Hlavnými príznakmi sú pyróza, dysfágia a retrosternálna bolesť. Včasnou manometrickou detekciou poruchy a účinnou antirefluxnou liečbou môžeme zabrániť vzniku a rozvoju spomínaných komplikácií.

Rovnaké manometrické zmeny ako pri sklerodermii však môžeme menej často nájsť aj pri **iných systémových ochoreniach spojiva** (napr. reumatoidná artritída, systémový lupus erythematoses), rovnako ako aj pri samotnej **refluxnej chorobe pažeráka** a iných idiopatických formách hypokontrakčného pažeráka.

**Chagasova choroba**, vyvolaná infekciou parazitom *Trypanosoma cruzi*, spôsobuje poruchu motility pažeráka, veľmi podobnú idiopatickej achalázii. Na rozdiel od achalázie, sa však toto systémové infekčné ochorenie často manifestuje aj kardiomyopatiou, megakolonom a megaureterom.

Dlhotrvalý **inzulín – dependentný diabetes** komplikovaný autonómnou neuropatiou môže spôsobiť poruchu motility pažeráka, hoci častejšie býva postihnutá motilita žalúdka a hrubého čreva. Pri neuropatii boli opísané zmeny v zmysle demyelinizácie periférnych nervov, pokles počtu axónov, ale

i ateroskleróza vasa vasorum. Svalovina pažeráka je intaktná. Porucha sa môže prejaviť dysfágiou alebo pyrózou. Manometricky nachádzame obraz neúčinnnej pažerákovej motility, ktorú obvykle zistíme ešte pred ostatnými manifestáciami viscerálnej neuropatie, akými sú ortostatická hypotónia, retencia moča, poprípade nočné hnačky. Medzi manometrickým nálezom a stupňom periférnej neuropatie býva priamy vzťah.

**Amyloidóza, chronický alkoholizmus, myxedém a roztrúsená skleróza** môžu byť sprevádzané hypokontrakčnou poruchou motility pažeráka.

**Chronická idiopatická intestinálna pseudoobštrukcia** je skoro vždy asociovaná s poruchou motility pažeráka, hlavne so stratou peristaltiky distálneho úseku, čo niekedy môže napodobovať achaláziu.

Aj napriek často používanému termínu „**prezbyezofagus**“, predstava že len samotný proces starnutia je zodpovedný za poruchu motility pažeráka je málo pravdepodobná. Avšak existujú niektoré dôkazy poukazujúce na prítomnosť porúch pažerákovej motility v zmysle poklesu amplitúdy kontrakcií a zvýšenia sa počtu simultánných a opakovaných kontrakcií u pacientov nad 80 rokom života. Veľmi zriedka sa na tomto podklade vyvinie dysfágia dolného typu. RTG vyšetrením môžeme zistiť terciárne kontrakcie s obrazom vývrtkového pažeráka i u úplne asymptomatických starých ľudí.

## 2.9. Orofaryngeálna dysfunkcia

Porucha motility proximálneho úseku pažeráka vzniká najčastejšie sekundárne, dôsledkom rôznych neuromuskulárnych ochorení.

**Neurologické ochorenia:** náhle cievne mozgové príhody, progresívna bulbárna paralýza, Parkinsonova choroba, sclerosis multiplex, periférna neuropatia, tetanus, lézie nervov pri karcinómoch, chirurgických zákrokoch, postradiačné syndrómy.

**Primárne svalové postihnutia:** polymyozitída, dermatomyozitída, svalové dystrofie, myasthenia gravis, ostatné ochorenia svalov (pri chorobách štítnej žľazy, sarkoidóza, LED, vzácne pri Crohnovej chorobe).

Primárnou poruchou motility v užšom zmysle je dyskinéza horného pažerákového zvierača – krykofaryngeálna achalázia. Väčšinou ide o poruchu funkcie zapríčinenú nedostatočnou relaxáciou, alebo predčasným uzáverom zvierača. Môže však byť spôsobená i difúznymi zápalovými zmenami svalstva tejto oblasti, alebo adipozofibróznou transformáciou, ktoré znižujú distenzibilitu tohoto úseku.

Základným symptómom je orofaryngeálna (horná) dysfágia. Exaktné vyšetrenie sa robí cieľeným röntgenologickým sledovaním hltacieho aktu, najlepšie videoskopiou. Doplnujúcimi vyšetreniami sú: endoskopia, manometria, ORL a neurologické vyšetrenie vrátane elektromyografie. V nejasných prípadoch je žiadúce i bioptické vyšetrenie (dôkaz zápalových zmien svalstva).

Pri uvedenej symptomatológii treba odlíšiť anamnesticky tzv. pocit glóbusu (predtým globus hystericus). Definovaný je ako chronický, alebo intermitentný pocit „hrče“ v krku trvajúci aspoň tri mesiace. Pociť je lokalizovaný obvyčajne v strednej čiare suprasternálne, vzniká medzi jedlami a nie je sprevádzaný dysfágiou ani odynofágiou. Prevažne sa pokladá za funkčnú poruchu s psychosomatickým pozadím.

## 2.10. Literatúra

1. Falk GW, Katzka DA: Diseases of the esophagus. In: Goldman L, Schafer AI, eds: Goldman-Cecil medicine. 25<sup>th</sup> Edition, Philadelphia: Saunders, 2015: 896-908.
2. Vaezi MF, Pandolfino JE, Vela MF. ACG clinical guideline: diagnosis and management of achalasia. Am J Gastroenterol. 2013; 108(8): 1238-49.
3. Roman S, Kahrilas PJ. Management of spastic disorders of the esophagus. Gastroenterol Clin North Am. 2013; 42(1): 27-43.
4. Spechler SJ, Castell DO: Classification of oesophageal motility abnormalities. Gut 2001; 49: 145-151.
5. Richter JE: Oesophageal motility disorders. Lancet 2001; 358: 823-28.

### 3. Tumory pažeráka (E.Veseliny)

Zhubné nádory pažeráka môžu byť široko klasifikované na slizničné alebo neslizničné. Malígne epiteliálne nádory sú klasifikované do dvoch hlavných podtypov: spinocelulárny (skvamózny, epidermoidný) karcinóm pažeráka – ESCC (esophageal squamous cell carcinoma) a adenokarcinóm pažeráka – EAC (esophageal adenocarcinoma). Iné, menej bežné, rakoviny odvodené od epitelu pažeráka zahŕňajú epidermoidný karcinóm so sarkomatóznou črtou, adenoidný cystický karcinóm, mukoepidermoidný karcinóm. Medzi zhubné neepitelové nádory patria leiomyosarkóm a ostatné sarkómy, malígne lymfómy, Hodginova choroba a metastázy (hlavne karcinómu pľúc a prsníkov). Všetky zriedkavejšie sa vyskytujúce nádory s výnimkou Hodginovej choroby majú rovnako zlú prognózu ako ESCC a EAC. Benígne nešpecifické nádory zahŕňajú leiomyóm, granulárne bunkové nádory, fibrovaskulárny polyp, hemangióm, lymfangióm, lipóm a fibróm.

Karcinóm pažeráka predstavuje šiestu najčastejšiu príčinu úmrtí na malígne ochorenia. Incidencia je 11,5/100 000 obyvateľov v populácii mužov a 4,7/100 000 u žien. Udáva sa, že pažerák je ôsma najčastejšia malignita. Incidencia rastie, na Slovensku sa takmer zdvojnásobila za posledné obdobie. Päťročné prežívanie pri tomto ochorení je len 14-18 %. Aj napriek zdokonaľovaniu diagnostických a liečebných modalít je záchyt karcinómu pažeráka slabý a liečba je zaťažená vysokým percentom komplikácií a mortality.

#### 3.1. Epidemiológia

##### 3.1.1. Ezofageálny spinocelulárny karcinóm (ESCC)

ESCC je celosvetovo najčastejší typ rakoviny pažeráka, pričom má veľmi variabilný geografický výskyt. Incidencia môže byť až okolo 100 na 100 000 obyvateľov v oblasti často nazývanej „pás strednej Ázie“, vrátane regiónov v okolí Kaspického mora, Iránu, Indie a Číny. Medzi ďalšie oblasti s vysokým výskytom sa zaraďujú niektoré krajiny Stredomoria a južnej Afriky. V USA sa ESCC častejšie vyskytuje medzi afroamerickými mužmi ako bielymi mužmi, s rizikom 15,1 na 100 000 v porovnaní s 2,9 na 100 000. Incidencia sa s vekom zvyšuje.

Len výnimočne ESCC vzniká na dedičnom podklade a to pri stave označovanom: „tylosis palmaris et plantaris“. Ako vyplýva z označenia deskvamácia dramaticky postihuje ruky a nohy, ale takisto môže byť prítomná v pažeráku. Ďalším ochorením je Plummer-Vinsonov syndróm alebo Paterson-Brown Kellyho syndróm, ktorý zahŕňa glositídu, pablany v oblasti krčného pažeráka a sideropenickú anémiu. Pri oboch popisovaných stavoch pravdepodobne chronický zápal spúšťa kaskádu udalostí, ktoré vyvrcholia dyspláziou pažeráka a karcinómom dlaždicových buniek pažeráka.

Väčšinu prípadov ESCC je možné pripísať fajčeniu cigariet alebo alkoholu, ale najmä ich kombinácii. Synergicky škodlivé účinky tu zohrávajú rôzne chemické látky, ako napr. N-nitrozové zlúčeniny, polycyklické aromatické uhľovodíky a aromatické amíny. Relatívne riziko pre ESCC je 6,2-krát vyššie u tých, ktorí fajčia denne viac ako 25 cigariet. Ukončenie fajčenia cigariet je užitočné, po 10 rokoch abstinencie sa riziko znižuje. Fajčiari cigariet, ktorí zároveň popíjajú pivo a whisky majú 10- až 25-násobné zvýšené riziko vzniku ESCC. Typ alkoholu a spôsob destilácie takisto zohrávajú dôležitú úlohu. V endemických oblastiach sveta, deficit vitamínov A, B<sub>12</sub>, C a E, kyseliny listovej a niektorých minerálov (zinok, selén, molybdén) sú dôležitými rizikovými faktormi. Všetky tieto vitamíny a minerály majú priamy alebo nepriamy antioxidačný účinok a ich nedostatok poškodzuje epitelovú a tkanivovú homeostázu a regeneráciu. Medzi ďalšie rizikové faktory vzniku ESCC patrí: dlhotrvajúca achalázia pažeráka, chronická striktúra pažeráka v dôsledku požitia lúhu alebo kyselín, konzumácia

maté (horúci bylinkový nápoj), celiakia, infekcia ľudským papilomavírusom (HPV) (najmä genotypov HPV-16, HPV-18 a HPV-33) a radiačné poškodenie (tab. 3.1).

Karcinóm hlavy a krku a ESCC sa môžu často vyskytovať súčasne alebo metachrónne, a to kvôli tomu, že nimi postihnutí jedinci zdieľajú veľa environmentálnych faktorov ako aj faktorov životného štýlu.

**Tab. 3.1** Rizikové faktory rakoviny pažeráka

Ezofageálny spinocelulárny karcinóm
Palmárna a plantárna tylóza
Achalázia
Plummer-Vinsonov syndróm
Fajčenie cigariet
Alkohol
Striktúry po poleptaní lúhom alebo kyselinou
Infekcia s ľudským papilomavírusom
Radiačné poškodenie
Celiakia
Ezofageálny adenokarcinóm
Refluxová choroba pažeráka
Obezita
Barrettov pažerák

### 3.1.2. Ezofageálny adenokarcinóm (EAC)

V posledných troch dekádach veľmi dramaticky stúpol výskyt EAC v rozvinutých krajinách, najmä v USA (o 4 až 10 % ročne) a v západnej/severnej Európe. Preto v týchto krajinách je dnes EAC prevládajúcim typom rakoviny pažeráka. Nedávne populačné štúdie, uskutočnené v rokoch 2003 až 2007, odhadli výskyt EAC na hodnotu 5,3 / 100 000, pričom EAC bol 8-krát častejší u mužov ako u žien a 5-krát častejší u belochov ako afroameričanov. Jeho výskyt stúpa po dosiahnutí veku 40 rokov.

Vo všeobecnosti sú rizikové faktory ovplyvňujúce incidenciu EAC bežne prítomné v ekonomicky rozvinutých krajinách. Podobne ako v prípade ESCC, tabak je rizikovým faktorom aj pre vznik EAC (asi dvojnásobne zvyšuje riziko). Na rozdiel od ESCC sa zdá, že alkohol nie je taký silný rizikový faktor pre EAC, ani pre Barrettov pažerák, ako pre ESCC.

GERD vedúca k BE je najdôležitejší rizikový faktor pre rozvoj EAC (asi 4 až 8-násobne zvyšuje riziko). Hlavným spoznaným prekursorom EAC je Barrettov pažerák. BE je náhradou (metapláziou) normálneho dláždicového epitelu ezofágu cylindrickým epitelom intestinálneho typu v distálnom pažeráku. BE vzniká dôsledkom GERD pričom okrem kyslého refluxu je jeho vznik umocňovaný aj

zmesou žľachových kyselín v refluxáte. Pri BE sa odhaduje, že jeden prípad ezofageálneho adenokarcinómu vznikne v 55 až 441 paciento-rokoch, čo zodpovedá približne 125-násobnému zvýšenému riziku EAC v porovnaní s celkovou populáciou.

Obezita je ďalším významným rizikovým faktorom pre EAC a toto riziko sa zvyšuje s vyšším BMI. Ako sa ukázalo, abdominálna obezita je spojená so zvýšeným rizikom EAC dokonca aj v prítomnosti normálneho BMI. Vysoký príjem diétnych kalórií a tuku je sám osebe rizikovým faktorom pre EAC. Obezita môže zvýšiť riziko vzniku hiátovej hernie a GERD prostredníctvom zvýšeného intraabdominálneho tlaku, ale zvýšené riziko vzniku EAC môže súvisieť aj s uvoľňovaním prozápalových cytokínov a chemokínov.

O niekoľkých faktoroch sa uvádza, že majú ochrannú úlohu proti rozvoju EAC. Zistilo sa, že prevalencia infekcie Hp je inverzne asociovaná s EAC. Toto zníženie rizika sa odhaduje na 50 %. Zdá sa, že infekcia Hp znižuje riziko EAC znížením žalúdočnej kyslosti. Rovnako ako v prípade ESCC má užívanie NSA protektívny účinok proti vzniku EAC. Ukázal sa aj inverzný vzťah medzi konzumáciou ovocia a zeleniny a výskytom EAC.

### 3.2. Klinická manifestácia

Pacienti s EAC a ESCC majú podobný klinický obraz. V počiatočných štádiách je väčšina pacientov asymptomatická. S postupujúcou chorobou sú najčastejšími symptómami úbytok hmotnosti a progresívna dysfágia. Stanovenie diagnózy môže byť často oneskorené, pretože pacienti, ktorí majú dysfágiu, majú tendenciu vyhnúť sa potravinám, ktoré spôsobujú príznaky. Dysfágia je spočiatku prítomná pri požívaní tuhšej potravy, ale v neskorších štádiách ochorenia sa objavuje aj pri pití tekutín. Dysfágia na tuhú potravu sa zvyčajne vyskytuje pri zúžení priesvitu pažeráka na 13 mm alebo menej. Závažnosť dysfágie a sprievodná strata hmotnosti zo zníženého perorálneho príjmu je úmerná stupňu luminálnej obštrukcie. Odynofágia je menej častým príznakom a zvyčajne poukazuje na prítomnosť ulceróznej lézie.

Ďalšie menej časté klinické prezentácie zahŕňajú palpovateľnú cervikálnu lymfadenopatiu a/alebo bolesť na hrudníku. Bolesť na hrudníku, často vyžarujúca do chrbta, naznačuje možnosť invázie do periezofageálnych štruktúr. Prerastanie tumoru môže viesť k vzniku ezofago-respiračnej fistuly, ktorá sa môže manifestovať opakujúcimi sa pneumóniami alebo pleurálnymi výpotkami. Zriedkavou komplikáciou je vznik ezofago-aortálnej fistuly, ktorá môže spôsobiť závažné krvácanie do gastrointestinálneho traktu a exsanguináciu. Zachrípnutosť je ďalšou zriedkavou prezentáciou, ktorá vzniká poškodením rekurentného laryngeálneho nervu, buď priamo nádorom alebo súvisiacou lymfadenopatiou. Metastázy nádorov pažeráka možno nájsť nielen v lymfatických uzlinách, ale aj v pľúcach, pečeni, mozgu a kostiach.

Fyzikálne vyšetrenie pacienta môže odhaliť príznaky konzistentné s podvýživou a úbytkom hmotnosti. Strata hmotnosti môže mať za následok celkovú kachexiu a stratu svalov. Môže sa vyskytnúť lymfadenopatia v oblasti prednej krčnej a supraklavikulárnej oblasti. Hepatomegália a komplikácie ochorenia pečene môžu byť spojené s metastatickým ochorením pečene.

Laboratórnym vyšetrením sa môže zistiť sideropenická anémia spôsobená nedostatkom železa kvôli chronickému indolentnému krvácaniu z horného gastrointestinálneho traktu. Ďalšími abnormalitami môže byť metabolická alkalóza v dôsledku zvracania a hypernatrémia spôsobená dehydratáciou. Abnormality pečeneových enzýmov, hepatocelulárnych aj cholestatických, môžu odrážať metastatické

postihnutie pečene. Pre rakovinu pažeráka zatiaľ neexistujú žiadne špecifické markery, ale zvýšená hladina karcinoembryonálneho antigénu (CEA) môže byť nápomocná pri monitorovaní recidívy choroby po liečbe.

### 3.3. Diagnostické princípy

Báryová ezofagografia je užitočná pri diagnostike karcinómu pažeráka, zobrazuje defekty v náplni pri slizničných léziách alebo spomalený tranzit kontrastnej látky pri zúženom priesvite pažeráka. Definitívna diagnóza však zahŕňa priamu vizualizáciu nádoru pri endoskopickom vyšetrení, pričom biopsie sú nevyhnutné na histopatologické a imunohistochemické vyšetrenie. Včasný karcinóm môže byť počas EGD vyšetrenia detegovaný ako mierne nepravidelné elevácie alebo malé erytematózne erózie. Sensitivita samotnej biopsie sa udáva na 70 – 90 %, ak sa pridá aj cytologické vyšetrenie sterov tak senzitivita dosahuje takmer 100 %. Akákoľvek lézia pažeráka, ktorá je podozrivá z malignity, musí byť v prípade negatívneho výsledku opakovane rebiopsovaná, nakoľko chyby počas odberu vzoriek môžu viesť k falošne negatívnym výsledkom histologického a cytologického vyšetrenia.

I keď CT je dostatočne senzitívna pre zhodnotenie invázie do aorty, pľúc a iných okolitých štruktúr, ako aj pre zhodnotenie pečenných metastáz, predsa len má nízku presnosť pri určovaní postihnutia regionálnych lymfatických uzlín. Magnetická rezonancia v tomto prípade neposkytuje výhodu pred CT zobrazením. Endoskopická ultrasonografia (EUS) je oproti CT presnejšia pri určovaní T a N štádia u všetkých typov nádorov pažeráka a takisto je užitočná aj pri určovaní resekability. V prípade potreby môžu byť z oblasti intramurálneho nádoru alebo zväčšených lymfatických uzlín odobraté vzorky pomocou tenkoohlavej aspirácie (FNA) s následnou cytopatologickou analýzou. Zhodnotenie metastatického ochorenia zahŕňa vyšetrenie hrudníka a brucha pomocou počítačovej tomografie (CT). Kostné skeny môžu byť užitočné u pacientov, ktorí majú bolesti súvisiacu s postihnutím kostí. V niektorých situáciách sa čoraz viac používa pozitronová emisná tomografia (PET). Všetky spomínané diagnostické modalítity tiež umožňujú staging karcinómu, čo je dôležité pri usmerňovaní terapeutických možností a určení prognózy (tab. 3.2).

### 3.1. Liečba karcinómu pažeráka

Terapeutické prístupy pre ESCC a EAC sú podobné. Liečba závisí od štádia ochorenia. Je rozdelená ako pri iných malignitách na radikálnu a paliatívnu. Základom úspešnej radikálnej liečby je chirurgická liečba s R0 resekciou a lymfadenektómiou. Pri stanovovaní stratégie liečby rozhoduje stav pacienta, komorbidita, lokalizácia nádoru a jeho pokročilosť a postihnutie lymfatických uzlín. Paliatívna liečba je zameraná na zmiernenie príznakov ochorenia, skvalitnenie zvyšku života a jeho predĺženie. Liečebných modalít je niekoľko, počnúc endoskopickými metódami cez rôzne chirurgické postupy až po onkologickú liečbu, ktorá spočíva v chemoterapii, rádioterapii a ich kombinácii. Liečebné modalítity sa často kombinujú, hovoríme o multimodálnom prístupe v liečbe karcinómu pažeráka.

Nakoľko karcinóm pažeráka sa väčšinou diagnostikuje až v pokročilom štádiu choroby, tak iba približne u 60 % pacientov je indikovaná chirurgická liečba, pričom iba u 2/3 je možné vykonať resekčný typ operácie. Ezofagektómia sa podľa literárnych údajov vykonáva približne u 26 % prípadov karcinómu pažeráka vo Veľkej Británii, v 40 % prípadov v Číne a až v 75 % prípadov v Japonsku (najvčasnejší záchyt). Celkovo je 1-ročné prežívanie 18 % a 5-ročné prežívanie iba 5 %.

Liečebnú stratégiu ovplyvňuje najmä T- štádium. Včasné povrchové štádia ochorenia, ktorých rozsah invázie sa posudzuje na základe EUS vyšetrenia, sú indikované

**Tab. 3.2** TNM staging pre rakovinu pažeráka

Primárny tumor (T)	
TX	Primárny tumor nemožno posúdiť
T0	Žiaden dôkaz svedčiaci pre primárny tumor
Tis	Vysoký stupeň dysplázie (high-grade dysplasia, resp. carcinoma in situ)
T1	Tumor postihuje lamina propria, muscularis mucosae alebo submukózu
T1a	Tumor postihuje lamina propria alebo muscularis mucosae
T1b	Tumor postihuje submukózu
T2	Tumor postihuje muscularis propria
T3	Tumor postihuje adventíciu
T4	Tumor postihuje príľahlé štruktúry
T4a	Resekovateľný tumor postihujúci pleuru, perikard alebo bránicu
T4b	Neresekovateľný tumor postihujúci iné príľahlé štruktúry, ako aortu, telá stavcov, tracheu a pod.
Lymfatické uzliny (N)	
NX	Regionálne lymfatické uzliny nemožno posúdiť
N0	Žiadne metastázy do regionálnych lymfatických uzlín
N1	Metastázy do 1-2 regionálnych lymfatických uzlín
N2	Metastázy do 3-6 regionálnych lymfatických uzlín
N3	Metastázy do 7 a viacerých regionálnych lymfatických uzlín
Vzdialené metastázy (M)	
MX	Prítomnosť vzdialených metastáz nemožno posúdiť
M0	Žiadne vzdialené metastázy
M1	Vzdialené metastázy

na endoskopickú liečbu (ESD alebo EMR). Týka sa to nádorov nezasahujúcich do submukózy. Pokročilejšie štádiá sú už indikované na chirurgický výkon. T2 – T3 nádory sú považované za lokálne pokročilé a niekedy sa pristupuje k multimodálnej liečbe, teda k neoadjuvantnej liečbe a následne pri down-stagingu k chirurgickej resekcii. Rovnako pokročilé N-štádium ochorenia môže byť indikáciou na neoadjuvantnú liečbu. I keď kuratívna resekcia je málo pravdepodobná pre T3 alebo N1 štádium, paliatívna resekcia v týchto prípadoch môže poskytnúť 1-2 ročné prežívanie bez prítomných symptómov. T4 ochorenie je väčšinou indikované na definitívnu chemorádioterapiu. Lokálne pokročilé T4-štádium a M1 ochorenie vylučuje kuratívnu chirurgickú liečbu a je indikáciou na niektorý typ paliatívnej liečby. Chirurgická resekčná liečba spočíva v radikálnom odstránení nádoru a lymfatickej drenáže.

Typ operácie sa volí podľa pokročilosti ochorenia a lokalizácie nálezu. V súčasnosti je snaha tak o radikálny výkon, ako aj o zmenšenie operačnej záťaže. Selekcia pacientov je individuálna, vek nehrá takú veľkú úlohu ako skôr celkový stav pacienta a súčasne existujúca komorbidita. Takmer polovica pacientov s karcinómom pažeráka trpí

malnutríciou, väčšinou ide o alkoholikov a fajčiarov, u ktorých býva postihnutá pečeň cirhózou a zároveň pľúca chronickou obštrukčnou chorobou.

Zvolený operačný prístup, typ anastomózy a jej umiestnenie závisí od chirurga, jeho skúseností a zvyklostí pracoviska. Operačné postupy sa rozdeľujú na konvenčné – otvoreným prístupom a miniinvazívne (tab. 3.3). Princípom je en-bloc resekcia a dôkladná lymfadenektómia, uzliny sú postihnuté až v 70 % prípadov. Ezofagektómia aj v súčasnosti predstavuje obrovskú záťaž pre pacienta. Mortalita po ezofagektómii sa udáva v low-volume pracoviskách od 8,1 % – 23 %, pričom v high-volume pracoviskách menej ako 5 %. Komplikácie po ezofagektómii vo všeobecnosti varíujú od 30 do 80 %. Štúdie ukazujú, že miniinvazívny prístup vedie k zníženiu mortality a morbiditu.

O spôsobe, akým sa bude operovať, rozhoduje niekoľko faktorov. Rozhodujúca je lokalita nádoru a jeho štádium. Predchádzajúce operačné výkony v peritoneálnej dutine a v hrudníku môžu byť relatívnou kontraindikáciou na miniinvazívny prístup. Na miniinvazívny postup sú indikované high grade dysplázie, T1 tumory. Pokročilejšie štádiá ako T2 – 3 tumory s N1 sú indikované s pribúdajúcimi skúsenosťami. Selekcia pacientov sa robí na základe prítomnosti resekabilného tumoru, verifikovaného podľa CT/CT-PET, EUS a prípadne bronchoskopického vyšetrenia. Pacienti sú zaradení na operačný výkon na základe multidisciplinárneho seminára.

**Tab. 3.3** Typy operačných postupov používaných pri chirurgickej liečbe karcinómu pažeráka

Otvorená ezofagektómia:

- Ivor-Lewis – kombinuje sa torakotómia a laparotómia, lymfadenektómia dvoch polí (two field lymphadenectomy) a anastomóza konštruovaná v hrudníku;
- Mc-Keown – trojfázová operácia – kombinuje sa transtorakálny a transabdominálny prístup a následne krčný s cieľom konštrukcie anastomózy, lymfadenektómia troch polí (three field lymphadenectomy), pričom štep sa ukladá ortotopicky. Možné je štep prevliekať aj retrosternálne – menej často;
- Orringer – transhiatálna ezofagektómia bez intratorakálneho prístupu, nevyžaduje endobronchiálnu intubáciu, predpokladá menej pľúcnych komplikácií, anastomóza na krku, spochybňuje sa onkologická radikalita.

Miniinvazívna ezofagektómia (MIE):

- Torakoskopická laparoskopická ezofagektómia s anastomózou na krku podľa McKeowna;
- Torakoskopická laparoskopická ezofagektómia podľa Ivor Lewisa s anastomózou v hrudníku;
- Rendez-vous ezofagektómia s anastomózou na krku (neopažerák je umiestnený ortotopicky);
- Hybridná ezofagektómia – Laparoskopická torakotomická ezofagektómia – Torakoskopická laparotomická ezofagektómia

Ezofageálne stentovanie hrá dôležitú úlohu pri paliatívnej liečbe pacientov s rakovinou pažeráka alebo extramurálnou kompresiou pažeráku v dôsledku malignity (napr. mediastinálne metastázy). Výber optimálneho paliatívneho prístupu môže byť zložitý a závisí od faktorov súvisiacich s pacientom a jeho chorobami. Optimálny paliatívny prístup je určovaný aj prognózou pacienta. Výsledky z randomizovaných kontrolovaných štúdií, porovnávajúce zavedenie stentu s jednorazovou paliatívnou brachyterapiou, ukázali, že brachyterapia poskytuje lepšiu dlhodobú úľavu od dysfágie a je spojená s menším počtom komplikácií. Pacienti s miernou dysfágiou a relatívne dlhšou očakávanou dĺžkou života sú preto najlepšie liečení brachyterapiou. Umiestnenie stentu ako počiatočného paliatívneho prístupu je vyhradené pre pacientov s ťažkou dysfágiou a predpokladanou kratšou dĺžkou života. Ako sekundárny paliatívny prístup je možné uvažovať o zavedení stentu u pacientov s pretrvávajúcim alebo opakujúcim sa nádorovým rastom po brachyterapii.

Európska spoločnosť pre gastrointestinálnu endoskopiю vo svojich nedávnych usmerneniach o stentovaní pažeráka, u pacientov s dlhšou očakávanou dĺžkou života, odporúča brachyterapiu buď ako platnú alternatívu stentovania pažeráka alebo ako prídavnú metódu k stentovaniu u pacientov s rakovinou pažeráka s malígnou dysfágiou. Neodporúča sa použitie súbežnej vonkajšej rádioterapie s liečbou pažerákovým stentom. Rovnako sa neodporúča zaviesť stent ako premostenie k následnej operácii rakoviny pažeráka alebo pred predoperačnou chemorádioterapiou. Súvisí to s pozorovaným vysokým výskytom nežiaducich účinkov, pričom k dispozícii sú iné uspokojivé alternatívy, ako je napr. zavedenie výživovej sondy.

### 3.2. Prognóza karcinómu pažeráka

Päťročné prežitie liečeného karcinómu pažeráka je závislé od štádia TNM a použitej liečby. Nádory postihujúce sliznicu majú iba 5-9 % šancu metastázovania do lymfatických uzlín, zatiaľ čo hlbšie (submukózne) lézie majú 19-44 % pravdepodobnosť, že už budú postihnuté aj lymfatické uzliny. Podľa posledných štúdií je N štádium rakoviny pažeráka nezávislým faktorom ovplyvňujúcim celkové prežitie a prežitie bez ochorenia. Napriek nedávnemu pokroku v liečbe je najnovšie hlásené celkové 5-ročné prežitie len 17 %. Pre štádia T1 a T2 bez postihnutia lymfatických uzlín môže byť samotná chirurgia liečebná vo viac ako 60 % prípadov. Prítomné je lepšie 5-ročné prežívanie lokálnej (33,7 %) alebo regionálnej (16,9 %) nodálnej choroby v porovnaní so vzdialenou (2,9 %) uzlinovou chorobou pri prezentácii.

Výskyt závažných pooperačných komplikácií, ktoré sa objavujú u približne tretiny pacientov, má dlhodobý negatívny vplyv na kvalitu života súvisiacu so zdravím u pacientov, ktorí prežijú počas 5 rokov pri rakovine pažeráka. Dyspnoe, únava, obmedzenie prijímania potravy, ťažkosti s spánkom a GERD sa v priebehu sledovania postupne zhoršujú u tých, ktorí majú takéto závažné pooperačné komplikácie v porovnaní s tými, ktorí nemajú závažné chirurgické komplikácie.

Pre pacientov s metastatickým ochorením je liečba paliatívna, zahŕňajúca systémovú chemoterapiu, endoskopické zavedenie expandovateľného kovového stentu, vytvorenie perkutánnej endoskopickkej gastrotómie na dodávanie výživy do žalúdka distálne od tumoróznej masy, celkovú parenterálnu výživu a kontrolu bolesti.

### 3.3. Literatúra

1. Patel NC, Ramirez FC: Esophageal tumors. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds: Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 10<sup>th</sup> Edition, Philadelphia: Saunders, 2015: 773-791.
2. Rustagi AK: Neoplasms of the esophagus and stomach. In: Goldman L, Schafer AI, eds: Goldman-Cecil medicine. 25<sup>th</sup> Edition, Philadelphia: Saunders, 2015: 1313- 1320.
3. Janík M, Lučenič M, Juhos P, Haruštiak S. Miniinvazívna chirurgia v liečbe karcinómu pažeráka. Onkologia. 2016; 11: 44-49.
4. Napier KJ, Scheerer M, Misra S. Esophageal cancer: A Review of epidemiology, pathogenesis, staging workup and treatment modalities. World J Gastrointest Oncol. 2014; 6(5): 112-20.
5. Tirumani H, Rosenthal MH, Tirumani SH, et al. Esophageal Carcinoma: Current Concepts in the Role of Imaging in Staging and Management. Can Assoc Radiol J. 2015; 66(2): 130-9.

## 4. Dyspepsia horného typu (E.Veseliny)

Dyspepsia predstavuje častý klinický problém predovšetkým pre praktických lekárov a gastroenterológov. Pod pojmom **dyspepsia** obvykle rozumieme spoločné označenie súboru polymorfných tráviacich ťažkostí, ktoré sú väčšinou prejavom rôznych gastrointestinálnych chorôb, vyskytujú sa však často aj ako sprievodný jav pri ochoreniach iných orgánov. Podľa prevažujúcej lokalizácie ťažkostí môžeme dyspepsiou rozdeliť na **dyspepsiou hornú** (bolesť alebo dyskomfort lokalizované do epigastria alebo okolia pupku), a **dyspepsiou dolnú** (bolesť alebo dyskomfort v celom bruchu, ktoré sú obvykle spojené s poruchou vyprázdňovania). V anglosaskej literatúre sa pod termínom dyspepsia myslí obvykle dyspepsia horného typu, pričom je definovaná prítomnosťou jedného alebo viacerých z nasledujúcich symptómov: bolesť v epigastriu, pálenie v epigastriu, pocit plnosti po jedle, pocit včasnej sýtosti.

Príčinou dyspeptických ťažkostí môžu byť organické abnormality tráviaceho systému (napr. peptický vred, refluxová choroba pažeráka (GERD), ochorenia žľazy, pankreasu, čriev, malignity, polievkové zmeny a pod.) alebo jeho funkčné poruchy. Diferenciálna diagnóza dyspeptických ťažkostí je rozsiahla a etiopatogenéza je heterogénna.

Podľa toho, či príčina dyspeptických ťažkostí u daného pacienta už bola (alebo nebola) diagnosticky doriešená, môžeme prípady dyspepsie klasifikovať nasledovne: - **dyspepsia nediferencovaná** (organické ochorenia zatiaľ vyšetreniami neboli vylúčené), - **dyspepsia organická** (spôsobená organickým ochorením tráviaceho systému), - **dyspepsia funkčná** (organické ochorenia boli vykonanými vyšetreniami vylúčené), - **dyspepsia sekundárna** (príčinou je ochorenie nachádzajúce sa mimo tráviaceho systému – gynekologické, urologické, metabolické, endokrinné a pod.)

Podľa priebehu rozdeľujeme dyspepsiou na **akútnu** (zvyčajne infekčného alebo alimentárneho pôvodu) a **chronickú** (má dlhodobý, obvykle viac ako tri mesiace trvajúci, intermitentný, prípadne sezónne viazaný priebeh, pričom môže byť podmienená buď organicky alebo funkčne).

**Funkčná dyspepsia (FD)** sa definuje prítomnosťou klinických príznakov z gastroduodenálnej oblasti, bez dokázateľného organického, systémového alebo metabolického ochorenia, ktoré by mohlo tieto príznaky vysvetľovať. Príznaky FD (tab. 4.1) musia trvať minimálne 3 mesiace v rámci posledného roku (nemusia však byť kontinuálne), pričom začiatok príznakov musí byť minimálne 6 mesiacov pred stanovením diagnózy FD.

Ročná prevalencia dyspepsie horného typu predstavuje v krajinách Európy a USA približne 25%. Výskyt dyspepsie je rovnako častý u žien aj u mužov. Len asi polovica ľudí s dyspeptickými ťažkosťami v Európe a v USA vyhľadá lekársku pomoc. Napriek tomu predstavuje manažment dyspeptických ťažkostí značný podiel bežnej klinickej praxe: 2 – 5 % konzultácii v ambulancii praktického lekára, pričom v gastroenterologickej praxi je až 30 – 40 % konzultácii kvôli funkčným tráviacim poruchám.

**Tab. 4.1** Diagnostické kritéria pre jednotlivé kategórie funkčnej dyspepsie

<p>B1a. Diagnostické kritéria pre PDS</p> <p>Musia zahŕňať <i>jedno alebo oboje</i> z nasledujúceho:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Pocit nepríjemnej <i>postprandiálnej plnosti</i>, ktorý sa vyskytuje po bežne veľkom jedle, aspoň niekoľkokrát za týždeň</li><li>2. Pocit <i>včasnej sýtosti</i>, ktorý bráni dojedaniu bežného jedla, aspoň niekoľkokrát za týždeň</li></ol> <p>Podporné kritéria:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Môže byť prítomné nafukovanie v hornej polovici brucha, postprandiálna nauzea alebo nadmerné grganie</li><li>2. EPS môže koexistovať</li></ol>
<p>B1b. Diagnostické kritéria pre EPS</p> <p>Musia zahŕňať <i>všetko</i> z nasledujúceho:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. <i>Bolesť alebo pálenie lokalizované v epigastriu</i>, aspoň strednej intenzity, najmenej raz za týždeň</li><li>2. Bolesť je intermitentná</li><li>3. Nie je generalizovaná alebo lokalizovaná do iných brušných alebo hrudných regiónov</li><li>4. Neustupuje po defekácii alebo odchode plynov</li><li>5. Nesplňa kritéria pre poruchy žlčníka a Oddiho sfinktera</li></ol> <p>Podporné kritéria:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Bolesť môže byť pálivého charakteru, ale bez retrosternálnej komponenty</li><li>2. Bolesť je bežne indukovaná alebo uvoľnená príjmom jedla, ale môže sa vyskytovať aj na lačno</li><li>3. PDS môže koexistovať</li></ol>

EPS – syndróm epigastrickej bolesti (angl. epigastric pain syndrome), PDS – syndróm postprandiálnej nevoľnosti (angl. postprandial distress syndrome)

#### 4.1. Etiopatogenéza a diferenciálna diagnóza dyspepsie

Prípady hornej dyspepsie možno z etiologického hľadiska rozdeliť do 3 skupín: 1. dyspepsia s identifikovanou príčinou (napr. peptický vred, ezofagitída, malignita a pod.), 2. dyspepsia s identifikovanou patofyziologickou alebo mikrobiologickou abnormalitou, ktorej klinický význam pre vznik dyspepsie však nie je jasný (napr. gastritída pri infekcii *Helicobacter pylori* (Hp), histologicky verifikovaná duodenitída, dysmotilita gastroduodéna a pod.), 3. dyspepsia s neidentifikovanou príčinou, ktorá by vysvetľovala prítomné symptómy – t. j. FD.

Ochorenia, ktoré najčastejšie spôsobujú dyspepsiu horného typu sú uvedené v tab 4.2.

Etiopatogenéza organickej a sekundárnej dyspepsie vyplýva z porúch pri základnom ochorení.

V otázkach etiopatogenézy FD doteraz neexistuje jednotný názor na mechanizmy jej vzniku a vývoja. Ide pravdepodobne o heterogénnu skupinu porúch s rôznymi mechanizmami vzniku, ktoré sa u jednotlivých pacientov uplatňujú v rozličnom rozsahu. Určitú úlohu tu zrejme zohráva aj genetická predispozícia.

Hp má dôležitú úlohu v etiopatogenéze peptického vredu, ale jeho vzťah k vzniku a priebehu FD nie je dostatočne objasnený. V závislosti od prevalencie Hp v danej populácii, môžeme infekciu Hp identifikovať u 20-60 % pacientov s FD, avšak jej klinická významnosť je u väčšiny týchto pacientov neznáma. Dodnes sa nenašiel presvedčivý dôkaz o kauzálnom vzťahu Hp ku špecifickým symptómom

FD. Preto pacientov s FD a súčasne zistenou Hp chronickou gastritídou (bez peptického vredu) nevylučujeme z kategórie pacientov s FD.

**Tab. 4.2** Najčastejšie príčiny dyspepsie horného typu

.Výskyt	Ochorenie
≤ 60%	funkčná dyspepsia
5% - 15%	peptický vred gastroduodéna
5% - 15%	refluxová ezofagitída
< 2%	karcinóm žalúdka alebo pažeráka
zriedkavé	<ul style="list-style-type: none"> <li>- choroby biliárneho traktu</li> <li>- gastroparéza</li> <li>- pankreatitída, karcinóm pankreasu</li> <li>- malabsorpčný syndróm</li> <li>- lieky (nesteroidové antireumatiká, antibiotiká, preparáty železa, draslíka, alkohol, alendronát, digoxín, teofylíny, orlistat, metformín, akarbóza a pod.)</li> <li>- infiltrácia žalúdka (Crohnova choroba, sarkoidóza)</li> <li>- metabolické poruchy (hyperkalciémia, hyperkaliémia, a pod.)</li> <li>- hepatóm,</li> <li>- ischemia čreva</li> <li>- systémové ochorenia (diabetes mellitus, ochorenia štítnej žľazy a príštítných teliesok, ochorenia spojivového tkaniva)</li> <li>- črevné parazity (giardiáza, strongyloidóza a pod.)</li> </ul>

#### 4.2. Diagnostické princípy

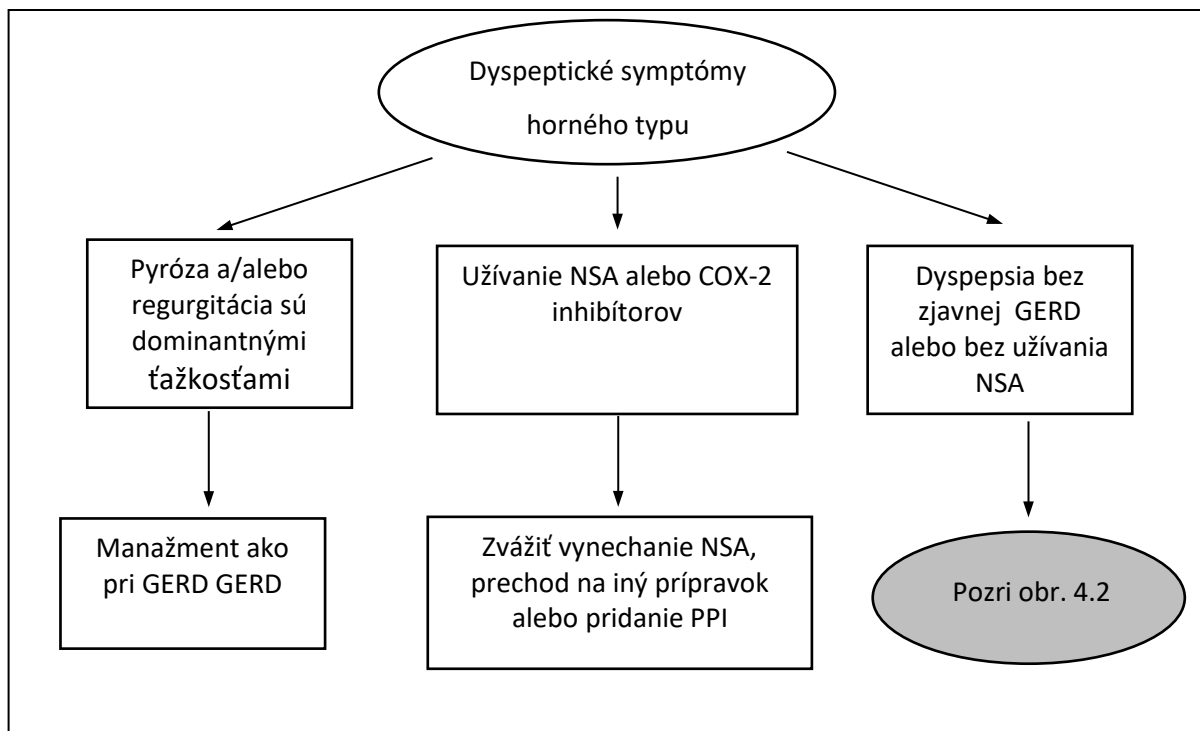
Základom vyšetrenia každého pacienta s horným typom dyspepsie je podrobná anamnéza a fyzikálne vyšetrenie. **Dôkladná anamnéza** slúži na vylúčenie príčin dyspepsie mimo gastrointestinálny trakt (GIT) a na zistenie **alarmujúcich znakov** (tab. 4.3) a **rizikových faktorov**, ktoré si vyžadujú adekvátnu a včasnú reakciu lekára. Aj keď uvedené alarmujúce znaky a rizikové faktory majú nízku pozitívnu predikatívnu hodnotu pre organické ochorenia GIT, sú dôvodom na včasné indikovanie vyšetrení, akými sú: ezofago-gastro-duodenoskopia (EGD), abdominálna ultrasonografia (USG), prípadne ďalšie vyšetrenia v rámci komplexnej diferenciálnej diagnostiky predpokladaných ochorení GIT.

**Tab. 4.3** Alarmujúce znaky pri dyspepsii

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vek nad 55 rokov s novým vznikom dyspepsie</li> <li>- Rodinná anamnéza rakoviny horného tráviaceho traktu</li> <li>- Nechcený hmotnostný úbytok</li> <li>- Gastrointestinálne krvácanie</li> <li>- Progresívna dysfágia</li> <li>- Odynofágia</li> <li>- Nevysvetlená sideropenická anémia</li> <li>- Perzistujúce zvracanie</li> <li>- Palpovateľná masa alebo lymfadenopatia</li> <li>- Ikterus</li> </ul>
---

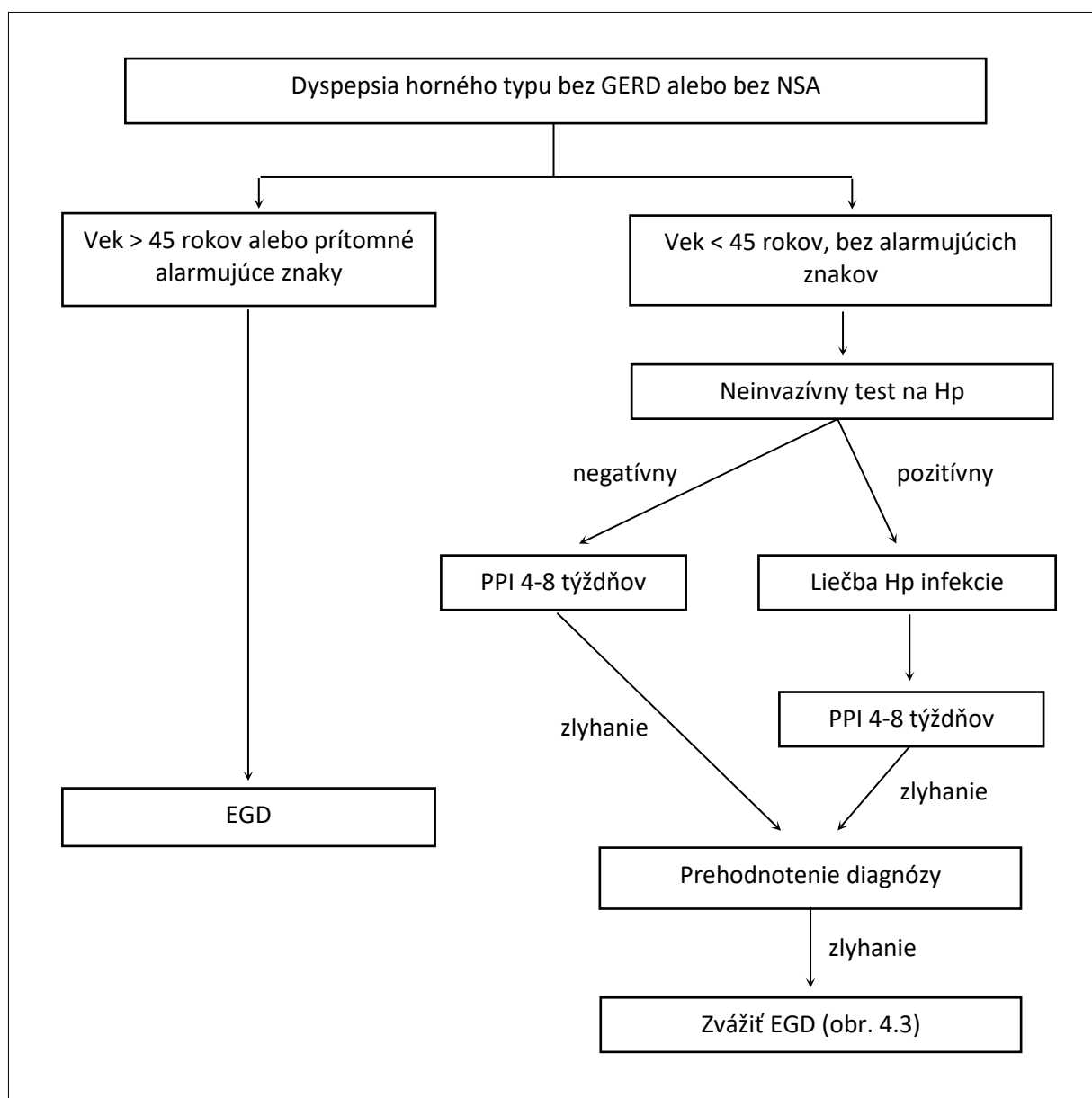
Zhodnotenie získaných anamnestických údajov a klinického nálezu je základom rozhodnutia o začatí empirickej liečby, alebo o indikovaní laboratórnych a ďalších pomocných vyšetrení (obr. 4.1 a obr. 4.2).

Neinvazívne vyšetrenia na dôkaz infekcie Hp sa odporúčajú u pacientov s horným typom dyspepsie do 45 rokov ich veku, bez prítomných alarmujúcich znakov a závažných rizikových faktorov. Tzv. zlatým štandardom je dychový test s použitím značkovej urey (izotopom  $^{13}\text{C}$ ). Alternatívou dychového testu je stanovenie antigénu Hp v stolici. Dva týždne pred uvedenými vyšetreniami je u pacienta potrebné vynechať lieky zo skupiny inhibítorov protónovej pumpy (PPI), ktoré môžu v dôsledku potlačenia aktivity Hp ureázy viesť k falošne negatívnym výsledkom testu. Vyšetrenie protilátok proti Hp (IgG a IgA) v sére nie je dostatočne senzitívne a špecifické, preto sa v súčasnosti už neodporúča.



**Obr. 4.1** Iniciálny manažment dyspepsie horného typu

GERD – refluxová choroba pažeráka (angl. Gastro-Esophageal-Reflux-Disease), NSA – nesteroidové antireumatiká, PPI – inhibítory protónovej pumpy, COX-2 – cyklooxygenáza typu 2



**Obr. 4.2** Manažment nediferencovanej dyspepsie horného typu

EGD – ezofago-gastro-duodenoskopia, GERD – refluxová choroba pažeráka (angl. Gastro-Esophageal-Reflux-Disease), Hp – Helicobacter pylori, NSA – nesteroidové antireumatiká, PPI – inhibítory protónovej pumpy

### 4.3. Manažment pacientov s dyspepsiou horného typu

Prístup ku pacientovi s dyspepsiou horného typu závisí od prítomnosti, alebo neprítomnosti, zistených alarmujúcich znakov a rizikových faktorov, ďalej od veku pacienta a lokálnej prevalencie infekcie Hp. Postup liečby u pacienta s dosiaľ diagnosticky nespresnenou dyspepsiou sa odlišuje od postupu u pacienta, kde sa vykonali potrebné vyšetrenia na objasnenie alebo vylúčenie „organickej“ príčiny dyspepsie (obr. 4.1 a obr. 4.2).

#### 4.3.1. Manažment pacientov s nediferencovanou dyspepsiou

Na základe subjektívnych ťažkostí pacienta, anamnézy a fyzikálneho vyšetrenia je potrebné najprv vylúčiť príčiny mimo tráviaci trakt. V prípade prítomnosti častých typických príznakov GERD (výskyt pyrózy a/alebo regurgitácie viac ako raz za týždeň) by sa mala stanoviť pracovná diagnóza GERD a začať príslušná liečba (obr. 4.1). Pokiaľ pacient užíva prípravky kyseliny acetylsalicylovej alebo iných NSA, môžu byť tieto príčinou jeho dyspeptických ťažkostí.

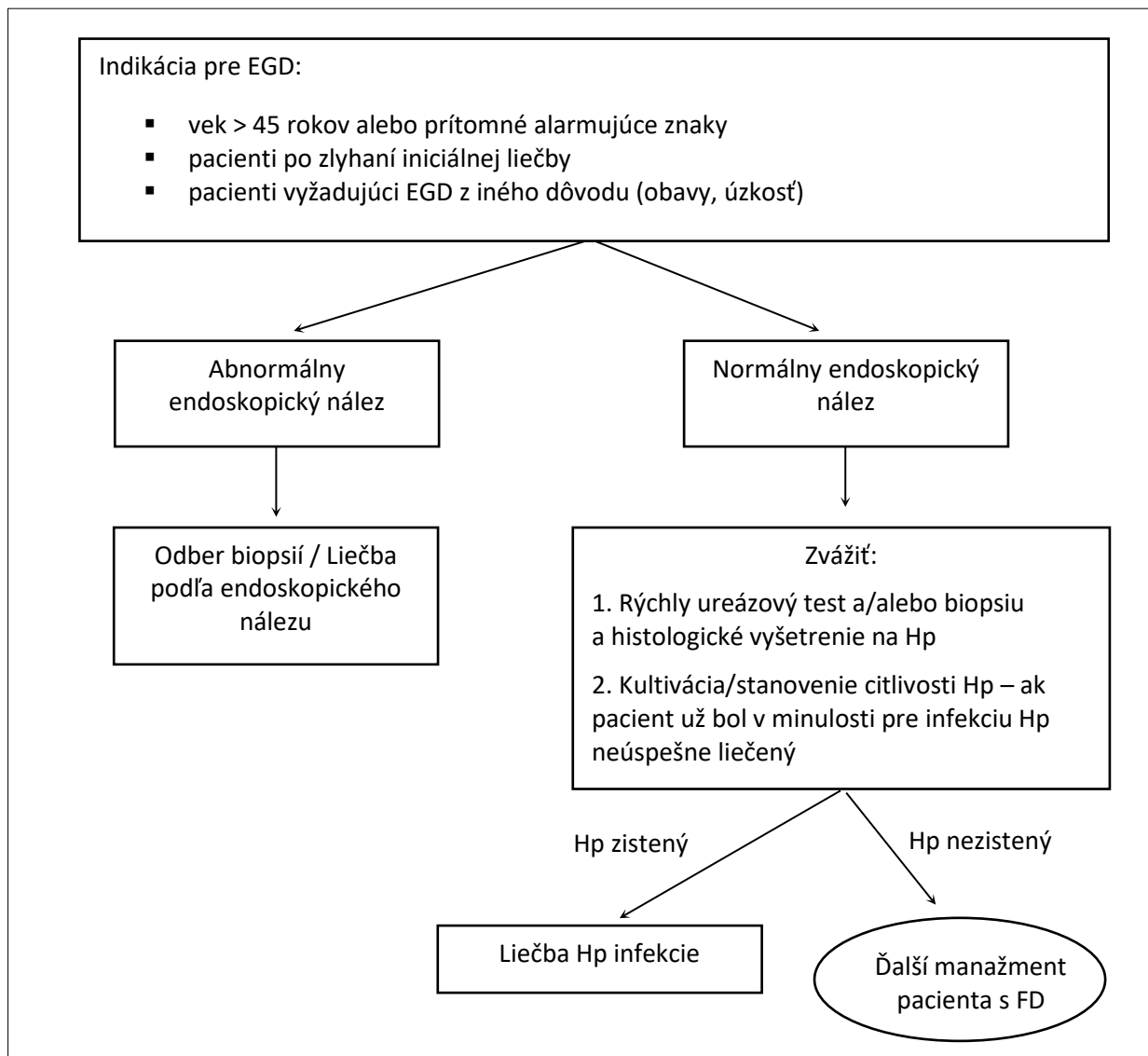
**Včasná EGD** sa indikuje u pacientov s alarmujúcimi znakmi a rizikovými faktormi, alebo u pacientov vo veku nad 45 rokov. Diagnostický prínos EGD stúpa s vekom pacienta, pričom veková hranica sa v rôznych odporúčaniach líši (najčastejšie od 45 do 55 rokov) v závislosti od prevalencie rakoviny žalúdka v danom regióne.

Ak u pacienta mladšieho ako 45 rokov nie sú prítomné alarmujúce znaky alebo závažné rizikové faktory organického postihnutia horného GIT, odporúča sa v súčasnosti **postup „testuj a lieč“** (*angl. test-and-treat strategy*). Ide o neinvazívne vyšetrenie prítomnosti infekcie Hp s následnou eradikačnou liečbou v prípade pozitívneho výsledku (obr. 4.2). Výhodou tohto postupu je, že vedie k preliečeniu novej peptickej vredovej choroby v pozadí a súčasne zabraňuje možným komplikáciám vredovej choroby v budúcnosti. Zvažovaným potenciálnym prínosom môže byť aj zníženie rizika vzniku adenokarcinómu žalúdka. Na druhej strane, tento postup vedie k zvýšenému užívaniu antibiotík a k možnému riziku zvyšovania rezistencie Hp a iných baktérií na antibiotiká. Avšak postup „testuj a lieč“ sa ukázala byť účinnou, bezpečnou a cenovo efektívnou stratégiou, ktorá znižuje počet endoskopických vyšetrení.

V prípade neúspechu postupu „testuj a lieč“ sa ako následný krok odporúča empirický **terapeutický test s PPI** (vo zvyčajnom dennom dávkovaní v trvaní 4-8 týždňov). Pacientovi sa zároveň odporúča aj úprava životosprávy (obr. 4.2). V iniciálnej liečbe je empirický terapeutický PPI test oproti postupu „testuj a lieč“ cenovo efektívny v populácii s nízkou prevalenciou Hp infekcie (< 20 %), kým stratégia „testuj a lieč“ je ako prvý krok cenovo efektívna v populácii s vysokou prevalenciou Hp infekcie.

Pacienti, u ktorých sa empirickou liečbou s PPI alebo eradikačnou liečbou infekcie Hp podarilo uspokojivo ovplyvniť prítomné dyspeptické ťažkosti, nevyžadujú už v danom čase ďalšie diagnostické postupy alebo liečbu. Tie sa zvažujú v prípade relapsu dyspepsie.

Pri neúspechu uvedených postupov liečby alebo pri skorom relapse dyspeptických ťažkostí je indikovaná EGD (obr. 4.2 a obr. 4.3).



**Obr. 4.3** Postup v prípade indikovanej ezofagogastroduodenoskopie.

EGD – ezofago-gastro-duodenoskopia, FD – funkčná dyspepsia, Hp – *Helicobacter pylori*

#### 4.3.2. Manažment pacientov s diferencovanou dyspepsiou

V prípade organickej alebo sekundárnej dyspepsie sa terapia zameriava predovšetkým na ovplyvnenie základného ochorenia.

#### 4.3.3. Manažment pacienta s funkčnou dyspepsiou

Dôležitým momentom pri liečbe funkčných porúch je nadviazanie vzťahu dôvery medzi lekárom a pacientom. Lekár by mal poznať rodinné zázemie pacienta, charakter jeho zamestnania a záľub, jeho životosprávu a rizikové faktory životného štýlu. Empatickým prístupom a bežnou psychoterapeutickou intervenciou môže podstatne prispieť k zmierneniu ťažkostí pacienta. Cieľom informovania pacienta je objasnenie benígnej, funkčnej povahy prítomných dyspeptických

symptómov, ich relabujúcej povahy a možností i očakávanej účinnosti ich nefarmakologického ovplyvnenia.

Odporúčame dodržiavanie pravidiel **správnej životosprávy** (dostatočný odpočinok a spánok, primeraný oddych, aktívna relaxácia, primeraný fyzický pohyb a pod.). **Diétne opatrenia** upravujeme individuálne. Vhodné je odporučiť pravidelné stravovanie, konzumáciu viacerých a menších porcií jedla za deň. Odporúča sa obmedziť konzum alkoholických nápojov a kávy, zákaz fajčenia.

Pokiaľ realizované nefarmakologické liečebné postupy nie sú u pacienta dostatočne účinné, je potrebné pristúpiť k **farmakologickej liečbe**. V tejto súvislosti si treba uvedomiť, že hodnotenie účinnosti farmakoterapie pri FD je ovplyvnené vysokým placebo efektom (udáva sa až v rozmedzí 20 – 60 %).

V iniciálnom prístupe sa odporúča ovplyvniť vedúci príznak FD. **Antisekretorická liečba** (PPI sú v úľave dyspepsie účinnejšie než antagonisti  $H_2$  receptorov –  $H_2RA$ ) sa indikuje predovšetkým u pacientov, kde je dominantným symptómom bolesť. Obvykle postačuje štandardné denné dávkovanie PPI (napr. *omeprazol* 20 mg 1x denne, *lanzoprazol* 30 mg 1x denne, *pantoprazol* 40 mg 1x denne). U pacientov s dominujúcimi postprandiálnymi ťažkosťami (pocit plnosti a/alebo včasnej sýtosti) sa v úvode liečby indikujú predovšetkým **prokinetiká** (*itoprid*), nakoľko u tejto skupiny pacientov antisekretorické liečivá zvyčajne nemajú dostatočný efekt. V minulosti pomerne často používané prokinetiká – *metoclopramid* a *domperidon* – sa pre možné nežiaduce účinky (neurologické, poruchy srdcového rytmu a pod.) odporúča užívať len krátky časový úsek (*metoclopramid* maximálne 5 dní, *domperidon* maximálne 7 dní) V prípade nedostatočného účinku danej liečby sa odporúča po 4-8 týždňoch výmena za alternatívny typ (t.j. antisekretorický liek za prokinetikum a naopak). Aj keď pacienti s FD často sami užívajú antacidá, doteraz neexistujú presvedčivé dôkazy o ich účinnosti v tejto indikácii. To isté možno povedať vo vzťahu k účinnosti sukralfátu.

V prípade dokázanej infekcie HP sa u pacientov s FD odporúča eradikačná liečba, aj ako prevencia výskytu peptickej vredovej choroby a jej komplikácii, ako aj výskytu karcinómu žalúdka. Účinnosť eradikačnej liečby vo vzťahu k ovplyvneniu dyspeptických ťažkostí však ostáva naďalej otázná.

#### 4.3.4. Manažment pacienta s relapsom funkčnej dyspepsie

Keďže FD je typická svojím chronickým priebehom s obdobiami zhoršenia, prípadne relapsu dyspeptických ťažkostí, je potrebné predpokladať, že aj po úspešnej iniciálnej liečbe sa dyspeptické symptómy s väčším alebo menším časovým odstupom budú opakovať.

V prípade relapsu dyspepsie sa odporúča predovšetkým zopakovať liečbu, ktorá bola v predchádzajúcom období účinná.

U niektorých pacientov však vyššie uvedené opatrenia neprinášajú dostatočný terapeutický efekt a potrebné je individuálne zvažovať alternatívne alebo doplnkové liečebné postupy. V určitých prípadoch môže byť úspešné akcentovanie psychosociálnej podpory zo strany ošetrojúceho lekára, iných zdravotníckych pracovníkov, prípadne s vhodným zapojením príbuzných pacienta. Potrebné je včas zvážiť aj indikáciu podpornej psychofarmakoterapie v spolupráci s psychiatrom. Vhodnými sú zvyčajne liečivá zo skupiny anxiolytík a antidepresív. V nefarmakologickej liečbe FD sa ukazuje byť sľubnou psychoterapia, rôzne relaxačné techniky a hypnoterapia.

V rámci dlhodobého sledovania pacienta je vždy potrebné myslieť aj na možnosť vývoja organického postihnutia GIT a riadiť sa hodnotením aktuálneho klinického stavu.

#### 4.4. Literatúra

1. Tack J: Dyspepsia. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds: Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 10<sup>th</sup> Edition, Philadelphia: Saunders, 2015: 194-206.
2. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, et al. Functional gastroduodenal disorders. Gastroenterology. 2006; 130: 1466-79.
3. Veseliny E, Zakuciová M, Jarčuška P. Manažment a racionálna farmakoterapia dyspepsie. Metodický list racionálnej farmakoterapie. 2007; 11(44): 1-4.
4. Talley NJ, Vakil NB, Moayyedi P. American gastroenterological association technical review on the evaluation of dyspepsia. Gastroenterology. 2005; 129: 1756-80.
5. Hunt RH, Xiao SD, Megraud F, et al. Helicobacter pylori in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. J Gastrointest Liver Dis. 2011; 20: 299-304.

## 5. Peptická vredová choroba gastroduodéna (E.Veseliny)

Termín peptická vredová choroba (PVCH) sa používa na označenie ulcerácii a erózií v žalúdku a dvanástniku, ktoré vznikli z rôznych príčin. Vred v GI trakte sa obvykle definuje ako lézia sliznice veľkosti  $\geq 5$  mm, ktorá pri histologickom vyšetrení presahuje do submukózy a v endoskopickom obraze sa javí, že má výraznú hĺbku. Erózia predstavuje léziu menšiu ako 5 mm, ktorá pri histologickom vyšetrení nedosahuje submukózu. Endoskopické odlíšenie ulcerácie od erózie je častokrát len arbitrárne.

PVCH už svojím názvom vyjadruje súvislosť vredov s prítomnosťou žalúdočnej šťavy, t. j. kyseliny a pepsínu. Na túto súvislosť poukázal v r. 1910 ako prvý, chorvátsky lekár Schwarz, keď vyslovil svoje presvedčenie, že „bez kyseliny nie je vredov“. PVCH bola považovaná za chronické, cyklicky sa opakujúce ochorenie bez poznania príčiny jej vzniku. Preto sa nehovorilo o jej etiológii, ale vždy len o etiopatogenéze. Z tohto pohľaduboli peptické vredy (PV) žalúdka a dvanástnika zaraďované medzi multifaktoriálne, polyetiologické syndrómy, pri ktorých dochádza k poškodeniu steny tráviaceho traktu. Desaťročia sa výskum zameriaval na úlohu sekrécie žalúdočnej kyseliny a účinky stresu, osobnostného typu a genetiky v patogenéze PVCH. Objav histamínových ( $H_2$ ) receptorov a vývoj antagonistov  $H_2$  receptorov ( $H_2RA$ ), ako aj následne objavenie inhibítorov protónovej pumpy (PPI – proton pump inhibitors), viedlo ku významným zmenám v manažmente PVCH. Objavenie *Helicobacter pylori* (Hp) a jeho úlohy v etiopatogenéze PVCH transformovalo túto chorobu z chronickej a rekurentnej na chorobu liečiteľnú. Infekcia Hp zostáva naďalej dôležitou príčinou PVCH vo svete. V rozvinutých krajinách sa časté používanie nesteroidových antireumatík (NSA), vrátane nízko dávkovaného aspirínu na kardiovaskulárne indikácie, ukazuje ako hlavná príčina PVCH, najmä medzi staršou populáciou.

Vredy žalúdka a dvanástnika sa zvyčajne vyskytujú v oblasti slizničného zápalu. Tento zápal, nazývaný gastritída, duodenitída alebo bulbitída, môže byť niekedy rozpoznaný počas endoskopie na základe prítomného edému a začervenania sliznice. Pre definitívnu diagnostiku zápalu sliznice je však potrebné mikroskopické zhodnotenie bioptických vzoriek získaných pri endoskopii. Gastritída je kategorizovaná endoskopickými a histologickými kritériami, pričom granulocyty dominujú pri aktívnej gastritíde a mononukleárne bunky pri chronickej gastritíde. Gastritída je ďalej klasifikovaná podľa postihnutého segmentu žalúdka: antrum-predominantná gastritída, korpus-predominantná gastritída a pangastritída. Nakoniec, absencia alebo prítomnosť premaligných štádií poškodenia sliznice v dôsledku dlhotrvajúceho zápalu definuje kategórie nonatrofickej a atrofickej gastritídy.

Žalúdočné vredy sa rozdeľujú na proximálne vredy, lokalizované v tele žalúdka, a distálne vredy, ktoré sa nachádzajú v oblasti žalúdočného antra a angulárnej riasy. Žalúdočné vredy sú umiestnené hlavne pozdĺž malej kľučky, najmä v prechodnej slizničnej zóne tela a antra žalúdka. Dvanástnikové vredy sú zvyčajne umiestnené na prednej alebo zadnej stene duodenálneho bulbu alebo príležitostne na oboch miestach („kissing ulcers“).

Vredy môžu byť lokalizované v pažeráku (ulcerózne štádium refluxovej ezofagitídy), v žalúdku, dvanástniku, jejune, po operačných výkonoch na žalúdku v gastroenteroanastomóze alebo v odvodnej jejunálnej kľučke. Iné peptické vredy sa môžu vyskytnúť v mieste metaplastickej alebo heterotopickej žalúdočnej sliznice napríklad v Meckelovom divertikule, rekte alebo Barrettovom pažeráku. U pacientov s veľkou hiátovou herniou sa môžu na úrovni herniácie vyvinúť tzv. Cameronové vredy. Dieulafoy vredy, ktoré predstavujú drobné slizničné poškodenie nad

intramurálnou arteriolou, môžu viesť k závažnému krvácaniu. I keď sa tieto lézie môžu vyskytovať v celom gastrointestinálnom trakte, až dve tretiny sú lokalizované v žalúdku.

Termín PVCH bol rezervovaný len pre recidivujúce peptické vredy, tzv. **primárne vredy**. Dnes sa vie, že chronickosť a tendencia k recidívam súvisia s infekciou *Helicobacter pylori* (Hp). Všetky ostatné vredy, t. j. non Hp pozitívne sú považované za **vredy sekundárne**.

### 5.1. Epidemiológia

Celosvetová prevalencia gastritídy odráža prevalenciu Hp infekcie, ktorá sa medzi krajinami vo svete značne líši. Na základe výsledkov štúdií z rokov 2009 až 2011 sa prevalencia infekcie Hp pohybovala od 7% do 87%, v závislosti od diagnostických metód a od skúmanej populácie. Najnižšia prevalencia bola pozorovaná v USA a európskych krajinách (7% až 33%), z oblasti Japonska a Číny sa hlásené prevalence pohybovali od 56% do 72%. Kolonizácia s Hp je prakticky vždy spojená s chronickou aktívnou gastritídou, ktorá pretrváva tak dlho, ako jednotlivец zostáva kolonizovaný a iba pomaly zmizne 6 až 24 mesiacov po úspešnej eradikácii Hp. Ku kolonizácii s Hp zvyčajne dochádza v prvej dekáde života a potom zostáva celoživotne. V rozvojových krajinách vysoký stupeň kolonizácie zapríčiňuje vysokú prevalenciu Hp gastritídy (často  $\geq 80\%$ ) vo všetkých vekových skupinách, vrátane detí. V západných krajinách v posledných desaťročiach výrazne klesol kolonizačný tlak u detí, čo viedlo k fenoménu, že prevalence Hp gastritídy je v súčasnosti pod 20% u mladých dospelých, ale u starších osôb dosahuje 40 až 60%. Niektoré nedávne štúdie naznačujú, že tento pokles výskytu Hp infekcie u detí sa spomalil alebo až zastavil, v dôsledku faktorov, ako je napr. rastúce využívanie zariadení starostlivosti o deti. Napriek tomu pokles Hp infekcie v populáciách rozvinutých krajín bol v posledných dekádach veľmi markantný.

Výskyt PVCH v západných krajinách prudko vzrástol koncom 19. a začiatkom 20. storočia, avšak za posledných 40 rokov sa zasa významne znížil; i napriek tomu zostáva PVCH v súčasnosti častým ochorením. Zníženie incidence, asociované aj s poklesom hospitalizácii a chirurgických zákrokov pre PVCH, sa dáva väčšinou do súvislosti s klesajúcou žalúdočnou kolonizáciou s Hp. Klesajúci výskyt PVCH je tiež výsledkom rozšírenej aplikácie eradikačnej liečby, ktorá výrazne redukuje recidivujúce vredy u Hp pozitívnych pacientov. Medzi ďalšie faktory môže patriť rozšírené používanie antisekrečných medikamentov. Napriek tomu hospitalizácie pre komplikácie peptických vredov a úmrtnosť na PVCH ukázali oveľa menej výrazný pokles v Spojených štátoch a aj v iných krajinách, pretože zníženie výskytu Hp asociovaných ulcerácií u mladých jedincov bolo vyvážené zvýšeným výskytom vredov spojených s užívaním NSA u starších osôb.

V západných krajinách sa dvanástnikové vredy vyskytujú častejšie ako žalúdočné vredy. Prevažujúci vek, v ktorom sa vyskytujú dvanástnikové vredy, je medzi 20 a 50 rokom života, pričom žalúdočné vredy sa najčastejšie vyskytujú u pacientov starších 40 rokov. Incidencia PVCH je približne 1 až 2 na 1000 obyvateľov ročne. Ročná prevalencia je 1,5 – 2,5 %. Vo výskyte ochorenia sú značné geografické a zrejme aj rasové rozdiely. Veľmi často sa vyskytuje u Afričanov a južných Aziatov, čo môže súvisieť s vysokou premorenosťou infekciou Hp. Hoci prevalencia Hp žalúdočnej kolonizácie je takmer identická u mužov a žien, dve tretiny pacientov s PVCH tvoria muži. Riziko recidivujúceho ochorenia po iníciaľnom zhojení je vysoké, pri neprítomnosti terapie sa v priebehu 12 mesiacov u viac ako 50% pacientov objaví rekurentný vred. Udržiavacia antisekrečná liečba znižuje túto mieru rekurencie, ale len terapeutické opatrenia, ktoré odstránia základnú príčinu vredu, môžu zabrániť väčšine recidív vredov.

## 5.2. Etiopatogenéza

Hlavnými rizikovými faktormi PVCH sú infekcia Hp a užívanie NSA. Mnohí pacienti s PVCH majú obidva tieto rizikové faktory. Na druhej strane, pacienti s peptickými vredmi nemusia mať žiaden z týchto rizikových faktorov (Hp-negatívne, NSA-negatívne vredy), pričom niektorí z týchto pacientov majú ďalšiu príčinu vredov, ako je gastrinóm (Zollinger-Ellisonov syndróm), zatiaľ čo iní budú mať vredy, ktoré sú idiopatické.

PV vznikajú pri porušení rovnováhy medzi ochrannými a agresívnymi činiteľmi v lúmene tráviaceho traktu. K tejto poruche dochádza najčastejšie po infekcii Hp a následnej imunologickej odpovedi organizmu, ktorej dôsledkom býva porušenie negatívnych spätných väzieb regulujúcich produkciu HCl. Súčasťou odpovede organizmu na infekciu Hp je aj zápalová reakcia v sliznici, spôsobujúca zníženie jej lokálnej odolnosti a poruchy v regulácii motility žalúdka a duodena.

### 5.2.1. *Helicobacter pylori*

Väčšina peptických vredov je spojená s kolonizáciou s Hp. Počiatočné klinické štúdie o spojitosti medzi Hp a PVCH udávali, že približne 85% pacientov so žalúdočnou vredovou chorobou a 95% pacientov s duodenálnym vredovým ochorením bolo kolonizovaných s Hp. Väčšina osôb pozitívnych na Hp infekciu nemá žiadne konkrétne ťažkosti a ani nevyvinú vredovú chorobu. Odhadované riziko pre vývoj PVCH počas perzistujúcej kolonizácie Hp je 5 až 15% - čo je trikrát až osemnásobne vyššie ako riziko u pacientov, ktorí sú Hp negatívni. Riziko vzniku vredov v prítomnosti Hp infekcie je určené kombináciou faktorov súvisiacich tak s hostiteľom ako aj s baktériou. Hostiteľské faktory zahŕňajú predovšetkým imunitnú odpoveď, fajčenie a stres.

Hp spôsobuje antrum-predominantnú gastritídu v priemere u 10% až 20% infikovaných pacientov, čo má za následok vysokú sekréciu žalúdočnej kyseliny a zvýšenie rizika vzniku duodenálneho vredu. Zvýšená tvorba žalúdočnej HCl spôsobuje jej zvýšenú prítomnosť v dvanástniku, čo môže viesť k žalúdočnej metaplázii v oblasti duodenálneho bulbu. Metaplastický epitel sa potom môže infikovať Hp zo žalúdka, čoho výsledkom je fokálna "duodenitída" (technicky ide o gastritídu), niekedy nasledovaná eróziou a tvorbou vredov.

Väčšina pacientov s infekciou Hp má pangastritídu (zahŕňajúcu sliznicu antra, tela a fundu žalúdka), ktorá znižuje sekréciu žalúdočnej kyseliny a predisponuje k formovaniu gastrických vredov. U týchto jedincov zrejme oslabené obranné slizničné mechanizmy, a nie nadmerná sekrécia žalúdočnej HCl, zohrávajú kľúčovú úlohu v etiopatogenéze.

### 5.2.2. Nesteroidové antireumatiká a aspirín

Aspirín sa čoraz častejšie používa na pravidelnej báze pri prevencii kardiovaskulárnych príhod, a to buď samostatne, alebo v kombinácii s inhibítorom adenosíntrifosfátu (ADP) krvných doštičiek, ako je napr. klopidoogrel (duálna antiagregačná liečba). NSA pravidelne užíva približne 11% populácie USA. Riziko vredového ochorenia závisí od dávky a trvania liečby s NSA a/alebo aspirínom. Počas 14 dní od začiatku tejto liečby približne u 5% pacientov vzniknú slizničné lézie (erózie a/alebo vredy). U pacientov, ktorí pokračujú v liečbe 4 týždne alebo dlhšie, sa tento podiel zvyšuje na 10%, ale mnohé z nich sú klinicky nemé. Pravidelné používanie NSA zvyšuje 5- až 6-násobne pravdepodobnosť krvácania z GIT. Závažné komplikácie spojené s výskytom vredov, ktoré často vedú k hospitalizácii, sa vyskytujú u 1% až 4% užívateľov NSA. Riziko je podstatne vyššie u jedincov, ktorí zároveň užívajú NSA a aspirín. Podľa populačnej Dánskej štúdie, pomer šancí na krvácanie do GIT u ľudí užívajúcich len

nízkou dávku aspirínu bol 2,6, ale tento pomer sa zvýšil na 5,6 u ľudí, ktorí zároveň užívali aspirín a NSA.

Riziko vzniku vredov počas užívania NSA je vyššie u pacientov starších ako 60 rokov, u pacientov s predchádzajúcim vredom, pacientov užívajúcich kortikosteroidy, selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu alebo antagonisty aldosterónu, a pacientov s vážnymi komorbiditami. U pacientov, ktorí užívajú antikoagulanciá, ako je warfarín a nové perorálne antikoagulanciá (inhibítory trombínu a faktora Xa) alebo ktorí majú ťažké komorbidné ochorenie, je pravdepodobnejšie, že vred spôsobený NSA povedie k život ohrozujúcemu gastroduodenálnemu krvácaniu.

Sliznica žalúdka a dvanástnika má niekoľko obranných mechanizmov na ochranu proti natráveniu kyselinou a pepsínom. Lokálne (topické) poškodenie s NSA bolo kedysi považované za dôležité pre poškodenie sliznice, avšak väčšina dôkazov naznačuje, že NSA poškodzujú žalúdočnú a duodenálnu sliznicu potlačovaním syntézy prostaglandínov. Cyklooxygenáza (COX) izoformy COX-1 a COX-2 sú zodpovedné za syntézu prostaglandínov. COX-1 sa exprimuje v žalúdku a pomáha udržiavať integritu žalúdočného epitelu a slizničnej bariéry. COX-2 nie je exprimovaná v zdravom žalúdku, ale sa rýchlo tvorí ako odpoveď na cytokíny generované zápalovými procesmi. Bežné NSA (napr. ibuprofen) inhibujú COX-1 a COX-2 izoenzy my viac alebo menej rovnako. Inhibícia COX-1 znižuje syntézu prostaglandínov, čo vedie k zníženiu obranyschopnosti sliznice. Adhézia neutrofilov v oblasti žalúdočnej mikrocirkulácie hrá rozhodujúcu úlohu pri iniciovaní poškodenia prostredníctvom NSA. Priľnutie neutrofilov uvoľňuje voľné kyslíkové radikály, zároveň uvoľňuje proteázy a obmedzuje prietok krvi v kapilárach. Žalúdočná kyselina má sekundárnu, ale dôležitú úlohu tým, že mení povrchové slizničné lézie na hlbšie poškodenie, zasahuje do agregácie trombocytov a zhoršuje hojenie vredov.

Zdá sa, že infekcia Hp ovplyvňuje riziko PVCH u pacientov užívajúcich NSA. Metaanalýza ukázala, že infekcia Hp zvyšuje riziko krvácania z peptického vredu viac ako šesťkrát u pacientov dlhodobo užívajúcich NSA, zatiaľ čo samotný Hp zvyšuje riziko 1,79-násobne a samotné užívanie NSA zvyšuje riziko 4,85-násobne. U pacientov, ktorí majú začať liečbu s NSA, eradikácia Hp znižuje následné riziko vzniku vredov. Dve systematické prehľady ukázali, že testovanie (a eradikácia) Hp znižuje riziko peptických vredov u užívateľov NSA. Avšak len samotná eradikácia infekcie Hp nie je dostatočná na prevenciu krvácania z peptického vredu u užívateľov NSA pri vysokom riziku vzniku vredov.

Existuje tiež dôkaz, že infekcia Hp zvyšuje riziko PVCH u pacientov užívajúcich nízke dávky aspirínu. Medzi pacientmi infikovanými Hp s nedávnym ulceróznym krvácaním, ktorí pokračovali v užívaní nízkych dávok aspirínu, randomizovaná štúdia zistila, že úspešná eradikácia infekcie Hp vedie k veľmi nízkemu riziku rekurentného krvácania z vredov, podobnému tomu, ktoré bolo pozorované pri súbežnej liečbe s aspirínom a omeprazolom.

### 5.2.3. Idiopatické ulcerácie a iné príčiny vzniku peptických vredov

Keďže prevalencia infekcie Hp klesá vo vyspelých krajinách, podiel pacientov s Hp-negatívnymi, NSA-negatívnymi idiopatickými vredmi rastie. V USA je podiel pacientov s týmito idiopatickými vredmi 20% až 30%. To, či existuje skutočný nárast absolútnej incidencie týchto idiopatických vredov, alebo sa jedná len o relatívne zvýšenie, zostáva kontroverzné. U pacientov s krvácaním z idiopatického vredu bol pozorovaný vysoký výskyt recidivujúceho krvácania z ulcerácie.

Hlboké vredy a perforácie žalúdka a dvanástnika boli opísané u užívateľov kokaínu a metamfetamínu, pravdepodobne v dôsledku slizničnej ischémie. Liečba bisfosfonátom bola takisto spojená s gastroduodenálnou ulceráciou, avšak klinicky obávanejším pri liečbe bisfosfonátmi je poškodenie pažeráka. Existuje len malé, ak vôbec nejaké, riziko pre vznik PVCH u pacientov užívajúcich glukokortikoidy. V kombinácii s NSA však glukokortikoidy zvyšujú riziko vzniku PVCH oproti riziku, ktoré súvisí so samostatným užívaním NSA. Existuje tiež slabá súvislosť medzi užívaním SSRI (selektívny inhibítor spätného vychytávania serotonínu) antidepresív a PVCH, najmä u pacientov súčasne užívajúcich NSA.

Fajčenie, stres, osobnosť typu A a nadmerné užívanie alkoholu sú niektoré z rizikových faktorov spájaných s PVCH. Napriek tomu, že tieto faktory môžu prispieť k PVCH, žiaden z nich sa neobjavil ako jediný dôvod vzniku tejto choroby.

Menej častou príčinou vzniku peptických vredov je gastrinóm (ZE syndróm). Systémová mastocytóza je ďalším zriedkavým stavom, pri ktorom sa môžu vyskytnúť viaceré vredy v žalúdku alebo dvanástniku. Predpokladá sa, že vylučovanie histamínu mastocyty vedie k nadmernej stimulácii produkcie kyseliny cez histamínový receptor. Boli opísané asociácie medzi PVCH a deficienciou  $\alpha$ 1-antitrypsínu, chronickou obštrukčnou chorobou pľúc a chronickým ochorením obličiek. Niektoré ďalšie ochorenia (napríklad rakovina žalúdka, žalúdočný lymfóm, Crohnova choroba) môžu spôsobiť vredy, ktoré môžu napodobňovať peptické vredy. Zriedkavé príčiny peptických vredov zahŕňajú eozinofilnú gastroenteritídu, vírusové infekcie (napr. cytomegalovírus) u pacientov s poruchou imunitného systému, infekciu *Helicobacter heilmannii* a vredy v Meckelovom divertikule.

### 5.3. Klinický obraz

Klinické manifestácie PVCH nie vždy predpovedajú rôzne morfológické formy, ktoré sa môžu zistiť pri endoskopii. Tichý vred môže byť rozpoznaný len vtedy, ak sa náhle prejaví komplikáciou, najčastejšie krvácaním alebo perforáciou alebo sa môže objaviť náhodne, keď sa z iných dôvodov vykoná endoskopické vyšetrenie. Typickou prezentáciou PVCH sú však opakujúce sa epizódy bolesti. Bolesť je takmer vždy lokalizovaná v epigastriu a môže vyžarovať do chrbta, alebo menej často do hrudníka alebo iných oblastí brucha. Niektorí pacienti označujú bolesť za pálivú alebo bodavú, zatiaľ čo iní ju opisujú ako nepríjemný pocit prázdnoty žalúdka, označovaný ako bolestivý hlad.

Typické sú bolesti sezónneho charakteru súvisiace s jedením. Bolesť býva často periodická, rytmická a chronická. Vredy žalúdka bolia zvyčajne bezprostredne po jedení. Vyvrátenie žalúdočného obsahu prináša úľavu, pacienti chudnú, pretože sa boja jesť. Vredy dvanástnika obvykle bolia 2–3 hodiny po najedení, v noci a nalačno. Najedenie prináša úľavu, lebo sa uzatvorí pylorus a vredové ložisko nie je v kontakte s kyslým žalúdočným obsahom. Pyróza býva častejšie prítomná pri vredoch dvanástnika. Nauzea a nechutenstvo sú častejšie pri vredoch žalúdka. Zmena charakteru bolesti na permanentnú, prípadne jej vyžarovanie upozorňuje na možnú komplikáciu. Najdôležitejšie komplikácie sú krvácanie, perforácia, penetrácia vrelu a obštrukcia lúmenu tráviaceho traktu. Krvácanie a perforácia môžu ohroziť život postihnutého. V minulosti sa za komplikáciu považovalo aj malígne zvrhnutie vrelu. Dnes sa predpokladá, že ide o exulceráciu už prítomnej nádorovej infiltrácie.

#### 5.4. Diagnóza a diferenciálna diagnóza

Najdôležitejšia je typická „vredárska“ anamnéza. Fyzikálnym vyšetrením zistíme ložiskovú bolesť v epigastriu, alebo tzv. duodenálnom bode. Získané podozrenie potvrdíme endoskopickým vyšetrením pri ktorom možno realizovať aj odber vzorky sliznice na histologické overenie charakteru vredovej lézie (benígna – malígna), vrátane dôkazu prítomnosti Hp. V prípade typických ťažkostí a v minulosti už potvrdenej diagnóze nie je nevyhnutné opakovať endoskopické vyšetrenie pri každej recidíve.

V biotickej vzorke odobratej zo sliznice žalúdka sa vyšetruje prítomnosť Hp infekcie. Je to dôležité najmä u pacientov s recidivujúcimi vredmi. Po eradikácii Hp sa percento recidív PV znižuje zo 60–70 %/rok na hodnoty okolo 10 %. Výsledok eradikačnej liečby sa hodnotí minimálne 4 týždne po jej skončení. Prítomnosť Hp infekcie možno hodnotiť: rýchlym ureázovým testom biotickej vzorky (výsledok za 1–2 hod. so senzitivitou 80 – 90%), mikroskopicky, kultivačne, alebo histologicky. Neinvazívne sa zisťuje Hp infekcia buď pomocou dychového testu (používa sa značkováná urea C<sup>13</sup>; senzitivita a špecificita 96 – 99%) alebo stanovením prítomnosti antigénu Hp v stolici. Na skriningové vyšetrenia sa využívajú sérologické metódy stanovenia anti Hp IgG protilátok. Tieto klesajú až 4 mesiace po eradikácii, takže nie sú vhodné na hodnotenie účinnosti eradikačnej liečby a majú len orientačný význam.

Radiodiagnostické metódy a endosonografické vyšetrenie sa používajú pri podozrení na neoplastický kalózný vred žalúdka, alebo pri podozrení na patologický proces lokalizovaný v stene žalúdka.

Z laboratórnych vyšetrení je dôležité stanovenie positivity Hp infekcie, extrémnych hodnôt sekrécie žalúdovej kyseliny a hodnôt sérového gastrínu. Extrémna hypersekrécia je väčšinou hormonálneho pôvodu. Býva spôsobená nadmernou produkciou gastrínu v hormonálne aktívnom nádore, gastrinóme, alebo hyperfunkciou antrálnych G buniek. Nenádorovou príčinou môže byť aj technicky zle urobená operácia žalúdka typu BII, alebo Roux Y. Pri achlorhydrii a hypochlorhydrii treba hneď od začiatku pátrať po nádorovom procese, alebo abúze NSA. V diferenciálnej diagnostike je rozhodujúce histologické, alebo cytologické vyšetrenie biotickej vzorky a toxikologické vyšetrenie. Rebiopovať je potrebné všetky nezhojené lézie, predovšetkým žalúdka, kde sa malignita vyskytuje v 5 –10 % prípadov.

Po úspešnej eradikácii Hp je riziko opakovanej infekcie vo väčšine populácií malé. U menšiny pacientov sa vredy opakujú buď v dôsledku reinfekcie alebo v prítomnosti ďalšieho ulcerogénneho faktora, najmä pri používaní NSA.

#### 5.5. Liečba peptickej vredovej choroby

Liečba peptického vredu musí byť komplexná. Popri účinnej a správne volenej medikamentóznej liečbe má dôležitý význam aj primeraná úprava životosprávy a diety, ako aj vylúčenie alebo ovplyvnenie vyvolávajúcich alebo rizikových faktorov peptického vredu. Liečba PVCH je založená na neutralizácii, alebo inhibícii sekrécie kyslého žalúdočného obsahu, eradikácii Hp infekcie, posilnení obranyschopnosti a regeneračných vlastností poškodenej sliznice. Napriek vysokej spontánnej hojivosti PV je adekvátna liečba potrebná, pretože zabezpečuje rýchlejší ústup symptómov, urýchľuje hojenie a znižuje výskyt komplikácií.

### 5.5.1. Nefarmakologická liečba a režimové opatrenia

Nefarmakologická liečba a režimové opatrenia majú len pomocnú úlohu. Súčasťou liečby PV je úprava životosprávy so zabezpečením dostatočného odpočinku a spánku, znížením pracovného zaťaženia a psychického stresu. Odporúčame ľahko stráviteľnú, šetriacu diétu, s častejším príjmom potravy v menších množstvách. Preferujeme potravu menej stimulujúcu tvorbu HCl (rastlinné bielkoviny, nie živočíšne, viac vláknin, hrubozrnný chlieb – nie biely, vhodná je potrava bohatá na fosfolipidy a nenasýtené mastné kyseliny – morské ryby, nízkotučné mlieko a mliečne výrobky obohatené o baktérie mliečného kvasenia, alkalické minerálky). Treba vylúčiť, alebo aspoň obmedziť, fajčenie a požívanie alkoholických nápojov stimulujúcich žalúdočnú sekréciu. Potrebné je vysadiť liečbu NSA a salicylátmi. Liečebný režim môže ďalej zahŕňať práceneschopnosť alebo aj kúpeľnú liečbu.

### 5.5.2. Farmakoterapia

Racionálna farmakoterapia peptického vredu sa zameriava predovšetkým na zníženie, resp.

potlačenie kyslej žalúdočnej sekrécie (v súčasnej dobe sú liekom voľby PPI, menej často sa používajú H<sub>2</sub>RA), prípadne na neutralizáciu HCl v žalúdočnom obsahu (antacidá) a podporu ochranných a hojivých mechanizmov žalúdočnej a dvanástnikovej sliznice (látky s gastroprotektívnym účinkom). Úspešná liečba dokázanej infekcie Hp významne znižuje rekurenciu peptického vredu.

Peptický vred žalúdka aj dvanástnika liečime v zásade rovnako. Odlišnosti postupu určuje prítomnosť infekcie Hp a histologicky overený charakter nezhojeného vredu (benígny, malígny). V prípade dokázanej infekcie Hp je indikovaná kombinovaná antimikróbna liečba v trvaní 7-14 dní (viď nižšie). Následne pokračujeme v antisekrečnej liečbe PPI alebo H<sub>2</sub>RA (trvanie 2 – 8 týž.). Pri Hp negatívnych vredoch podávame 2-8 týž. PPI alebo H<sub>2</sub>RA. Výber lieku a celkové trvanie liečby sa riadi podľa klinického stavu pacienta. Antacidá môžeme podávať podľa individuálneho zváženia.

U PV lokalizovaných v žalúdku vždy realizujeme kontrolné EGD vyšetrenie po 4 týždňoch od začiatku liečby, ale v prípade že bola realizovaná eradikačná liečba, tak po 4 týždňoch od jej ukončenia. Pri vredoch lokalizovaných v dvanástniku sa rozhodujeme individuálne podľa klinického stavu a výsledku prvého endoskopického vyšetrenia.

#### 5.5.2.1. *H.pylori* asociované vredy

Vredy asociované s Hp infekciou sa často hoja spontánne, ale antisekrečná terapia urýchľuje hojenie a zmierňuje príznaky. Štvortýždňová antisekrečná liečba zahojí 70 až 80% vredov a toto číslo sa zvyšuje na viac ako 90% po 8 týž. liečby. Ak však kolonizácia Hp pretrváva, vredy sa opakujú u 50 až 90% pacientov v priebehu 12 až 24 mesiacov; táto rýchlosť sa môže znížiť na 20 až 30% pri udržiavacej antisekrečnej liečbe a na menej ako 5% pri eradikácii Hp. Eradikácia je preto povinná (tab. 5.1). Úspešnosť eradikačnej liečby silne závisí od antimikrobiálnej rezistencie a adherencie k liečbe. Rezistencia Hp na metronidazol sa pohybuje medzi 10 a 80% na celom svete. Odolnosť proti klaritromycínu sa v mnohých regiónoch zvyšuje a pohybuje sa v rozmedzí od 10 do 30% v dôsledku širokého používania makrolidov na liečbu infekcií horných dýchacích ciest. Odolnosť voči amoxicilínu a tetracyklínu je zriedkavá a v klinickej praxi zvyčajne nie je relevantná. Vzhľadom na tento celosvetový nárast prevalencie antimikrobiálnej rezistencie sa schémy eradikácie Hp naďalej vyvíjajú.

Konvenčný režim pozostáva z "trojitej" terapie počas 7 až 14 dní. Trojkombinačná terapia kombinuje PPI (omeprazol 2x20 mg alebo lanzoprazol 2x30 mg alebo pantoprazol 2x40 mg alebo esomeprazol

2x40 mg) s dvoma antibiotikami, zvyčajne kombináciami amoxicilínu, nitroimidazolu a klaritromycínu, ktorý sa niekedy nahrádza levofloxacinom. Trojkombinačná liečba počas 10 až 14 dní má výhodu v porovnaní s 7-dňovou terapiou o 4 až 8%, čo vysvetľuje, prečo v súčasnosti je už 7-dňová liečba zastaraná. Ďalej dvojnásobná dávka PPI (dávka ekvivalentná omeprazolu 2x40 mg) tiež zvyšuje mieru eradikácie približne o 10%. U pacientov, u ktorých takáto liečba zlyhá, sa odporúča 10-dňový cyklus štvorkombinačnej terapie. Tento režim II. línie eradikuje Hp u ďalších 80% pacientov.

Vzhľadom na zvýšenú prevalenciu antimikrobiálnej rezistencie sa trojkombinačné terapie čoraz viac nahrádzajú počiatočnými štvorkombinačnými terapiami. Na podávaní bizmutu založená štvorkombinačná terapia pozostáva z PPI, zlúčeniny bizmutu a dvoch antibiotík, zvyčajne tetracyklínu a nitroimidazolu (tab. 5.1). Tento režim vedie k eradikácii u 80 až 95% pacientov. Tri formy non-bizmutovej štvorkombinačnej terapie pozostávajú z PPI a troch antibiotík, ktoré sa zvyčajne podávajú počas 10 dní, ale často sa predlžujú na 14 dní (tab. 5.1). Tieto tri formy non-bizmutovej štvorkombinačnej terapie (*sekvenčná, hybridná a súbežná* liečba) sa líšia svojim režimom dávkovania antibiotík. **Sekvenčná terapia** pozostáva z PPI s amoxicilínom, ktorý sa zvyčajne podáva počas 5 dní, po ktorom nasleduje PPI s klaritromycínom a nitroimidazolom ďalších 5 dní. **Hybridná terapia** začína rovnakou 5-dňovou kombináciou PPI s amoxicilínom a potom pokračuje s amoxicilínom počas nasledujúcich 5 dní spolu s klaritromycínom a metronidazolom. Pri **súbežnej liečbe** sa všetky tieto lieky podávajú spoločne po dobu 10 až 14 dní. Občas sa používajú aj iné kombinácie antibiotík (tab. 5.1). Súbežná (konkomitantná) liečba je najefektívnejšia, najmä ak sa podáva 14 dní s PPI v dvojnásobnej dávke (napr. omeprazol 2x40 mg).

**Tab. 5.1** Prehľad liečiv používaných k eradikačnej terapii H. pylori

Lieková trieda	Liek	Dávka pri 3-kombinačnej terapii	Dávka pri 4-kombinačnej terapii s použitím bizmutu	Dávka pri non-bizmutovej 4-kombinačnej terapii
Antisekrečný preparát	PPI*	omeprazol 20-40 mg 2-krát denne	omeprazol 20-40 mg 2-krát denne	omeprazol 20-40 mg 2-krát denne
Štandardné antimikrobiálne prípravky	Bizmutový prípravok <sup>#</sup> Amoxycilín Metronidazol Klaritromycín Tetracyklín	2x1g denne 2x500 mg denne 2x500 mg denne	2 tbl 2-krát denne 2x1 g denne 3x500 mg denne 4x500 mg denne	2x1 g denne 2x500 mg denne 2x500 mg denne
Záchranné antibiotikum	Levofloxacín Rifabutín Doxycyklín	2x500 mg denne 2x150 mg denne	2x500 mg denne 2x100 mg denne	2x500 mg denne 2x100 mg denne

\*PPI – inhibitor protónovej pumpy (k dávke omeprazolu 2x20 mg denne sú ekvivalentné dávky: lanzoprazol 2x30 mg, pantoprazol 2x40 mg, esomeprazol 2x40 mg)

<sup>#</sup>Bizmutový prípravok (bizmut subsalicylát alebo subcitrát)

Pokračovanie v antisekrečnej liečbe po antibiotickej liečbe je potrebné len vtedy, keď príznaky pretrvávajú, alebo v prípadoch komplikovanej vredovej choroby až do potvrdenia eradikácie Hp. Zisťovanie terapeutickú účinnosti sa musí odložiť najmenej 1 mesiac po skončení liečby, aby sa zabránilo falošne negatívnym výsledkom spojeným s dočasným potlačovaním organizmu, ale nie s jeho eradikáciou.

#### *5.5.2.2. Vredy vyvolané liečbou NSA a abúзом analgetických zmesí*

U pacientov, u ktorých je diagnostikovaný PV počas užívania NSA alebo aspirínu, je prvým krokom ukončenie takejto liečby. Po nadmernom užívaní analgetík a antiflogistík treba aktívne pátrať, napr. toxikologickým vyšetrením, nakoľko pacienti sa k svojmu zlovyku neradi priznávajú. Nakoľko riziko komplikácií, najmä krvácania, je u týchto pacientov vysoké, odporúčajú sa PPI ako lieky prvej voľby. Liečba musí trvať najmenej 8 týždňov a udržiavacia liečba je potrebná u pacientov, ktorí pokračujú v užívaní NSA. Žalúdočné vredy, väčšie lézie a recidivujúce lézie sa liečia pomalšie. Potlačenie kyseliny pomocou PPI (v podobných dávkach ako u Hp) vedie k zahojeniu 85% žalúdočných vredov vyvolaných NSA a viac ako 90% dvanástnikových vredov počas 8 týždňov liečby, kým potlačenie kyseliny s  $H_2RA$  (300 mg ranitidínu dvakrát denne) uzdravuje približne 70% vredov počas 8 týždňov.

Preventívne dlhodobé podávanie PPI v jednej dennej dávke významne znižuje riziko vzniku peptických vredov a erozívnej gastropatie a odporúča sa predovšetkým u rizikových pacientov. Ochranné mukozálne liečivo misoprostol (syntetický analóg prostaglandínu E1) má podobný účinok ako  $H_2RA$  a možno ho takisto využiť v prevencii vzniku gastropatie z NSA. Významné sú však jeho nežiaduce účinky, až u štvrtiny pacientov sa objavila hnačka, pre ktorú musela byť liečba prerušená. V súčasnosti je možné aplikovať kombinovaný prípravok Artrotec (diclofenac + misoprostol). Prevenciu NSA asociovaných lézií možno zabezpečiť aj antacidami obsahujúcimi hliník, alebo inými mukoprotektívami.

Výskyt vredov počas liečby NSA naznačuje príčinnú súvislosť, ale pacienti by mali byť tiež testovaní na Hp infekciu. U pacientov, ktorí sú pozitívnymi na Hp, je potrebné zvážiť eradikačnú liečbu, pretože neexistujú jasné klinické parametre, ktoré by rozlišovali tieto etiologické faktory. U pacientov, ktorí pokračujú v užívaní NSA, je udržiavacia liečba s PPI lepšia ako eradikácia Hp na prevenciu rekurencie vredov s výnimkou pacientov, ktorí užívajú aspirín, u ktorých len samotná eradikácia Hp môže mať liečený účinok.

#### *5.5.2.3. Idiopatické peptické vredy*

Pacienti s idiopatickým vredovým ochorením (napriek dôkladnému posúdeniu základných príčin) sú liečení primárne antisekrečným prípravkom, zvyčajne PPI, pretože sú vystavení značnému riziku rekurentného vredového ochorenia. Po zistení základnej príčiny a adekvátnej liečbe môže byť antisekrečná liečba odstránená, ak neexistujú žiadne ďalšie rizikové faktory pre vredové ochorenie, ako je napríklad liečba NSA alebo infekcia Hp. Ak nie je objasnená príčina idiopatickej ulcerácie a existuje pochybnosť o primeranosti diagnostických testov na Hp, môže sa zvážiť empirická eradikačná liečba, najmä ak je prítomný histologický dôkaz chronickej aktívnej gastritídy bez ďalšieho vysvetlenia. Ak súvisí s neidentifikovaným Hp, gastritída by mala po úspešnej eradikačnej liečbe pomaly zmiznúť.

V súčasnom období sú liekom voľby v terapii PVCH **inhibítory protónovej pumpy**. Spôsobujú inhibíciu  $H^+/K^+$ -ATPázy (označovanej ako protónová pumpa).  $H^+/K^+$ -ATPáza je zodpovedná za produkciu HCl v parietálnych bunkách. K obnoveniu funkcie tohto enzýmu dochádza až po jeho novej syntéze.

Inhibícia sekrécie HCl trvá priemerne 17 hodín (u esomeprazolu viac ako 24 hodín), čo umožňuje podávanie týchto liečiv v 1 alebo v 2 denných dávkach a zlepšuje compliance pacienta. PPI neovplyvňujú sekréciu pepsínu, ale zmena pH žalúdočného obsahu znižuje premenu pepsinogénu na pepsín. Nežiaduce účinky sa vyskytujú minimálne a patria medzi ne bolesť hlavy, nauzea či hnačka, pri lanzoprazole aj vzácna mikroskopická kolitída. Na Slovensku sú dostupné omeprazol, lanzoprazol, pantoprazol, esomeprazol a rabeprazol. Tieto látky sú plne porovnateľné v supresii produkcie HCl, líšia sa však niektorými farmakokinetickými vlastnosťami. Najdlhšie a najväčšie klinické skúsenosti sú s omeprazolom. Pantoprazol má najnižšie riziko liekových interakcií.

PPI neinhibujú po perorálnom podaní všetky gastrické  $H^+/K^+$ -ATPázy, pretože tieto nie sú všetky aktívne v priebehu maximálne 1,5-hodinového biologického polčasu PPI. Udáva sa, že vždy je inhibovaných len 70 % gastrických  $H^+/K^+$ -ATPáz. Na dosiahnutie vyrovnaného stavu (steady state) inhibície gastrickej sekrécie sú potrebné 2 – 3 dni. PPI môžu na viac primárne ovplyvňovať vstrebávanie niektorých liečiv zvýšením pH žalúdočného prostredia. Klinicky významné môže byť zníženie vstrebávania preparátov obsahujúcich železo, ketokonazol a itrakonazol. Intravenózne podávanie PPI predstavuje rýchlu cestu, ako dosiahnuť supresiu gastrickej sekrécie v porovnaní s perorálnym podaním. Maximálna intenzita antisekrečného účinku nastáva po niekoľkých hodinách v porovnaní s dňami po podávaní perorálnych foriem v odporúčanom dávkovaní.

Ďalšou skupinou liekov sú **antagonisti histamínových  $H_2$  receptorov ( $H_2RA$ )** parietálnych buniek. V súčasnosti sa v monoterapii užívajú menej často, pretože sú menej účinné v porovnaní s PPI. K dispozícii sú famotidín a ranitidín (v obvyklom dávkovaní dvakrát denne). Kombinovaný prípravok ranitidín-bizmut-citrát je alternatívnym liekom prvej voľby v terapii vredovej choroby pri Hp pozitívnych osobách. Riziko nežiaducich

účinkov  $H_2RA$  blokátorov je všeobecne nízke (bolesti hlavy, myalgie, dyspepsie či mierny nárast aminotransferáz). Pri dlhodobom podávaní je potrebné zvažovať tachyfylaxiu.

**Antacidá s obsahom hliníka a horčíka** (hydroxid hlinitý, hydroxid horečnatý) viažu HCl v žalúdočnom obsahu a majú aj gastroprotektívny účinok (uvolňovanie prostaglandínov). V súčasnosti ich podávame pri žalúdočnom PV ako doplnkový liek len v prípade súčasného výrazného duodenogastrického refluxu žlče (na vyviazanie žľových kyselín).

Cytoprotektíva sú látky, ktoré stimulujú produkciu mucínu a zlepšujú prekrvenie sliznice. Sú pomocnými liekmi v terapii peptických ulcerácií. **Sukralfát** (optimálne dávkovanie je 4x1 g denne) sa pri nízkom pH v žalúdku mení na viskózný gél, ktorý sa zachytí na spodine vredu. Je indikovaný predovšetkým ako prevencia stresových ulcerácií u kriticky chorých. Pri jeho podávaní je potrebné mať na pamäti, že môže meniť biologickú dostupnosť niektorých liekov (napríklad warfarínu). Podanie antacid a sukralfátu je potrebné časovo oddeliť (aspoň 2 hodiny) od podania iných liečiv vzhľadom na možnosť interakcií (ovplyvnenie vstrebávania). Dlhodobé použitie liečiv s obsahom hliníka a bizmutu nie je vhodné pri závažnej renálnej insuficiencii (riziko toxicity).

**Selektívne parasympatolytiká** pôsobiace na M1-receptory (napr. pirenzepin) sa už v liečbe peptického vredu nepoužívajú pre pomerne nízku účinnosť a viaceré nežiaduce účinky.

## 5.6. Posúdenie pracovnej schopnosti a indikácia chirurgickej liečby

Hospitalizácia pacienta pri nekomplikovanom peptickom vrede zvyčajne nie je potrebná. Pracovná neschopnosť sa odporúča len v individuálnych prípadoch (výrazný pracovný stres a nemožnosť pravidelného stravovania v práci). Dlhodobejšia pracovná neschopnosť býva pri rezistentných peptických vredoch. Tu je zvyčajne potrebné vykonať ďalšie špecializované vyšetrenia so zameraním na riešenie príslušných etiologických faktorov (nádor ap.). Pacientov s krváčajúcim peptickým vredom, penetráciou alebo perforáciou vrelu je potrebné neodkladne hospitalizovať. Tieto stavy, ohrozujúce život pacienta, si vyžadujú komplexnú intenzívnu starostlivosť a zvyčajne aj urgentný chirurgický výkon. Dekompenzovaná organická pylorostenóza so zvracaním je indikáciou na chirurgické riešenie. Zavedenie moderných postupov farmakoterapie peptického vrelu, liečiv zo skupiny H<sub>2</sub>RA a najmä PPI, ako aj eradikačnej antimikróbnej liečby Hp v posledných dekádach výrazne znížili potrebu chirurgickej intervencie.

## 5.7. Literatúra

1. Chan FKL, Lau JYW: Peptic ulcer disease. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds: Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 10<sup>th</sup> Edition, Philadelphia: Saunders, 2015: 884-900.
2. Kuipers EJ, Blaser MJ: Acid peptic disease. In: Goldman L, Schafer AI, eds: Goldman-Cecil medicine. 25<sup>th</sup> Edition, Philadelphia: Saunders, 2015: 908-918.
3. Kroupa R, Jačmenová M. Nemoci žaludku v ambulantní praxi. Interní Med. 2013; 15(2): 60-63.
4. Hyrdel R. Farmakoterapia peptických vredov. Via pract. 2005; 2(6): 321-325.
5. Jurgoš Ľ. Racionálna liečba peptického vrelu. Metodický list racionálnej farmakoterapie č 33. 2004, 8(3): 1-4.

## 6. Nádory žalúdka (E.Veseliny)

Nádory žalúdka sú prevažne malígne a takmer 90 až 95 % týchto nádorov sú adenokarcinómy. Menej často pozorované zhubné ochorenia zahŕňajú lymfómy, najmä non-Hodgkinský lymfóm a sarkómy, ako je leiomyosarkóm. Benígne žalúdočné nádory zahŕňajú leiomyómy, karcinoidné nádory a lipómy.

### 6.1. Adenokarcinóm žalúdka

#### 6.1.1. Epidemiológia

Veľká geografická zmena vo výskyte rakoviny žalúdka na celom svete naznačuje, že faktory prostredia ovplyvňujú patogenézu karcinogenézy žalúdka. Ďalšia podpora tejto myšlienky vyplýva z poznatkov, že skupiny, ktoré emigrovali z oblastí s vysokým rizikom do oblastí s nízkym rizikom, napríklad Japonci, ktorí sa sťahujú na Havaj a Brazíliu, získavajú nízke riziko oblasti, do ktorej emigrovali, pravdepodobne kvôli prijatiu endogénneho životného štýlu a vystaveniu sa iným faktorom životného prostredia.

Adenokarcinóm žalúdka bol najčastejšie pozorovaným zhubným ochorením na svete až do polovice osemdesiatych rokov minulého storočia a medzi niektorými regiónmi, ako je tropická Južná Amerika, niektoré časti Karibiku a východná Európa, zostáva extrémne bežný u mužov. Bez ohľadu na pohlavie zostáva jednou z najčastejších malignít v Japonsku a Číne.

V určitých krajinách sa zaznamenal v období posledných 70 – 80 rokov pokles výskytu tohto ochorenia až na menej ako 10 % pôvodných počtov. Slovensko sa hodnotami incidence a mortality zaraďuje medzi stredo- a západoeurópske štáty. Napriek tomu, že výskyt žalúdočného adenokarcinómu lokalizovaného na distálny žalúdok klesol, výskyt proximálnych žalúdočných a gastro-ezofágovch junkčných adenokarcinómov sa neustále zvyšuje. Ide o zistenie, ktoré možno odráža rozdiely v patogénnych faktoroch. Typicky sa rakovina žalúdka vyskytuje vo veku 50 až 70 rokov, len zriedkavo u jedincov mladších ako 30 rokov. U mužov je incidencia tohto ochorenia dvojnásobne vyššia ako u žien a to v krajinách s nízkym i vysokým výskytom. Päťročné prežitie je menej ako 20%.

#### 6.1.2. Patogenéza rakoviny žalúdka

Rizikové faktory pre vznik adenokarcinómu žalúdka sa dajú rozdeliť na environmentálne a genetické faktory, ako aj na predisponujúce stavy (tab. 6.1).

Z environmentálnych faktorov sa udáva na prvom mieste životospráva a spôsob stravovania (zvýšený príjem solí a nitrózo-zlúčenín). Ochranné faktory sú: ovocie, zelenina, kyselina askorbová, alfa-tokoferol, selén, betakarotén, strava bohatá na vlákninu, pričom ochrannou bariérou je aj žalúdočná kyselina. Významným faktorom poklesu intestinálneho typu karcinómu žalúdka je používanie konzervácie potravín zmrazovaním (ktoré postupne vytláča konzerváciu údením a solením), čím sa výrazne redukuje možnosť ich kontaminácie baktériami a hubami. N-nitrozo zlúčeniny sa môžu vytvoriť v ľudskom žalúdku z požitých dusičnanov (nitrátov), ktoré sú bežnými zložkami stravy. Vysoké koncentrácie dusičnanov v pôde a pitnej vode sa pozorovali v oblastiach s vysokou úmrtnosťou na rakovinu žalúdka.

**Tab. 6.1** Stavy predisponujúce ku rakovine žalúdka alebo s ňou asociované

Environmentálne
Infekcia <i>Helicobacter pylori</i>
Diétne: prebytok soli (solené nakladané potraviny), dusičnanov/dusitanov, uhľohydrátov; deficit čerstvého ovocia, zeleniny, vitamínov A a C, chladenia potravy
Nízky socioekonomický stav
Fajčenie cigariet
Genetické
Familiálna rakovina žalúdka (zriedkavé)
Súvislosť s hereditárnou nepolypóznou kolorektálnou rakovinou
Krvná skupina A
Predisponujúce stavy
Chronická gastritída, najmä atrofická gastritída s alebo bez intestinálnej metaplázie
Perniciózna anémia
Intestinálna metaplázia
Adenomatózne polypy žalúdka (> 2 cm)
Postgastrektomické kýpte žalúdka
Dysplázia žalúdočného epitelu
Ménétrierova choroba (hypertrofická gastropatia)
Chronický peptický vred

Atrofická gastritída s alebo bez intestinálnej metaplázie sa pozoruje v súvislosti s rakovinou žalúdka, najmä v endemických oblastiach. Perniciózna anémia je spojená s niekoľkonásobným nárastom rakoviny žalúdka. Atrofická gastritída a rakovina žalúdka majú spoločné niektoré environmentálne rizikové faktory. Je pravdepodobné, že atrofická gastritída a intestinálna metaplázia predstavujú postupujúce kroky k rakovine žalúdka. Achlórhydria spojená s gastritídou súvisiacou s infekciou *H. pylori*, pernicióznou anémiou alebo inými príčinami podporuje rast baktérií schopných konvertovať dusičnany (nitráty) na dusitany (nitrity). Tieto dusitany v kombinácii s genetickými faktormi podporujú abnormálnu bunkovú proliferáciu, genetické mutácie a prípadne vznik rakoviny. Súčasne sa však u väčšiny pacientov s atrofickou gastritídou nevyvinie rakovina žalúdka, z čoho vyplýva, že nielen samotná atrofická gastritída a achlórhydria sú zodpovedné za vznik rakoviny.

Baktéria *H. pylori* je v súčasnosti považovaná za dôležitý etiologický faktor v karcinogenéze tak u adenokarcinómu žalúdka, ako i u non-Hodgkinových lymfómov žalúdka. Infekcia *H. pylori* s následnou inflamáciou a tkanivovou regeneráciou smeruje k „intestinálnemu fenotypu“, ktorý je považovaný za prekancerózu vedúcu k intestinálnemu typu karcinómu žalúdka. Dôležitým faktorom je aj stupeň a distribúcia zápalu spôsobeného infekciou *H. pylori*. Hoci vzťah medzi *H. pylori* a karcinómom žalúdka je pomerne jasný, zatiaľ sa nepodarilo jednoznačne identifikovať ostatné kofaktory.

Zdá sa, že benígne žalúdočné vredy nepredisponujú pacientov k rakovine žalúdka. Avšak u pacientov s kýptom žalúdka po subtotálnej gastrektómii pre benígne poruchy je relatívne riziko vzniku rakoviny žalúdka, 15 až 20 rokov od operácie, približne 1,5 až 3,0- krát vyššie.

Adenokarcinómy žalúdka sa na podklade Laurenovej klasifikácie dajú rozdeliť na dva typy: intestinálny a difúzny typ. **Intestinálny typ** dominuje v rizikových geografických oblastiach (Japonsko, Kórea, Chile...), pričom je dependentný od identifikovaných prekancerózných stavov (napr. atrofická gastritída s inkompletnou intestinálnou metapláziou a dyspláziou), je častejšie lokalizovaný v distálnych partiách žalúdka s výskytom v pokročilejšom veku, jeho incidencia má klesajúcu tendenciu. **Difúzny typ adenokarcinómu žalúdka** má pomerne konštantnú incidenciu v rôznych krajinách s približne rovnakým výskytom u mužov a žien. Vzniká bez jednoznačne známych prekursorov s lokalizáciou v celom žalúdku a s výskytom prevažne v mladšom veku. Difúzny typ zahŕňa rozšírené zhrubnutie žalúdka, najmä v oblasti žalúdovej kardie. Táto forma môže byť prítomná ako linitis plastica, čo predstavuje neroztiahnuteľný žalúdok s absenciou žalúdočných rias a zúženým lúmenom spôsobeným infiltráciou žalúdočnej steny nádorom. Charakteristická pre tento typ nádoru je prítomnosť buniek produkujúcich mucín. Ďalšie stavy, ktoré môžu mať za následok linitis plastica sú: lymfóm, tuberkulóza, syfilis a amyloidóza. Prognóza je zvyčajne horšia pri difúznom type.

Kľúčové histopatologické znaky rakoviny žalúdka zahŕňajú stupeň jej diferenciácie, inváziu cez žalúdočnú stenu, postihnutie lymfatických uzlín a prítomnosť alebo neprítomnosť buniek pečatného prsteňa v samotnom nádore. Ďalšie patologické prejavy zahŕňajú polypoidnú masu, ktorá môže byť ťažko odlíšiteľná od benígneho polypu. Včasná rakovina žalúdka, ktorá je v Japonsku bežná a má pomerne priaznivú prognózu, pozostáva z superficiálnych lézií s alebo bez postihnutia lymfatických uzlín. V týchto prípadoch sa často používa Borrmannova klasifikácia: I.- polypoidný tvar, II.- vred s ostrými zvýšenými okrajmi, III.- vred s nedostatočne vymedzenými infiltrovanými okrajmi, a IV.- infiltratívna, väčšinou intramurálna lézia, nie dobre ohraničená.

Je zrejmé, že genetické faktory zohrávajú úlohu pri rakovine žalúdka. Napríklad krvná skupina A je spojená s vyššou incidenciou rakoviny žalúdka, dokonca aj v oblastiach, ktoré nie sú endemické. Medzi prvostupňovými príbuznými pacientov s rakovinou žalúdka bolo hlásené trojnásobné zvýšenie jej výskytu. Okrem toho, zárodočné alebo dedičné mutácie v génoch pre E-kadherín a  $\alpha$ -katenín, hoci zriedkavé, boli opísané pri difúznom hereditárnom karcinóme žalúdka, ktorý je pozorovaný u mladých jedincov. V prípade Lynchovho syndrómu majú pacienti asociovanú extrakolonickú rakovinu, vrátane rakoviny žalúdka. Pacienti s familiárnou adenomatóznou polypózou (FAP) majú zvýšené riziko distálneho (antrálneho) gastrického adenokarcinómu.

V súčasnosti sa zdá, že pri rakovine žalúdka je dôležitých niekoľko genetických mechanizmov: aktivácia onkogénov, inaktivácia nádorových supresorových génov a DNA mikrosatelitová nestabilita. Napríklad pri karcinómoch žalúdka bola pozorovaná strata heterozygotnosti génu APC (adenomatózna polypóza coli). Produkt p53 nádorového supresorového génu reguluje bunkový cyklus v fázovom prechode G1-S a pravdepodobne tiež funguje pri oprave DNA a apoptóze (programovaná bunková smrť). Gén p53 je mutovaný nielen pri rakovine žalúdka, ale aj pri prekancerózných žalúdočných léziách, pričom toto zistenie naznačuje, že mutácia génu p53 je skorou udalosťou v karcinogéze žalúdka. Mikrosatelitové DNA alterácie alebo nestabilita v opakovaní dinukleotidu sa často vyskytujú u sporadického žalúdočného karcinómu. Mutácie v génoch sa môžu hromadiť v dôsledku nestability mikrosatelitov DNA.

### 6.1.3. Klinická manifestácia

Včasné rakoviny žalúdka sú asymptomatické až v 80% prípadov. Keď sa objavia symptómy, majú tendenciu napodobňovať peptický vredovú chorobu. Pri pokročilej rakovine žalúdka sú najčastejšími

symptómami strata hmotnosti (~ 60 % pacientov) a bolesť brucha (~ 50 %). Epigastrická bolesť pripomínajúca peptický vred u väčšiny pacientov s rakovinou žalúdka nie je bolesť, ktorá by bola uvoľnená potravou alebo antacidami. Bolesť vyžarujúca do chrbta môže naznačovať, že nádor prenikol do pankreasu. Medzi ďalšie príznaky patrí nevoľnosť, zvracanie, anorexia, dysfágia, meléna a skorá sýtosť. Obštrukcia výtokovej pylorickej oblasti sa môže vyskytnúť pri nádoroch antra a pyloru a nádory kardia môžu spôsobiť dysfágiu v dôsledku postihnutia distálneho pažeráka s rozvojom pseudoachalázie. Zriedkavo sa vyskytujú paraneoplastické syndrómy, ktoré môžu samotnú rakovinu predchádzať alebo sa môžu vyskytovať súčasne. Reportované boli rekurentné migrujúce povrchové tromboflebitídy, indikujúce možný hyperkoagulačný stav (Trousseau znak), neuromyopatie, nefrotický syndróm a DIC. Dermatologické paraneoplastické syndrómy sú tiež nezvyčajné a zahŕňajú hyperpigmentované škvrny v oblasti krku, axíl, oblasti flexorov a slabín (acanthosis nigricans), náhly nástup seboroickej dermatózy (senilné bradavice) a pruritus (Leser-Trélatov znak).

Kachexia a príznaky obštrukcie čriev sú najčastejšími abnormálnymi nálezmi. Občas je možné zistiť palpovateľnú epigastrickú masu. Ak nádor metastázuje do pečene, môže byť prítomná hepatomegália s žltáčkou a ascitom. Invázia do portálnej alebo slezinovej žily a trombóza môžu spôsobiť splenomegáliu. Pľúcne metastázy môžu spôsobiť kašeľ, škytavku a hemoptýzu. Peritoneálna karcinomatóza môže viesť k malígnemu ascitu, ktorý nereaguje na diuretiká.

Laboratórne výsledky sú vo všeobecnosti nevýznamné, kým rakovina nedosiahne pokročilé štádiá. V dôsledku krvácania z exulcerovanej nádorovej masy môže byť prítomná sideropenická anémia a pozitívny výsledok testu stolice na okultné krvácanie. Hodnoty pečňových enzýmov, najmä hladiny alkalickéj fosfatázy v sére, môžu byť zvýšené sekundárne pri pečňových metastázach. Hypoalbuminémia je znakom podvýživy. Enteropatia so stratami proteínov je zriedkavá, ale môže byť prítomná pri Ménétrierovej chorobe, ďalšom predisponujúcom stave. Abnormálne môžu byť výsledky niektorých onkomarkerov (CEA a CA72.4). Hoci testovanie uvedených onkomarkerov nie je odporúčané pri stanovení počiatočnej diagnózy, môžu byť užitočné na sledovanie ochorenia po chirurgickej resekcii.

V čase diagnostiky rakovina žalúdka metastázuje približne u 33 % prípadov. Najbežnejšie miesta metastázovania sú pečeň (40 %) a peritoneum. Medzi ďalšie miesta patria periumbilické lymfatické uzliny (*uzol sestry Jozefovej*), ľavé supraklavikulárne sentinelové uzliny (*Virchowová uzlina*), Douglassov vak (*Blumerova rektálna polica*) a vaječníky (*Krukenbergov nádor*). Boli tiež hlásené prípady, kedy rakovina žalúdka metastázovala do obličky, močového mechúra, mozgu, kostí, srdca, štítnej žľazy, nadobličky a kože.

#### 6.1.4. Diagnostické princípy

EGD je v súčasnosti metódou voľby pre diagnózu rakoviny žalúdka. Diagnostická presnosť endoskopie s biopsiou a cytologickým vyšetrením sa približuje 95-99 % u oboch typov rakoviny žalúdka.

Vzhľadom na to, že až do 5 % malígnych vredov vyzerá úplne benígne, je nevyhnutné každú vredovú léziu biopsovať a histologicky vyšetriť. Zvyšujúcim sa počtom biopsií z okraja a bázy vredu môžeme zvýšiť senzitivitu záchytu karcinómu až na 98 % pri siedmych biopsiách, oproti cca 95 % pri odbere troch, resp. 70 % pri odobratí jednej vzorky. Oproti vredovitým léziám je trochu rozdielny prístup u ostatných lézií. Vzhľadom na to, že klieštiková biopsia samotná nemôže vylúčiť miesta v polype s high-grade dyspláziou alebo karcinómom, u neoplastických polypov a polypov ≥ 1 cm je indikovaná (ak je to technicky možné) polypektómia, resp. pri široko prisadnutých léziách odstránenie

endoskopickou mukozálnou resekciou (EMR). Kompletné odstránenie umožňuje histologické zhodnotenie celej lézie. EMR nebýva len metódou získania histologického materiálu, ale môže byť aj definitívnou kuratívnou liečbou, najmä ak je karcinóm lokalizovaný len v mukóze.

Pokiaľ ide o vyhľadávanie karcinómov, dôležitým je zistenie, že gastroscopiu je vhodné u niektorých pacientov opakovať, napriek prvotnému negatívne nález. Mnohí odborníci odporúčajú endoskopickú dispenzarizáciu rizikových pacientov s prekanceróznymi stavmi, ako je chronická atrofická gastritída s inkompletnou intestinálnou metapláziou alebo perzistujúcou Hp infekciou, parciálna resekcia žalúdka (najmä Bilroth II), nález adenomatóznych polypov žalúdka, perniciózna anémia, hereditárny non-polypózny kolorektálny karcinóm a morbus Menetrier. Americká gastroenterologická spoločnosť odporúča vykonať gastroscopiu pacientom starším ako 55 rokov s novoobjavenou dyspepsiou a mladším ako 55 rokov s novoobjavenou dyspepsiou a „alarmujúcimi“ symptómami akými sú strata hmotnosti, opakované zvracanie, progredujúca dysfágia, anémia, potvrdené krvácanie a pozitívna rodinná anamnéza rakoviny. Dyspeptickí pacienti, u ktorých empirická liečba s PPI a eradikácia Hp nezmiernila symptómy, by sa mali takisto podrobiť promptnému endoskopickému vyšetreniu. Metodický list, publikovaný na Slovensku, posúva túto hranicu odporúčania gastroscopie pri novoobjavenej dyspepsii už na 45 rokov.

V posledných rokoch sa ako pomoc pri diagnostike stále častejšie používa zväčšovacia endoskopia, chromoendoskopia s použitím priameho ofarbenia sliznice, či menej časovo náročná virtuálna chromoendoskopia. Zistilo sa, že určitý charakteristický nepravidelný slizničný povrch a zmeny vaskulatury dobre korelujú s prítomnosťou dysplázie a karcinómu. Ostatné metodiky ako autofluorescencia či konfokálna endomikroskopia zostávajú zatiaľ metodikami štúdií bez širšieho využívania v praxi.

V minulosti často používané RTG vyšetrenie s použitím bária dosahovalo približne 60 % až 70 % citlivosť a 90 % špecifickosť na detekciu pokročilej rakoviny žalúdka. Napriek tomu RTG vyšetrenie horného tráviaceho traktu bolo vo veľkej miere nahradené hornou endoskopiou ako východiskovým testom pre diagnózu rakoviny žalúdka.

Endoskopická ultrasonografia (EUS) je veľmi nápomocná pri diagnostike a určovaní štádia rakoviny žalúdka. Rozsah nádoru, vrátane invázie žalúdočnej steny a postihnutie lokálnych lymfatických uzlín, môže posúdiť EUS, ktorého informácie tak dopĺňajú výsledky získané z CT vyšetrení. Pri EUS sa zvyčajne používa prístroj s radiálnym zobrazovaním, ale na tenkoohlavú biopsiu je potrebný prístroj so sektorovým zobrazením (lineárne rezy). Štandardné EUS umožňuje zobrazíť 5 vrstiev steny žalúdka, pričom prvé dve prináležia mukóze, a ďalšie postupne submukóze, muscularis propria a seróze. Presnosť rozlíšenia jednotlivých štádií (T1 po T4) sa pohybuje v rozmedzí 77 - 93 % a je značne závislá aj na vyšetrujúcom. EUS je presnejšie ako CT, ale novšie trojdimenzionálne multidetektorové CT a MRI môžu dosiahnuť podobnú presnosť v určení T-štádia. Presnosť nodálneho stagingu je iba mierne lepšia pre EUS v porovnaní s CT, ale prispením je možnosť tenkoohlavých biopsií suspektných uzlín pri použití lineárneho EUS. Celkovo možno povedať, že EUS má najväčší význam pri posúdení submukóznej invázie, resp. určení T-štádia, prípadne i v zhodnotení lokoregionálnych uzlín najmä pri súčasnej možnosti tenkoohlavých biopsií. Pri EUS s vysokofrekvenčnou sondou niektorí autori udávajú presnosť až 90 % pri rozlíšení medzi slizničnou a podslizničnou inváziou. EUS nám oproti klasickej gastroscopii, samozrejme okrem karcinómu, poskytuje možnosť identifikovať (pri použití lineárneho prístroja aj biopsovať) ďalšie podslizničné lézie ako žalúdočný lymfóm či stromálne tumory. Niektorí

autori pri predpoklade nálezu v hlbších vrstvách odporúčajú odstránenie povrchových častí polypektomickou slučkou s následnou biopsiou odkrytých hlbších vrstiev.

CT vyšetrenie hrudníka, brucha a panvy by sa malo vykonať s cieľom dokumentovať lymfadenopatiu a postihnutie extragastrických orgánov (najmä pľúca a pečene). V niektorých centrách v rámci stagingu rakoviny žalúdka realizujú bežne aj kostné skeny (kvôli sklonu metastázovania do kostí). K dnešnému dňu nebol identifikovaný žiadny spoľahlivý sérový marker s vysokou citlivosťou a špecifickosťou pre diagnózu rakoviny žalúdka.

**Tab. 6.2** TNM staging pre rakovinu žalúdka

Primárny tumor (T)	
TX	Primárny tumor nemožno posúdiť
T0	Žiaden dôkaz svedčiaci pre primárny tumor
Tis	Carcinoma in situ: intraepiteliálny tumor bez invázie do lamina propria
T1	Tumor postihuje lamina propria, muscularis mucosae alebo submukózu
T1a	Tumor postihuje lamina propria alebo muscularis mucosae
T1b	Tumor postihuje submukózu
T2	Tumor postihuje muscularis propria
T3	Tumor penetruje subserózne spojivé tkanivo bez invázie do viscerálneho peritonea alebo príľahlých štruktúr
T4	Tumor postihuje serózu (viscerálne peritoneum) alebo príľahlé štruktúry
T4a	Tumor postihuje serózu (viscerálne peritoneum)
T4b	Tumor postihuje príľahlé štruktúry
Lymfatické uzliny (N)	
NX	Regionálne lymfatické uzliny nemožno posúdiť
N0	Žiadne metastázy do regionálnych lymfatických uzlín
N1	Metastázy do 1-2 regionálnych lymfatických uzlín
N2	Metastázy do 3-6 regionálnych lymfatických uzlín
N3	Metastázy do 7 a viacerých regionálnych lymfatických uzlín
Vzdialené metastázy (M)	
MX	Prítomnosť vzdialených metastáz nemožno posúdiť
M0	Žiadne vzdialené metastázy
M1	Vzdialené metastázy

Najpoužívanější klasifikáciou je TNM klasifikácia (tab. 6.2), ktorá spolu s histologickým vyšetrením podáva najviac informácií pri rozhodovaní procese o stratégii terapie. Pre T klasifikáciu vo včasných štádiách sa považuje za najlepšiu endoskopická ultrasonografia. U pokročilých tumorov, to jest T 3-4, je vhodnejšia počítačová tomografia (CT vyšetrenie v oblasti T klasifikácie má presnosť 88 – 95 %). Pre N parameter vo včasných štádiách je opäť najvýhodnejšie EUS, kde dosahuje presnosť pri N0 až 90 %. Pri podozrení na metastázu do vzdialenejších uzlín sa odporúča CT a PET. Štandardnou metódou v diagnostike metastáz je CT. Pre lézie väčšie ako 1 cm má citlivosť až 96 %. Menšie ložiská však často nebývajú identifikované a k najproblematickejšiemu patrí peritoneálny rozsev, ktorý je pomocou CT rozpoznateľný len v 20 %. PET dosahuje väčšiu presnosť ako CT vyšetrenie, avšak ani PET

– rovnako ako CT – sa nehodí na posudzovanie peritoneálneho rozsevu. MRI patrí k veľmi citlivým a presným vyšetrovacím metódam, ani táto metóda nie je schopná dostatočne efektívne diagnostikovať postihnutie peritonea. Pre posudzovanie peritoneálneho rozsevu je optimálna diagnostická laparoskopia.

#### 6.1.5. Liečba karcinómu žalúdka

Jedinou šancou na vyliečenie rakoviny žalúdka zostáva chirurgická resekcia, čo je možné v 25 až 30 % prípadov. Chirurgická liečba je buď kuratívna alebo paliatívna. Pokročilý karcinóm žalúdka sa odporúča liečiť gastrektómiou v kombinácii s disekciou lymfatických uzlín. Ak je nádor obmedzený na distálny žalúdok, vykoná sa subtotálna gastrektómia s resekciami lymfatických uzlín v porta hepatis a oblasti hlavy pankreasu. Na rozdiel od toho nádory proximálneho žalúdka vyžadujú totálnu gastrektómiu, aby sa získala dostatočná hranica a aby sa odstránili lymfatické uzliny; zvyčajne je súčasťou tohto postupu aj vykonanie distálnej pankreatektómie a splenektómie, čo so sebou prináša vyššie miery úmrtnosti a chorobnosti. Pridanie para-aortálnej nodálnej disekcie nezlepšuje prežitie. Dokonca aj v prípade, že kuratívna procedúra nie je možná z dôvodu metastáz, u pacientov s nadmerným krvácaním alebo obštrukciou môže byť nevyhnutná limitovaná resekcia žalúdka. Ak sa rakovina objaví v ponechanom zvyšku žalúdka, limitovaná resekcia môže byť opäť nevyhnutná v rámci paliatívneho prístupu. Väčšina rekurencií u oboch typov rakoviny žalúdka je v lokálnej alebo regionálnej oblasti pôvodného nádoru.

Rádioterapia a chemoterapia sa používajú buď spolu v kombinácii s chirurgickým zákrokom alebo ako paliatívna terapia u pacienta s nerezekabilným ochorením.

Rakovina žalúdka je jednou z mála gastrointestinálnych rakovín, ktoré sú aspoň trochu citlivé na chemoterapiu. 5-Fluorouracil (5FU) zostáva najviac preštudovaným a najčastejšie používaným liekom v chemoterapii karcinómu žalúdka. Dosahovaná liečebná odpoveď je cca 20 %. Tak ako pri liečbe iných malignít, je snaha spájať jednotlivé efektívne preparáty do kombinácií i v liečbe rakoviny žalúdka, a to z dôvodu dosiahnutia zvýšenia percenta odpovedajúcich pacientov, predĺženia trvania liečebnej odpovede a dosiahnutia tzv. kompletnej remisie ochorenia (kompletného vymiznutia všetkých príznakov nádorového ochorenia). Spoločným menovateľom kombinácií sú liečebné odpovede v rozmedzí 20 – 50 % a medián prežívania pacientov od 6 do 10 mesiacov pri prijateľnom toxickom profile. Kombinačné režimy dosahujú lepšie výsledky v prežití ako 5-FU monoterapia a za najúčinnnejšie sa pokladajú kombinácie obsahujúce 5FU, cisplatinu a antracyklíny. Inkorporovaním nových liečiv, ako sú taxány (docetaxel a paklitaxel) a irinotekan došlo k zvýšeniu počtu dosiahnutých odpovedí.

Rádioterapia samotná je neúčinná a vo všeobecnosti sa používa len na paliačné účely pri krvácaní, obštrukcii alebo bolesti.

V rámci starostlivosti o pacienta s rakovinou žalúdka je nevyhnutné venovať dôslednú pozornosť výžive (jejunálne enterálne živienie alebo totálna parenterálna výživa), korigovať metabolické abnormality, ktoré vznikajú pri zvracaní alebo hnačke, liečiť infekcie pri aspirácii alebo spontánnej bakteriálnej peritonitíde. Eradikácia Hp znižuje riziko metachróneho karcinómu žalúdka približne o dve tretiny. Pri udržaní priechodnosti lúmenu sa môže v rámci paliatívnej terapie použiť buď endoskopické zavedenie samoexpandibilného stentu alebo endoskopická laserová terapia.

### 6.1.6. Prognóza karcinómu žalúdka

Približne jedna tretina pacientov, ktorí podstúpili resekciu žalúdka s kuratívnym zámerom, žije po piatich rokoch. Celkovo je miera päťročného prežitia u pacientov s rakovinou žalúdka nižšia ako 10 %. Prognostické faktory zahŕňajú anatomickeu polohu a postihnutie lymfatických uzlín. Distálne žalúdočné karcinómy bez postihnutia lymfatických uzlín majú lepšiu prognózu ako proximálne žalúdočné karcinómy s alebo bez postihnutia lymfatických uzlín. Ďalšie prognostické faktory zahŕňajú hĺbku penetrácie a aneuploidiu DNA nádorových buniek. Linitis plastica a infiltrujúce lézie majú oveľa horšiu prognózu ako polypoidné alebo exofyticky rastúce nádory. V podskupine prevažne japonských pacientov s včasným karcinómom žalúdka, ktorý je obmedzený na sliznicu a submukózu, môže byť chirurgická resekcia kuratívna a jednoznačne zlepšuje 5-ročnú mieru prežitia na viac ako 50 %. V skutočnosti, ak je včasný karcinóm žalúdka obmedzený na sliznicu, môže byť alternatívou chirurgie endoskopická mukozálna resekcia.

### 6.2. Malígne lymfómy žalúdka

Gastrický lymfóm predstavuje približne 5 % všetkých malígnych žalúdočných nádorov a jeho incidencia má vzostupný trend. Väčšina žalúdočných lymfómov sú non-Hodgkinove lymfómy a žalúdok je najbežnejším extranodálnym miestom pre ne-Hodgkinove lymfómy. Pacienti s žalúdočným lymfómom sú všeobecne mladší ako pacienti s adenokarcinómom žalúdka, ale mužská predominancia zostáva.

U pacientov sa bežne vyskytujú symptómy a znaky, ktoré sú podobné ako pri adenokarcinóme žalúdka. Lymfóm v žalúdku môže byť primárnym nádorom, alebo môže byť sekundárny vo vzťahu k diseminovanému lymfómu. B-bunkové lymfómy dominujú, len asi 5 % primárnych lymfómov žalúdka je T-bunkového pôvodu. Histologicky sa stretávame najmä s agresívnym difúznym veľkobunkovým B lymfómom (DLBCL) (tvorí 50 – 60 % všetkých žalúdočných lymfómov) a indolentným lymfómom lymfatického tkaniva asociovaným so sliznicou (MALT lymfóm), ktorý je silne spojený s infekciou *H. pylori* (tvorí 20 – 30 % všetkých žalúdočných lymfómov). Histologická transformácia indolentného MALT lymfómu do agresívneho DLBCL sa popisuje v asi 10 %, zvyčajne v neskorších štádiách ochorenia. Časť prípadov DLBCL žalúdka teda pravdepodobne vzniká postupným vývojom z chronickej gastritídy cez indolentný MALT lymfóm a jeho následnou transformáciou. Viac než 90 % pacientov s diagnózou MALT lymfómu žalúdka má v predchorobí prítomnú chronickú Hp-pozitívnu gastritídu. V prípade DLBCL je prítomnosť Hp infekcie detegovaná menej často.

Radiograficky, žalúdočné lymfómy obvykle vznikajú ako vredy alebo exofytické masy. Difúzne infiltrujúci lymfóm naznačuje sekundárny lymfóm. Preto pri RTG vyšetrení sa primárne žalúdočné lymfómy zvyčajne manifestujú ako viacnásobné noduly a vredy, zatiaľ čo pri sekundárnom lymfóme je typický obraz linitis plastica. Rovnako ako u adenokarcinómu žalúdka je však na diagnostiku potrebná horná endoskopia s biopsiou a cytologickým vyšetrením (presnosť je udávaná na takmer 90%). Pri diagnostike je okrem bežnej histopatologickej analýzy užitočné aj farbenie imunoperoxidázou pre markery lymfocytov. Klinické a endoskopické prejavy primárnych lymfómov žalúdka sú zvyčajne nešpecifické a vo včasných štádiách môže vyzeráť endoskopický nález sliznice žalúdka normálne, preto je opakovanie endoskopie a biopsie pacientov s pretrvávajúcimi ťažkosťami potrebné. Alarmujúce symptómy (anémia, meléna, krvácanie, zvracanie, akútna bolesť, chudnutie, náhla brušná príhoda) chýbajú až u polovice pacientov. Pacienti s agresívnymi lymfómami v porovnaní s pacientmi s indolentnými lymfómami majú častejšie prítomné uvedené alarmujúce príznaky.

Rovnako ako u adenokarcinómu žalúdka, správny staging žalúdočného lymfómu zahŕňa EUS, CT vyšetrenie hrudníka, brucha a panvy, a podľa potreby aj biopsiu kostnej drene.

Liečba DLBCL sa najlepšie uskutočňuje kombinovanou chemoterapiou s radiačnou terapiou alebo bez nej. Pri liečení MALT lézií sa má vyskúšať eradikačná terapia Hp infekcie, ale pacienti s refraktérnymi léziami, ktoré sú obmedzené na žalúdok, môžu byť niekedy liečení chemorádioterapiou.

### 6.3. Literatúra

1. Abrams JA, Quante M: Adenocarcinoma of the stomach and other gastric tumors. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds: Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 10<sup>th</sup> Edition, Philadelphia: Saunders, 2015: 901- 920.
2. Rustagi AK: Neoplasms of the esophagus and stomach. In: Goldman L, Schafer AI, eds: Goldman-Cecil medicine. 25<sup>th</sup> Edition, Philadelphia: Saunders, 2015: 1313-1320.
3. Pekárek B, Žitňan Ľ, Makovník M, Májek J. Rakovina žalúdka z pohľadu gastroenterológa. Onkologia. 2011; 6(3): 139-142.
4. Drgoňa Ľ. Malígne lymfómy žalúdka. Onkologia. 2011; 6(3): 146-148.
5. Šálek T. Rakovina žalúdka. Onkologia. 2007; 2(2): 68-72.

## 7. Malabsorpcia (L. Gombošová)

### 7.1. Definícia

Malabsorpcia je porucha vstrebávania mikro a makronutrientov tenkým črevom. Malabsorpcia je spôsobená buď poruchou samotného trávenia v lúmene tráviaceho traktu (nedostatočné štiepenie potravy na nutrienty, ktoré sa potom nevstrebajú), poruchou vstrebávania pri poškodení enterocytov, poruchou sekrécie a/alebo motility čreva, alebo kombináciou všetkých spomínaných príčin. Porucha vstrebávania môže byť selektívna (malabsorpcia len monosacharidov alebo len niektorých aminokyselín, vitamínu B12), alebo komplexná (malabsorpcia všetkých nutrientov a vitamínov). Súbor príznakov spôsobených malabsorpciou sa nazýva malabsorpčný syndróm (MAS).

### 7.2. Delenie

MAS sa delí na primárny a sekundárny.

- Primárny MAS je spôsobený primárnym poškodením enterocytu. Primárne poškodenie alebo nedostatočnú funkciu enterocytu spôsobujú: celiakia, tropická sprue, selektívne malabsorpcie pri poruche transportu aminokyselín, disacharidov, monosacharidov, parciálna porucha pri abetalipoproteinémii
- Sekundárny MAS je spôsobený rôznymi chorobnými jednotkami, vplyvom liekov či žiarenia, so sekundárnym poškodením enterocytu alebo jeho stratou. Príčiny sekundárneho MAS sú uvedené v tabuľka č.1.

### 7.3. Patofyziologické poznámky

Znalosť fyziologického procesu digescie a vstrebávania je nevyhnutná k porozumeniu mechanizmov malabsorpcie. Vo všeobecnosti je proces trávenia rozdelený do troch základných fáz: luminálna, mukozálna a postabsorpčná.

- Luminálna fáza pozostáva zo štiepenia potravy na jednotlivé nutrienty v žalúdku a v tenkom čreve za pomoci kyseliny chlorovodíkovej, pepsínu, pankreatických enzýmov, žlče a tenkočrevných enzýmov.
- Mukozálna (slizničná) fáza prebieha v kefkovom leme tenkého čreva a zabezpečuje samotné vstrebávanie nutrientov z lúmenu čreva do intracelulárneho priestoru enterocytov.
- Postabsorpčná fáza predstavuje presun nutrientov do ciev portálneho riečiska a do lymfatických ciest. Patologické zmeny v ktorejkoľvek fáze trávenia má za následok malabsorpciu.

Tab.č.7.1. Príčiny sekundárneho malabsorpčného syndrómu

Poruchy trávenia	Pankreatická insuficiencia	Chronická pankreatitída
		Karcinóm pankreasu
		Cystická fibróza
		Stavy po operáciách pankreasu
	Deficit sekrécie žlče a porucha formovanie micél	Cholestáza rôzneho druhu
	Operácie žalúdka	
Poruchy vstrebávania	Zápalové choroby tenkého čreva	Crohnova choroba, iné enteritídy
	Systémové choroby	Whippleova choroba
		kolagenózy
		amyloidóza,lymfóm
	Dysmikróbia	Syndróm baktériového prerastania , antibiotiká
	Parazitózy	Lambliia, strongyloides a iné
	Poliekové poškodenie	Cytostatiká, nesteroidné antiflogistiká
	Fyzikálne vplyvy	rádioterapia
	Kožné choroby	Dermatitis herpetiformis Duhning
		psoriáza
		Acrodermatitis enteropatica
	Kardiovaskulárne choroby	Mezenteriálna ischemia
		Mezaraická trombóza
		Konstriktívna perikarditída
	Strata enterocytu	Syndróm krátkeho čreva
	Endokrinopatie	Diabetes mellitus
		Neuroendokrinné tumory
		Tyreopatie
		Systémová mastocytóza
		Hypokorticismus
	Imunodeficiency	AIDS, agamaglonilnémia,
		Bežný variabilný imunodeficit CVID
		Graft versus host disease
Poruchy sekrécie	Exsudatívna enteropatia	Rôzne chorobné jednotky poškodzujúce sliznicu s následnou exsudáciou
Poruchy motility	Diabetes mellitus	Viscerálna neuropatia
	Tyreotoxikóza	hypermotilita
	Postgastrektomický syndróm	Rýchla pasáž

## 7.4. Klinické príznaky

- Hnačka: najčastejším klinickým príznakom malabsorpcie je hnačka, bolesť brucha a nafukovanie. Väčšinou sú to osmotické hnačky, spôsobené osmotickou aktivitou nestrávenej potravy. Nestrávené tuky sú metabolizované baktériami za vzniku hydroxy mastných kyselín, ktoré tiež podporujú sekréciu čreva a zhoršujú hnačky. Steatorea je mastná stolica s veľkou prímiesou nestráveného tuku, stolica je kašovitá, objemná, zápachajúca, pláva na vode toalety. Často je prejavom pankreatickej insuficiencie.
- Chudnutie, celková slabosť, nevykonnosť sú neskorším prejavom malabsorpcie. Mnohokrát pacienti kompenzujú stratu hmotnosti vyšším nutričným perorálnym príjmom. Pri rozsiahlych poškodeniach tenkého čreva a kombinovanej príčine malabsorpcie (napr. skrátenie tenkého čreva a postradiačné poškodenie, alebo: Crohnova choroba tenkého čreva a enteroenterálne fistuly spolu s resekciou tenkého čreva a podobne) je chudnutie sprevádzané rozvojom ťažkej malnutrície (podvýživy) s deficitom mikronutrientov.
- Edémy, sarkopénia (úbytok svalovej hmoty) a poruchy hybnosti súvisia s hypoproteinémiou a hypoalbuminémiou. Pri nedostatočnom vstrebávaní aminokyselín (prekurzorov bielkovín) organizmus metabolizuje vlastnú svalovú hmotu, aby bola zabezpečená tvorba krvných bielkovín (koagulačné faktory, transportné bielkoviny, reaktanty zápalu, reparácie a podobne). Okrem edémov môže vzniknúť ascites aj pleurálny výpotok. Hypoproteinémia môže byť spôsobená aj stratou bielkovín a albumínu črevom, pri rozsiahlom poškodení sliznice tenkého čreva (protein losing enteropathy) pri Crohnovej chorobe, postradiačnom poškodení, lymfangiektáziách čreva.
- Anémia môže byť sideropenická pri malabsorpcii železa alebo megaloblastická pri malabsorpcii vitamínu B12
- Krvácivé stavy, kožné ekchymózy pri nedostatočnom vstrebávaní K vitamínu
- Hypovitaminóza D s rozvojom osteopénie a osteoporózy, fraktúry. Hypokalcémia vedie k sekundárnej hyperparatyreóze. Prítomný je kariézny chrup
- Neurologické patológie - kŕče, parestézie, neuropatie pri hypokaliémii, hypokalcémii, hypomagneziémii
- Kožné lézie pri hypovitaminóze B, niacínu so suchosťou kože, lámavosťou nechťov, vypadávaním kožných adnex, alopeciou. Vyskytujú sa aj anguli infectiosi, aftózne lézie sliznice dutiny ústnej.

Klinické príznaky malabsorpcie môžu byť solitárne, ale často sa vyskytujú v kombinácii podľa závažnosti poškodenia tenkého čreva. Pri objektívnom vyšetrení pacienta je potrebné vyšetriť pacienta vyzlečeného, vyšetriť kožný kryt vrátane vlasatej časti hlavy, hľadať edémy, ascites, pleurálny výpotok, vyšetriť chrup. Nutné je všimnúť si svalovú hmotu a vyšetriť pohybovú schopnosť pacienta, či je schopný chodiť, posadiť sa, vstať zo stoličky.

## 7.5. Diagnostika

Diagnostika MAS pozostáva z dôkladnej anamnézy, klinického vyšetrenia, laboratórnych a zobrazovacích vyšetrení. V rámci diagnostiky je potrebné hľadať príčinu, ktorá vyvolala MAS. V širšom slova zmysle je to krvný obraz, biochemické vyšetrenie, koagulačné parametre, mikrobiologické testy a vyšetrenia stolice ktoré patria k základným metódam. Vyšetrenie stolice na prítomnosť tukov sa už takmer nepoužíva pre nutnosť zberu väčšieho množstva stolice pri presne stanovenom množstve príjmu tukov v potrave. V užšom slova zmysle sú to špecializované

vyšetrovacie metódy (ultrazvuk, endoskopické metódy, CT a MR vyšetrenie za účelom zistenia patológie tenkého čreva. Neexistujú špecifické vyšetrovacie metodiky, ktoré by presne stanovili diagnózu MAS. Malabsorpciu je možné potvrdiť aj resorpčnými a dychovými testami.

- Glukózový resorpčný test – plochá glykemická krivka po perorálnom podaní glukózy, málo využívaný v praxi, ale priekazný
- Xylózový resorpčný test – pri zníženej absorpcii xylózy črevom sa vylučuje menej xylózy do moča. Už takmer nepoužívaný v praxi, nakoľko nie je dostupná magistraliter pripravovaná xylóza
- Resorpčný test železa – po perorálnom podaní presného množstva železa na jednotku hmotnosti nestúpne hladina železa v krvi, bežne používaný v praxi.
- Dychový test laktózový – na detekciu laktózovej intolerancie. Perorálne podaná laktóza (disacharid) sa enzýmami kefkovitého lemu klkov neštiepi na glukózu a galaktózu (monosacharidy), je metabolizovaná baktériami hrubého čreva za tvorby vodíka alebo metánu. Tieto plyny rozpustné vo vode sú absorbované hrubým črevom do krvného obehu a následne vydychované pľúcami. Prístroj dychového testu zaznamená vyšší obsah plynov vo vydychovanom vzduchu.
- Dychový test glukózový/laktulózový – testy sa používajú na detekciu baktériového prerastania v tenkom čreve, čo môže spôsobiť malabsorpciu. Perorálne podaná glukóza pri baktériovom prerastaní v tenkom čreve je metabolizovaná baktériami za tvorby vodíka/metánu. Perorálne podaná laktulóza (nevstrebateľný disacharid) sa v tenkom čreve metabolizuje len za podmienok baktériového prerastania, normálne sa metabolizuje v hrubom čreve za tvorby vodíka a /alebo metánu. V praxi sú dostupné na špecializovaných gastroenterologických pracoviskách.
- Dychové testy so žľčovými kyselinami – na detekciu metabolizmu žľčových kyselín a ich enterohepatálneho obehu. U nás sa zatiaľ nepoužívajú

## 7.6. Diferenciálna diagnostika

V diferenciálnej diagnostike je nutné vylúčiť iné ochorenia, ktoré vedú k malnutrícii bez prítomnej malabsorpcie. Do úvahy prichádzajú onkologické choroby bez postihnutia tráviaceho traktu, znížený príjem potravy z rôznych nečrevných príčin.

## 7.7. Liečba

Liečba MAS sa líši podľa základného ochorenia, ktoré vyvolalo MAS. Súčasťou liečby je korekcia nutričných a vitamínových deficitov perorálnou alebo väčšinou parenterálnou cestou.

## 8. Celiakia (L. Gombošová)

### 8.1. Definícia

Celiakia (synonymá: glutén senzitívna enteropatia, netropická sprue) je chronické multisystémové autoimunitné ochorenie spôsobené intoleranciou lepku u geneticky predisponovaných jedincov. Lepok (glutén) je bielkovina nachádzajúca sa v obilninách a je hlavným štrukturálnym proteínom zrna pšenice, žita, jačmeňa a ovsa. Evolučne počas vývoja agrárnych technológií sa obsah lepku v obilninách zvyšuje šľachtením, pôvodné nešľachtené odrody pšenice obsahovali menej imunogénneho lepku. Aj chlieb a pekárenské výrobky obsahujú viac lepku skrátanou dobou kysnutia cesta pred pečením. Lepok je schopný viazať veľké množstvo vody, umožňuje kysnutie cesta, robí ho vláčnym a viskóznym. Lepok obsahuje prolamíny, čo sú bielkoviny zodpovedné za imunopatogenetické zmeny pri celiakii. Prolamíny z pšenice sa nazývajú gliadíny, z raže sekalíny, z jačmeňa hordeíny a z ovsa aveníny. Okrem gluténu sa v zrnách nachádzajú aj ďalšie proteíny (lektín, inhibitory amylázy a trypsínu). Lektín je súčasťou semien viacerých rastlín a chráni ich pred plesňou. Je to vysoko stabilný proteín, ktorý je rezistentný voči tráviacim enzýmom človeka a môže spôsobiť uvoľnenie prozápalových cytokínov z monocytov a makrofágov v črevnej sliznici, aktiváciou toll like receptorov 4 (TLR4). Ide o aktiváciu vrodeného imunitného systému. Tento mechanizmus sa považuje za zodpovedný v patofyziológii hypersenzitivity a intolerancie lepku. Prevalencia celiakie na Slovensku je vysoká, 1:200-1:300, stále sú diagnostikované nové prípady. Prevalencia celiakie je silne závislá od HLA-DQ2 a HLA-DQ8 fenotypu a miery konzumpcie lepku v potrave.

### 8.2. Etiopatogenéza

Patologické zmeny na tenkom čreve vznikajú po expozícii lepkom. Kľúčovú úlohu zohrávajú intraepitelové T lymfocyty, ktoré sú aktivované prolamínmi z obilnín. Spustí sa imunitná reakcia s následným poškodením sliznice a klkov tenkého čreva s rozvojom parciálnej až totálnej atrofie klkov, s hypertrofiou a prehĺbením krýpt, s vyhladením sliznice a rozvojom malabsorpcie. Zmeny sú na sliznici duodena a jejuna, strácajú sa na sliznici ilea.

### 8.3. Klinické príznaky

Klinické príznaky možno didakticky rozdeliť podľa fenoménu tzv. ľadovca, kedy prípady typickej symptomatickej celiakie predstavujú len jeho vynorenú časť. Veľká časť pacientov má atypické príznaky, oligosymptomatické alebo monosymptomatické formy. Najbežnejšími príznakmi sú sideropenická anémia, osteoporóza, kariézny chrup aj napriek ideálnej dentálnej hygiene, bolesti brucha a hnačky, ale aj zápchy, chudnutie, hypokalcémia a sekundárna hyperparatyreóza, hypokaliémia, nejasná hepatopatia s eleváciou hepatocelulárnych enzýmov. Prejavom nepoznanej celiakie môžu byť infertility u žien, neurologické poruchy, ataxie, neuropatie, epilepsia. Kožným prejavom celiakie je dermatitis herpetiformis Dühring, kde imunopatologický proces prebieha v dermálnej vrstve kože. Na koži sú splývajúce herpetiformné (pluzgierikové) lézie (brucho, chrbát, predlaktie). Pri monosymptomatických formách môže byť jediným príznakom len únava, alebo len alopecia. Celiakia sa často združuje s inými autoimunitnými chorobami (diabetes mellitus I. typu, vitiligo, autoimunitná tyreoiditída, Crohnova choroba, ulcerózna kolitída a iné).

### 8.4. Diagnostika

Anamnéza a objektívne vyšetrenie sú malo špecifické pre celiakiu. Vysoko špecifickým a senzitívnym markerom sú pozitívne protilátky proti tkaninovej transglutamináze a proti endomýziu v triede IgG aj IgA, ktoré takmer v 95-98% potvrdzujú prítomnosť celiakie. Tkanivová transglutamináza je enzým,

ktorý sa nachádza v tkanive pod sliznicou (aj v iných orgánoch a bunkách – hepatocytoch, erytrocytoch a endotelových bunkách) a katalyzuje tvorbu väzieb medzi rôznymi molekulami proteínov, jedným zo substrátov je gliadín. Gliadín pod vplyvom tkanivovej transglutaminázy sa sáva imunogénym a u predisponovaných jedincov spôsobí prostredníctvom imunitného systému poškodenie sliznice tenkého čreva. Anti-endomyziálne protilátky reagujú so štruktúrami intercelulárnej matrix, s retikulínovými vláknami a s endomýziom hladkého svalstva. Stanovenie protilátok proti endomýziu sa vyznačuje vysokou senzitivitou (97-100%) a špecifitou (90-100%). Je nutné vyšetriť aj sérové hladiny IgA, pretože pacienti so selektívnym IgA deficitom majú negatívne autoprotiátky v triede IgA a pozitívne len v triede IgG. U detí do 3 rokov je senzitivita protilátok proti transglutamináze nižšia, preto sa v tomto veku odporúča stanoviť protilátky proti deaminovanému gliadínu (anti-DGP v triede IgA a IgG). Súčasťou vyšetrenia je aj krvný obraz, biochemické vyšetrenie krvi a koagulačných faktorov. Diagnóza celiakie sa definitívne stanoví histologickým a histochemickým vyšetrením. Histochemické vyšetrenie potvrdí aktivitu disacharidáz v kefkovom leme epitelových buniek sliznice. Vzorka sa musí odobrať do fyziologického roztoku a nie do formolu, aby ostala vitálna. Histologické vyšetrenie potvrdí atrofiu klkov, intraepitelovú lymfocytózu a hypertrofiu Lieberkühnových slizničných krýpt, hodnotí sa na základe Marshovej klasifikácie. Vzorka tenkého čreva sa odoberá počas endoskopie gastroduodena. Pri vysokom podozrení na celiakiu a negatívnych protilátkach je nevyhnutné bioptické vyšetrenie sliznice, ktoré definitívne určí diagnózu. Klinické formy celiakie ukazuje tab.č.2. V prípade latentnej a potenciálnej celiakie nie je definitívne stanovená diagnóza celiakie, pacienti vyžadujú sledovanie s kontrolou hladín protilátok a opakovaním biopsie. Často sú to pacienti s diabetes mellitus I. typu, tyreopatiami, inými autoimunitnými chorobami a preto mali vyšetrené aj hladiny protilátok proti transglutamináze a endomýziu.

Tab.č.8.1: Klinické formy celiakie

Forma	Príznaky	Protilátky	Histológia
Typická	črevné	pozitívne	pozitívna
Atypická	mimočrevné	pozitívne	pozitívna
Tichá	Žiadne/alebo únava	pozitívne	pozitívna
Latentná	žiadne	pozitívne	negatívna
Potenciálna	minimálne	pozitívne	nešpecifická

## 8.5. Liečba

Základom liečby celiakie je kompletne vylúčenie lepku z potravy, teda bezlepková diéta (úplné vylúčenie potravín s obsahom pšenice, raže, jačmeňa a ovsa). V strave ich možno nahradiť produktmi z kukurice, sóje, zemiakov, ryže, pohánky, amarantu, ciroku, fazule, orechov, ovocia, zo zeleniny, z mäsa, vajec a iných produktov bez obsahu lepku. Lepok môžu obsahovať rôzne potravinové prísady, stabilizátory, emulgátory a ochucovadlá (tzv.skrytý lepok), preto celiatik musí prísne sledovať zloženie potravín. Bezlepkové výrobky sú označené medzinárodne uznávaným symbolom, ktorým je preškrtnutý klas. U väčšiny pacientov je evidentný efekt bezlepkovej diéty, čo sa prejaví úpravou

klinického stavu, negativizáciou sérologických vyšetrení a normalizáciou črevnej histológie. Pacienti, ktorí majú rozvinuté komplikácie malabsorpcie (osteoporóza, hypokalcémia, hypovitaminóza D, anémia, sideropénia a pod) vyžadujú substitúciu jednotlivých deficitov. Refraktérna sprue, ktorá nereaguje na vynechanie lepku zo stravy, sa lieči imunosupresiou, kortikosteroidmi. Refraktérna sprue s ťažkou malnutríciou vyžaduje dlhodobú parenterálnu liečbu roztokmi all in one (glukóza, lipidy, aminokyseliny, vitamíny, stopové prvky). Pridružené onkologické komplikácie sa liečia chirurgicky a onkologicky podľa aktuálneho stagingu a gradingu.

## 8.6. Komplikácie celiakie

**Malignity.** 10% pacientov s celiakou má malignitu. Najčastejšie T bunkový lymfóm s lokalizáciou v čreve, karcinóm tenkého čreva, skvamocelulárny karcinóm pažeráka. Za rizikové faktory rozvoja T bunkového lymfómu asociovaného s enteropatiou u pacientov sa považuje doba expozície lepku, celiakia diagnostikovaná vo vyššom veku a celiakia refraktérna na liečbu. Ide o veľmi závažné ochorenie s veľmi zlou prognózou a vysokou mortalitou.

**Ulcerózna jejunoileitída.** (zápal a vredy na sliznici jejuna a ilea, môžu sa ďalej komplikovať stenózami, krvácaním, perforáciou čreva). Ulcerózna jejunoileitída sa prejavuje bolesťami brucha, chudnutím a hnačkami. Bezlepková diéta je neefektívna, pacient vyžaduje imunosupresívnu a mukoprotektívnu liečbu.

**Kolagénová sprue.** sa v zriedkavých prípadoch môže vyskytnúť pri celiakii. Ochorenie je charakterizované depozitmi kolagénu v lamina propria sliznice tenkého čreva, pod bazálnou membránou epitelu. Kolagénová kolitída taktiež môže komplikovať celiakiu, prítomné sú depozity kolagénu v sliznici hrubého čreva. Pacienti s kolagénovou sprue majú profúzne hnačky, závažnú malnutríciu, choroba často končí smrťou, ak nie je pacient adekvátne a dlhodobo živý parenterálne.

**Refraktérna sprue.** nereagujúca na bezlepkovú diétu, je definovaná ako ťažká vilózna atrofia tenkého čreva a táto atrofia nie je vysvetliteľná inými príčinami vrátane lymfómu. Pacienti trpia závažnou až fatálnou malnutríciou.

**Celiakálna kríza.** je vystupňovanie klinickej symptomatológie (hlavne črevnej) po expozícii gluténu v strave

## 8.7. Iné patologické stavy vyvolané expozíciou lepkom

Existuje viacero patologických stavov, ktoré sú vyvolané expozíciou (konzumáciou) lepkom. Súhrnne sa tieto stavy radia k tzv gluten-related disorders, zahŕňajú intestinálne aj extraintestinálne manifestácie. Okrem najčastejšej nozologickej jednotky celiakie, sa sem radia Dermatitis herpetiformis Dühring, neceliakálna gluténová senzitivita alebo intolerancia, alergia, gluténová ataxia, niektoré psychiatrické diagnózy (schizofrénia, depresia, bipolárne poruchy a pod).

### 8.7.1. Dermatitis herpetiformis Dühring

V rámci ochorení vyvolaných lepkom je nutné myslieť aj na kožnú formu celiakie. Táto herpetiformná dermatitída je kožnou manifestáciou autoimunitne mediovanej enteropatie. Vyznačuje sa pľuzgierovitým exantémom nad extenzormi veľkých kĺbov, na chrbte, stehnách. Pripomína herpes zoster, vyrážka je svrbivá. Patologickým nálezom je dôkaz depozít IgA protilátok proti tkanivovej transglutamináze typu 3 v kožnej biopsii. Pozitívne sú sérové antiendomyziálne protilátky a proti

tkanivovej transglutamináze. Črevná biopsia je vo väčšine prípadov pozitívna, avšak pre diagnostiku nie je nutná. 75% pacientov s Dühringovou dermatitídou môže mať pozitívny histologický nález na sliznici duodena. Doživotnou liečbou je prísna bezlepková diéta, čím sa upraví kožný aj črevný nález a lokálna kožná liečba.

#### 8.7.2. Neceliakálna gluténová senzitivita

Neceliakálna gluténová senzitivita alebo intolerancia lepku je relatívne nová nozologická jednotka so stúpajúcou incidenciou. Patrí do spektra chorôb vyvolaných lepkom. Pacienti majú ťažkosti po príjme lepku, sérologické vyšetrenie na protilátky je negatívne, histologické vyšetrenie sliznice tenkého čreva je negatívne. Testy na alergiu na lepok sú negatívne. Nejedná sa o autoimunitnú reakciu organizmu ale o intoleranciu lepku pravdepodobne na podklade aktivácie vrodenej imunity, prostredníctvom toll like receptorov 1, 2 a 4. Okrem toho sa na ťažkostiach môže podieľať zvýšená neuromuskulárna črevná aktivita spôsobená gliadínom, so zvýšenou sekréciou acetylcholínu z myenterického plexu čreva, čo má za následok zvýšenú kontraktilitu a epitelovú hypersekréciu. Okrem samotného gluténu môže byť problematické aj antigénne epitopy ostatných proteínov zrna, ktoré sú schopné aktivovať systém vrodenej imunity (vyššie spomínané lektíny, inhibítory amyláz a trypsínu). Následkom týchto aktivácií je low grade alebo subklinický tenkočrevný zápal, modifikácia črevnej mikrobioty a zmena bariérovej funkcie čreva. Klinicky sa to prejavuje bolesťami brucha, hnačkami a nafukovaním. Na diagnostiku neexistuje žiaden marker, diagnóza sa stanovuje per exclusionem. Stanovenie diagnózy per exclusionem znamená, že diagnóza sa stanoví vylúčením ostatných pravdepodobných diagnóz (negatívne testy na celiakiu a alergiu na lepok). Po vynechaní lepku zo stravy sa majú pacienti dobre, po opätovnej expozícii lepkom sa ťažkosti vrátia. Liečebnou modalitou je bezlepková strava.

#### 8.7.3. Alergia na lepok, alergia na pšenicu

Alergia na pšenicu je imunologická reakcia mediovaná špecifickými IgE protilátkami na glutén a ostatné proteíny nachádzajúce sa v zrne obilnín. Patogenetickým mediátorom je histamín s rozvojom ťažkostí. Klinickým prejavom je potravinová alergia, respiračná alergia, alebo kontaktná urtikária. K respiračnej pšeničnej alergii patrí aj profesionálna astma pekárov a alergická rinitída. Pacienti majú po príjme lepku tráviace a iné ťažkosti (kožné, respiračné a podobne), ktoré sa môžu navzájom kombinovať. Majú pozitívne alergologické prick testy na lepok, negatívne sérologické testy na celiakiu a negatívne histologické vyšetrenie duodena. Pozitívne sú špecifické IgE na lepok. Liečba je kombináciou bezlepkovej stravy a imunoalergologickej medicíny.

#### 8.7.4. Gluténová ataxia (gluténová neuropatia)

Ide o autoimunitné poškodenie mozočkových štruktúr navodených gluténom. V tkanive mozočka sú pozitívne depozity protilátok proti tkanivovej transglutamináze 6, s pozitívnymi hladinami sérových protilátok proti gliadínu, endomýziu a transglutamináze. Pacienti môžu mať zároveň celiakiu, ale nález na tenkom čreve môže byť aj negatívny. Z neurologického hľadiska ide o axonálnu, senzitivne motorickú neuropatiu s chronickým priebehom, sporadicky aj s asymetrickými formami. Liečba je neurologická a prísny bezlepkový režim. Bezlepková diéta zastaví progresiu choroby, ale nenavodí úpravu neurologického nálezu.

### 8.8. Použitá literatúra

1. Avitzur Y, Courtney Martin G, Enteral approaches in malabsorption. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2016; 30: 295-307.

2. DeGeorge KC, Frye JW, Stein KM, et al. Celiac disease and gluten sensitivity. *Prim Care Clin Office Pract*, 2017, 44. 693–707.
3. Kiela PR, , Ghishan FK. Physiology of intestinal absorption and secretion. *Best Practice & Research Clin Gastroenterol*. 2016, 30(2): 145-159.
4. Kružliak P, Čičmancová E. Význam celiakie ako prekancerózy T lymfómu asociovaného s enteropatiou u geriatrických pacientov – kazuistika. *Interná med*. 2009; 9 (11): 546-549
5. Nikaki G, Gupte GL. Assessment of intestinal malabsorption. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016; 30(2): 225-235.
6. Oxentenko AS. Clinical Features of Malabsorptive Disorders, Small-Bowel Diseases, and Bacterial Overgrowth Syndromes. In: Stephen C Hauser et al: *Mayo Clinic Gastroenterology and Hepatology* 5.th edition, 2014 Mayo Clinic Scientific press.
7. Papadia C, Di Sabatino A, Corazza GR et al. Diagnosing small bowel malabsorption: a review. *Int Emerg Med* 2014; 9(1): 3-8.
8. Stachová I, Bánovčin P, Hydrel R. Celiakia ako autoimunitné ochorenie tráviaceho traktu. *Gastroenterol prax* 2009; 8(3): 137-146.
9. Tye-Din JA, Galipeau HJ, Agardh D. Celiac disease: A review of current concepts in pathogenesis, prevention, and novel therapies. *Front Pediatr* 2018; 6: 1-19.
10. Valenti S, Corica D, Ricciardi L, et al. Gluten-related disorders: certainties, questions and doubts. *Ann Med*; 2017 49(7): 569-581.
11. Wierdsma NJ, Nijeboer P, van der Schueren MAE et al. Refractory celiac disease and EATL patients show severe malnutrition and malabsorption at diagnosis. *Clin Nutr* 2016; 35 (3): 685-691.

## 9. Zlyhanie tenkého čreva (L. Gombošová)

### 9.1. Definícia

Zlyhanie tenkého čreva (intestinal failure) je definované ako závažná redukcia funkcie tenkého čreva (funkčnej mukózy), s následným nedostatočným štiepením a vstrebávaním živín a/alebo vody a elektrolytov. Ide o presnejšie a komplexnejšie definovanie, klasifikovanie a manažment malabsorpčného syndrómu. Črevné zlyhanie sa prejavuje súborom klinických a laboratórnych príznakov, ktoré sa nazývajú syndróm krátkeho čreva. Parenterálna suplementácia živín a vody (dlhodobo, aj v domácom prostredí) je nevyhnutná na udržanie homeostázy organizmu a na prežitie. Miernejším prejavom poškodenia tenkého čreva je insuficiencia tenkého čreva. Insuficiencia je definovaná ako čiastočná strata funkcie tenkého čreva, kedy je potrebná úprava stravovacích a pitných návykov, nevyžadujúca parenterálnu suplementáciu. Jedná sa o stav dočasný (individuálne mesiace, roky). Zlyhanie môže byť akútne a chronické, dočasné alebo trvalé.

### 9.2. Epidemiológia a delenie

Chronické črevné zlyhanie je najzriedkavejšie orgánové zlyhanie (po kardiálnom, renálnom, hepatálnom či respiračnom) a popisuje sa len posledné dve dekády. Prevalencia je 5 – 20 pacientov na milión obyvateľov, má však stále stúpajúci trend. Je dôsledkom benígnych poškodení tenkého čreva a/alebo jeho skrátenia, ale aj intraabdominálnych alebo pelvických malignít. Zlyhanie tenkého čreva sa klasifikuje z funkčného, patofyziologického a klinického hľadiska.

#### 9.2.1. Funkčná klasifikácia črevného zlyhania

**I.typ:** akútne zlyhanie tenkého čreva, s krátkym trvaním (niekoľko dní), rýchlou úpravou bez vážnejších metabolických následkov. Ide o paralytický ileus alebo o akútne gastrointestinálne poškodenie. Vyskytuje sa asi u 15 % pacientov po brušnej alebo kardiochirurgickej operácii, u pacientov so závažnými stavmi, ako je akútna pankreatitída, pneumónia s respiračnou insuficienciou, u kriticky chorých pacientov, pri katecholamínovej podpore. Stav sa upravuje spontánne, len v zriedkavých prípadoch sa zmení na II. typ, ktorý vyžaduje komplexný prístup.

**II.typ** - akútne zlyhanie tenkého čreva s prolongovaným trvaním (týždne až mesiace), vyžaduje komplexnú liečbu črevného zlyhania a parenterálnu výživu. Môže byť spôsobený rekurentnou intraabdominálnou sepsou, rôznymi závažnými intraabdominálnymi patológiami s nutnosťou resekcie tenkého čreva (volvulus, mezenterická trombóza, trauma, strangulácia, Crohnova choroba, malignity, radiačné poškodenie a iné). Približne 40-50 % prípadov sa funkcia tenkého čreva upraví, u ostatných sa II. typ zmení na III. typ.

**III.typ** - chronické zlyhanie tenkého čreva s dlhým trvaním (mesiace až roky). Do tejto skupiny sa radia pacienti, u ktorých zlyhala funkcia tenkého čreva alebo nie je prítomné tenké črevo, s nutnosťou parenterálnej suplementácie živín a vody doživotne (domáca parenterálna výživa a hydratácia).

#### 9.2.2. Patofyziologická klasifikácia

Patofyziologická klasifikácia črevného zlyhania delí jednotlivé príčiny z hľadiska patologického, zahŕňa rôzne chorobné jednotky, ktoré majú za následok nedostatočnosť črevnej funkcie. Detailnejšie delenie vid' tab.č.3.

Tabuľka č.9.1. Patofyziologické delenie črevného zlyhania

Príčina	Výskyt	Choroby
Krátke črevo	75 %	Rozsiahle resekcie tenkého čreva
Intestinálne fistuly	2,2 %	Crohnova choroba
Intestinálna dysmotilita	14 %	sklerodermia, paraneoplastická dysmotilita, M. Hirschprung, chronická intestinálna pseudoobštrukcia
Mechanická obštrukcia	4 %	intraluminálne malignity, plastická, sklerotizujúca peritonitída – frozen abdomen
Extenzívne poškodenie mukózy tenkého čreva	5,1 %	Crohnova choroba, refraktérna celiakia, lymfangiektázie, radiačná enteritída, autoimunitná enteritída, graft versus host disease, tufting enteropatia
Kombinácie		

### 9.2.3. Klinická klasifikácia

Je založená na priemernej energetickej a vodnej potrebe, kalkulovanej ako denný priemer počas týždňa. Niektorí pacienti vyžadujú väčšie množstvo hydratácie priebehu týždňa. Ide o pacientov s veľkoodpadovými stómiami po resekciiach tenkého čreva. Niektorí vyžadujú kompletnú parenterálnu výživu s normálnou hydrataciou, bez stómie s dobre adaptovaným hrubým črevom, ktoré zabezpečí dostatočné vstrebávanie vody.

### 9.3. Klinické príznaky

Črevné zlyhanie sa prejaví ako závažný malabsorpčný syndróm so všetkými symptómami a laboratórnymi nálezmi v kombinácii s klinickým obrazom základného ochorenia, ktoré navodilo črevné zlyhanie. Súhrnný názov pre klinické príznaky črevného zlyhania je syndróm krátkeho čreva. Dominuje chudnutie, rozvoj závažnej malnutrície, úbytok svalstva, minerálové a vitamínové deficity s adekvátnymi klinickými prejavmi, dehydratácia, poruchy hybnosti až imobilizácia. Stav nie je možné upraviť perorálnym živiením, hydrataciou a perorálnou substitúciou.

### 9.4. Diagnostika

Črevného zlyhania (straty funkcie tenkého čreva) je relatívne jednoduchá. Pri už známych chorobách, ktoré spôsobili črevné zlyhanie je to rozvoj ťažkej malnutrície a chudnutia, ktoré nie je možné upraviť a liečiť ani nadmerným perorálnym príivodom makro, mikronutrientov a vody.

## 9.5. Liečba

Jedinou život zachraňujúcou liečbou črevného zlyhania je dočasná alebo doživotná parenterálna výživa (event domáca parenterálna výživa) s kompletnou substitúciou vitamínov cestou trvalého žilového katétra vo vena jugularis interna (typu Hickmann, Broviac). Parenterálne živenie je nutné kombinovať s vysokým perorálnym kalorickým príjmom (tzv. hyperfágia, prejedanie sa) za účelom rehabilitácie a aspoň parciálnej reštitúcie črevného epitelu. Pacientovi so syndrómom krátkého čreva a so zachovaným hrubým črevom je nutné odporučiť strednoreťazcové tuky (MCT medium chain triglycerids), zložené cukry a solubilnú fermentovateľnú vlákninu. Pitný režim musí obsahovať hypertonické tekutiny (slané minerálky), ktoré podporujú absorpciu tekutiny z lúmenu čreva do krvi. Hypotonické tekutiny (bezsolutová voda, sladké tekutiny) podporujú exkréciu vody z krvi do lúmenu čreva, zhoršujú už aj tak prítomné hnačky a môžu navodiť dehydratáciu. Pacienti s hnačkami alebo so stómiami s veľkoobjemovým odpadom (2-5 litrov denne) musia byť medikovaní vysokými dávkami blokátora protónovej pumpy v kombinácii s vysokodávkovanými antidiaroidami vrátane opiátových, okrem toho musia byť parenterálne rehydratovaní (taktiež v domácich podmienkach).

## 9.6. Intestinálna adaptácia

Intestinálna adaptácia je individuálny proces nasledujúci po rozsiahlej resekcii tenkého čreva. Adaptácia je reakciou na rôzne stimuly s cieľom zintenzívniť absorpčnú plochu tenkého čreva. Živiny prijaté perorálne sú jedným z významných stimulátorov adaptácie. Najväčšie adaptačné schopnosti má ileum, kde nastávajú morfológické aj funkčné zmeny. Pacienti bez ilea, s jejunokolicou anastomózou majú len funkčnú adaptáciu. Najhoršie na tom sú pacienti s terminálnou jejunostómiou, kde nie je takmer žiadna adaptácia. Pacienti so zachovaným hrubým črevom majú tiež významnú schopnosť kolonickej adaptácie. Preto pacient so syndrómom krátkého čreva musí veľa jesť, čo číselne znamená približne 60 kcal/kg/deň. (normálny príjem kalórií je okolo 25-30 kcal/kg/d).

## 9.7. Komplikácie črevného zlyhania a liečby

Črevného zlyhania sú identické ako u malabsorpčného syndrómu. Navyše sem patrí aj dehydratácia s rozvojom akútneho obličkového poškodenia, niekedy s nutnosťou hemodialýzy. Z laboratórnych patológií dominuje hypokaliémia, hypoalbuminémia, hypoproteinémia, hypokalcémia, hypomagneziémia. Neliečené črevné zlyhanie môže viesť k život ohrozujúcej malnutícii. Pri syndróme krátkého čreva so zachovaným hrubým črevom môže vzniknúť oxalúria a oxalátová nefrolitiáza (u zdravého človeka sú všetky orálne požitá oxaláty v hrubom čreve naviazané na vápnik a ako komplexná soľ vylúčené stolicou. U pacientov s tukovou malabsorpciou bez prítomnosti tenkého čreva sa kalcium vyviaže s tukom za vzniku mydla, voľný oxalát sa resorbuje do obehu a vylúči sa obličkou. Ku komplikáciám je nutné zaradiť aj komplikácie súvisiace s liečbou, a to so zavedeným dlhodobým centrálnym žilovým katétrom a s kompletnou parenterálnou výživou. Komplikácie súvisiace s centrálnym žilovým katétrom sú: katéetrová sepsa, trombóza a upchatie katétra, s trombózou súvisiaca embolizácia do pľúcnej artérie, vzduchová embóia pri neopatrnej manipulácii s katétrom v domácich podmienkach, technické poškodenie katétra. Ku komplikáciám súvisiacim s parenterálnou výživou patria: steatóza až steatofibróza pečene súvisiaca s parenterálnou výživou, cholecystolitiáza, alergická alebo iná reakcia či intolerancia (bolesti hlavy, tachykardia, dyspnoe, kožný výsev) na podávané roztoky a mikronutrienty, metabolická acidóza, renálne komplikácie, metabolická kostná choroba, bakteriálne prerastanie tenkého čreva, refeeding a overfeeding syndróm.

## 9.8. Použitá literatúra

1. Bharadwaj S, Tandon P, Meka K, et al. Intestinal Failure: Adaptation, Rehabilitation, and Transplantation. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2016; 55(3): 366-372.
2. Gombošová L. Zlyhanie tenkého čreva – definícia a manažment. I.časť. *Interná med.* 2017; 17 (2): 49-53.
3. Gombošová L. Zlyhanie tenkého čreva – definícia a manažment. II.časť. *Interná med.* 2017; 17 (3): 57-60.
4. Kappus M, Diamonds S, Hurt RT, et al. Intestinal Failure: New Definition and Clinical Implications. *Current Gastroenterology Report* 2016; 18(9): 48-52.
5. Matarese LE, Jeppesen PB, O’Keefe SJ, et al. Short Bowel Syndrome in Adults: The Need for an Interdisciplinary Approach and Coordinated Care. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2014; 38 (1): 60-64.
6. Pironi L, Arends J, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults. *Clinical Nutrition* 2016; 35(2): 247-307.
7. Stephen C. Hauser. *Nutritional Disorders: Vitamins and Minerals*. In: Stephen C Hauser et al: *Mayo Clinic Gastroenterology and Hepatology* 5.th edition, 2014 Mayo Clinic Scientific press.

## 10. Nádory tenkého čreva (L. Gombošová)

### 10.1. Definícia

Nádory tenkého čreva sú výrastky (polypy) v čreve (stopkaté, prisadlé, poloprisadlé), rastúce do lúmenu. Môžu byť benígne a malígne. Tvoria 10% všetkých nádorov tráviaceho traktu, asi 60% z nich je malígnych.

### 10.2. Delenie

Nádory tenkého čreva sa delia na epitelové a neepitelové. Medzi **epitelové** polypy patria adenómy (včasný konvenčný adenóm, prechodový adenóm do 1 cm, pokročilý adenóm nad 1 cm, serátne adenómy), adenokarcinómy, neuroendokrinné tumory. Medzi **neepitelové** polypy patria nádory mezenchýmové (GIST gastrointestinálny stromálny tumor, lymfómy, a nádory z neuroektodermy (paraganglióm). Okrem primárnych nádorov sa v stene črevnej (s prerastaním do lúmenu alebo navonok) môžu nachádzať sekundárne nádory – metastázy.

#### 10.2.1. Hyperplastické polypy

Hyperplastické polypy sú benígne výrastky do lúmenu tenkého čreva najčastejšie v duodene a proximálnom ileu. Často sú asymptomatické, ale môžu sa prejavovať chronickými krvnými stratami. Sú bez malígnej transformácie, rôzne veľké a v rôznom počte.

#### 10.2.2. Adenómy

Adenómy sú epitelové benígne tumorózne výrastky, rastúce do lúmenu čreva. V duodene sa nazývajú adenómy z Brunnerových žliaz, tzv. brunerómy, nachádzajú sa na zadnej stene duodena, môžu krváčať. Vilózne adenómy sú zriedkavé, majú malígny potenciál. Častejšie sú v žalúdku a v hrubom čreve.

#### 10.2.3. Peutz - Jeghersov syndróm

je dedičná polypóza (autozomálne dominantná dedičnosť) tráviaceho traktu združená s mukokutánnymi melanocytickými pigmentáciami. Polypy sú hamartómy (hamartóm pozostáva zo zreých chaoticky usporiadaných buniek tých tkanív, ktoré sa v danom orgáne nachádzajú). Histologický obraz je typický arborizáciou muscularis mucosae bez dysplázie. Čistý hamartóm sa malígne netransformuje, len ak má adenomatóznou zložku (často v duodene). Polypy v tráviacom trakte môžu mať rôzne veľké rozmery.

#### 10.2.4. Hemangiómy

Hemangiómy sú cievne tumory, ktorých najčastejším príznakom je krvácanie. Krvácanie je mnohokrát masívne s nutnosťou podávania krvných transfúzií. Hemangiómy môžu byť kapilárne, kavernózne a zmiešané. Predstavujú asi 10% všetkých tumorózných lézií tenkého čreva.

#### 10.2.5. GIST – gastrointestinálny stromálny tumor

Gastrointestinálne stromálne tumory (GIS-y) sú nádory mezenchýmového pôvodu, s mutáciou génu receptora tyrozínkinázy c-kit alebo rastového doštičkového faktora alfa (PDGFRA). Táto skupina tumorov má rôzny stupeň malignity. Výskyt je zriedkavý. Klinické príznaky sú nešpecifické a závisia od lokalizácie a veľkosti tumoru. Medzi najčastejšie klinické príznaky patrí bolestivá palpovateľná brušná masa spojená (20-50 %), krvácanie do GIT-u a anémia (20-50 %), obštrukcia (10 %) a asi 20 % pacientov je asymptomatických. Až 47 % pacientov sa manifestuje až v období metastatického postihnutia (najčastejšie do pečene, pľúc, peritonea a lymfatických uzlín). GIST sa diagnostikuje

histologicky s imunohistochemickým dôkazom expresie, KIT proteínu (CD 117), prípadne mutácie génu PDGFRA. Častá je aj pozitivita CD 34 a hladkosvalového aktínu. Histologicky sa GISTy delia na vretenobunkové (70%), epiteloïdnobunkové (20%) a zmiešané. Prognostické faktory sú dané veľkosťou nádoru a mitotickým indexom – počet mitóz na 50 rozlišovacích polí. Nízke riziko malignity je pri tumore od 2-5 cm, s mitotickou aktivitou do 5 mitóz. Vysoké riziko je pri veľkosti nad 5 cm s počtom mitóz nad 5. Aj lokalizácia nádoru je z hľadiska prognózy dôležitá. GISTy žalúdka majú lepšiu prognózu ako črevné alebo v iných lokalizáciách.

#### 10.2.6. Malígne nádory tenkého čreva

Medzi malígne tumory tenkého čreva patria adenokarcinómy, lymfómy, gastrointestinálne stromálne tumory a neuroendokrinné tumory. 50% adenokarcinómov sa nachádza v duodene, menej často sú v jejunu a najmenej často v ileu. Menšie sa prejavujú krvácaním, väčšie skôr obštrukciou, volvulom a s tým súvisiacimi ťažkosťami. Môžu zakladať lokálne (lymfatické uzliny) a vzdialené metastázy. Metastázy sa môžu vyskytovať aj v samotnom tenkom čreve. Adenokarcinóm môže byť histologicky dobre diferencovaný (G1 grading) alebo nediferencovaný (G4 grading). 1. klinické štádium (staging) znamená, že je tumor len v stene čreva, bez prerastania do okolia a bez lokálnych či vzdialených metastáz. 2. klinické štádium znamená že sa tumor šíri cez stenu čreva, bez metastáz v lymfatických uzlinách (T1, N0, M0). 3. klinické štádium so šírením do lymfatických uzlín (T1, N1, M0). 4. klinické štádium je charakterizované prítomnosťou vzdialených metastáz (T1, N1, M1).

#### 10.2.7. Neuroendokrinné tumory tráviaceho traktu

Neuroendokrinné tumory tráviaceho traktu vzhľadom na výskyt aj v iných orgánoch ako v čreve, sú opísané v samostatnej kapitole.

### 10.3. Klinický obraz nádorov tenkého čreva

Bežným príznakom väčších nádorov tenkého čreva je občasná bolesť, ktorá súvisí s intermitentnou črevnou obštrukciou. Príznak je nešpecifický, bolesť môže byť v rôznych lokalizáciách brucha, rôznej charakteristiky. Najčastejším príznakom je krvácanie (30-40% tumorov). Môže sa jednať o okultné alebo skryté pri menších léziách a chronický postratový mikrocytový anemický syndróm. Makroskopicky zjavné alebo masívnejšie krvácanie je pri väčších polypoch tenkého čreva (prejavuje sa ako meléna pri krvácaní z vyšších partií tenkého čreva. Pre defekovanie krvi je vhodnejší termín hematochézia. Väčšinou sa jedná o tmavobordovú krv, ktorá nadobudla svoju farbu účinkom hrubočrevných baktérií v pravej časti hrubého čreva (nejedná sa o typickú čiernu kolomažovitú melénu, ktorej zdrojom je krvácanie zo žalúdka a natrávenie krvi kyselinou chlorovodíkovou). V užšom slova zmysle enterorágia znamená defekovanie čerstvej krvi (najčastejšie pri nízko sediacych rektálnych tumoroch alebo pri hemoroidoch). Nauzea, včasné nasýtenie, nechutenstvo, vracanie môžu byť príznakom väčších tumorov tenkého čreva. Svojou veľkosťou môžu spôsobiť aj volvulus, intususcepciu, perforáciu alebo kompletnú obštrukciu lúmenu (asi 30% benígnych tumorov). Malígne nádory tenkého čreva spôsobujú chudnutie.

### 10.4. Diagnostika nádorov tenkého čreva

Anamnéza a klinický obraz tumorov tenkého čreva sú málo diagnosticky výťažné. Sonografické vyšetrenie brucha je málo senzitívne a môže byť negatívne hlavne pri malých nádoroch či polypoch. Negatívny gastrokopický a kolonoskopický nález a pretrvávanie ťažkostí, rekurentných hematochézií či anemického syndrómu musí byť indikáciou pre vyšetrenie tenkého čreva. Z laboratórnych vyšetrení je to najčastejšie anemický syndróm, sideropénia a nízke hladiny feritínu (chronické krvné straty).

Najsenzitívnejšou metódou na zobrazenie nádorov tenkého čreva sú zobrazovacie metódy CT a MR enterografia a endoskopické vyšetrenie (enteroskop, kapsulová endoskopia). Pred CT alebo MR enteroskopiou musí byť vyčistené tenké črevo prípravným perorálnym roztokom (magnéziové soli v minerálnej vode Šaratica, alebo farmaceuticky vyrábané prípravne roztoky). Tesne pred vyšetrením je perorálne podaný manitol, aby došlo k dostatočnej distenzii tenkého čreva náplňou. Pri tejto náplni je možné hodnotiť patologické nálezy v luminálnej časti čreva. Po venóznom podaní kontrastnej látky sa hodnotí vysycovanie črevnej steny alebo patologických útvarov, či cievnych tumorov. Okrem črevnej zložky CT alebo MR zobrazí aj extraintestinálne štruktúry (lymfatické uzliny, parenchýmové orgány, mezentérium a cievy). CT angiografia splanchnickej oblasti je indikovaná prei suspekciu na cievne tumory a krvácajúce lézie. Pri MR alebo CT náleze patologickej nádorovej lézie je indikované enteroskopické vyšetrenie (v prípade že je dostupné). Enteroskopia je endoskopické vyšetrenie tenkého čreva (jednobalónový alebo dvojbaloňový enteroskop). Zrakom sa hodnotí sliznica, a je možné odobrať vzorky na histologické vyšetrenie. Pri náleze malých polypov je možné ich odstrániť slučkou (enteroskopická polypektómia). Pri tumoroch rastúcich v stene čreva (GISTy) je indikovaná endoskopická ultrasonografia (EUS). EUS je endoskopický prístroj, ktorý má sonografickú sondu umiestnenú priamo na hlavici prístroja a optiku má šikmú alebo bočnú. Prístrojom je možné vyšetriť pažerák, žalúdok a duodenum do hĺbky D3, alebo rektálnym prístupom stenu rekta. Endoskopická sonda sa priloží v lúмене na stenu a zobrazí sa celá vrstva steny s cievami, lymfatickými uzlinami a ďalšími štruktúrami. Pri krvácaniach z tenkého čreva a nedostatočnej výťažnosti vyššie spomenutých vyšetrení je možné lokalizovať zdroj krvácania alebo patologickú léziu peroperačnou enteroskopiou. Počas laparotómie sa cez enterotómiu (narezanie tenkého čreva skalpelom) zavedie endoskop a pok kontrolou zraku sa hľadá miesto krvácania, alebo tumor, či cievna lézia. Po jej presnej lokalizácii sa patologický úsek tenkého čreva ihneď resekuje.

### 10.5. Liečba nádorov tenkého čreva

Liečba nádorov tenkého čreva je takmer vždy chirurgická, ak sa jedná o resekabilný nález. V neskorých klinických štádiách a pri neresekabilných nádoroch je liečba paliatívna (konzervatívna a chirurgická liečba). Konzervatívna paliatívna liečba spočíva v tlmení bolesti, živieni, hydratácii zabezpečení dôstojnej kvality života. Paliatívna chirurgická liečba spočíva vo vytvorení spojkových operácií za účelom obídenia nádorovej masy a zabezpečenia pasáže tenkým črevom. Pri stredne - a vysokorizikových GIST-och je po chirurgii v rámci adjuvantnej liečby a pri pokročilých neresekabilných tumoroch indikovaná chemoterapia - imatinib mesylátom (inhibitor tyrozín kinázy). Benígne polypy duodena je možné odstrániť gastroskopicky - polypektómiou (odstránenie polypu polypektomickou slučkou elektrokoagulačnou jednotkou). Menšie polypy ostatného tenkého čreva je možné odstrániť polypektómiou – enteroskopom (na špecializovaných pracoviskách). Hemangiómy s vysokým rizikom krvácania sa liečia chirurgickým odstránením alebo endovaskulárnou liečbou (embolizáciou).

## 11. Nádory hrubého čreva a kolorektálny karcinóm (L. Gombošová)

### 11.1. Charakteristika nádorov hrubého čreva

Väčšina nádorov hrubého čreva vychádza zo žľazových štruktúr sliznice. Majú charakter adenokarcinómov (95% všetkých nádorov hrubého čreva). Pre tieto tumory je typická tvorba hlienu, v bunke zatlačuje jadro na okraj, s typickým histologickým nálezom signet ring cell tumor (pečatného

prsteňa). Pre skirhus je typická produkcia väziva. V hrubom čreve sa môžu vyskytovať karcinoidy v 0,3-1,3% (zo skupiny neuroendokrinných tumorov), malígne lymfómy, sarkómy v 0,1-0,2% a GISTy (gastrointestinálny stromálny tumor). V anorektálnej oblasti sa môže vyskytnúť dlaždicovitý (skvamocelulárny), adenoskvamózny (zmiešaný), bazaloidný karcinóm a malígny melanóm, výskyt týchto nádorov je raritný.

## 11.2. Polypy a hereditárne polypózy hrubého čreva

Polypy (podobne ako v tenkom čreve) sú stopkaté alebo prisadlé útvary, prominujúce do lumen hrubého čreva. Môžu mať veľkosť od niekoľkých milimetrov až po centimetre. Môžu byť ojedinelé (solitárne) alebo mnohopočetné. Ak je ich niekoľko desiatok až sto, jedná sa o polypózu. Polyp je názov týkajúci sa makroskopickej morfológie (ako vyzerá pri hodnotení voľným okom počas endoskopie). O jeho klinickom význame, či je benígny (nezhubný) alebo malígny (zhubný) rozhoduje histologické vyšetrenie. V hrubom čreve sa môžu vyskytovať nasledujúce druhy polypov: epitelové (adenómy, adenokarcinómy), neepitelové (GISTy, hemangiómy), nenádorové hyperplastické a zápalové polypy, hamartómy (juvenilné polypy, Peutz-Jeghersov syndróm). Polypy nespôsobujú pacientovi bolesti, hnačky ani iné subjektívne ťažkosti (veľmi veľké niekoľkokentimetrové polypy) môžu peristaltikou a ťahom spôsobiť čiastočnú invagináciu hrubého čreva s krčovitou bolesťou. Polypy sa najčastejšie prejavujú skrytým alebo zjavným krvácaním. Antikoagulačná alebo antiagregačná liečba môže vyvolať krvácanie aj menších lézií.

### 11.2.1. Familiárna adenomatózna polypóza

Je autozomálne dominantné dedičné ochorenie (mutácia APC génu) charakterizované výskytom stoviek až tisícov polypov v hrubom čreve a konečníku. Polypy vznikajú priemerne vo veku 16 až 20 rokov. Neliečená polypóza progreduje v 100% do KRCa. Samotná polypóza je asymptomatická. Pokročilá polypóza alebo už prítomnosť karcinómu môže spôsobovať krvácanie, poruchy vyprázdňovania stolice, bolesti brucha a chudnutie. Jedinou liečebnou modalitou je chirurgické odstránenie hrubého čreva a konečníka (proktokolektómia) s trvalou ileostómiou (vyvedenie tenkého čreva pred brušnú stenu s deriváciou stolice do stomického vrečka), alebo vytvorením ileo pouch análnej anastomózy (pouch je umelo konštruovaný konečníkový vak z tenkého čreva, ako náhrada konečníka, bez trvalej ileostómie).

### 11.2.2. Gardnerov a Turcotov syndróm

Gardnerov syndróm je familiárna adenomatózna polypóza s mimočrevnými príznakmi. Patria sem: hyperostózy kostí, zubné anomálie (retinované zuby, nadpočetné zuby), nádory mäkkých tkanív (fibrómy, lipómy), zvýšená fibroprodukcia, retroperitoneálna fibróza, polypózne zmeny v gastroduodene a tenkom čreve (s takmer 100% rizikom malígnej transformácie), kongenitálna hypertrofia retinálneho pigmentu, afunkčné adenómy a karcinómy nadobličiek. Turcottov syndróm je familiárna adenomatózna polypóza hrubého čreva a súčasný výskyt nádorov mozgu (glioblastóm, meduloblastóm, astrocytóm).

## 11.3. Kolorektálny karcinóm familiárny - Lynchov syndróm

Lynchov syndróm alebo hereditárny nepolypózny kolorektálny karcinóm (HNPCC) je autozomálne dominantné dedičné ochorenie charakterizované mnohopočetným výskytom asociovaných malignít (KRCa, karcinóm tenkého čreva, obličkovej panvičky a močovodu, žalúdka, ovária, endometria, pankreasu, mozgu, hepatobiliárneho traktu, adenómov sebaceózných žliaz a keratoakantómov). Mutácia je v génoch tzv. mismatch repair. KRCa sa pri Lynchovom syndróme vyskytuje mladom veku

(okolo 40-45 rokov), prevažne lokalizáciou v pravom hrubom čreve a zvýšeným výskytom synchronného alebo metachrónneho KRCa. Rast karcinómu je rýchly v priebehu 1-2 rokov. Klinicky sa diagnostikuje HNPCC na základe tzv. Amsterdamských kritérií. Tieto sú známe aj ako 3-2-1 kritériá, to znamená výskyt 3 prípadov asociovaných tumorov medzi prvostupňovými príbuznými, v aspoň 2 generáciách a aspoň 1 postihnutý bol v čase diagnózy mladší ako 50 rokov. V daných prípadoch je indikované vyšetrenie celých rodín. Liečba Lynchovho syndrómu sa nelíši od sporadického KRCa. Preventívne vyšetrenia na črevný adenokarcinóm a ďalšie malignity sú indikované u všetkých príbuzných z HNPCC rodín, v prípade že nebola vylúčená známa mutácia v rodine.

#### 11.4. Kolorektálny karcinóm sporadický

Kolorektálny (KRCa) je v dnešnej dobe považovaný za civilizačné ochorenie s významným socioekonomickým dopadom. Jeho incidencia neustále stúpa a vo vyspelých krajinách predstavuje najčastejšiu malignitu tráviaceho traktu. Vo výskyte kolorektálneho karcinómu má Slovensko celosvetové prvenstvo, že v priebehu roka pribudne viac než 5tisíc nových prípadov. Ide o malignitu s najvyššou incidenciou u mužov, s druhou najvyššou incidenciou u žien (po nádoroch prsníka), ktorý súčasne patrí k hlavným príčinám úmrtnosti na nádorové choroby u oboch pohlaví. Na vzniku sa podieľajú genetické a environmentálne faktory, ako nevhodné stravovacie návyky, málo pohybu, stresy, fajčenie, alkohol a podobne. V posledných rokoch je evidentný zvýšený výskyt u pacientov pred 40. rokom života. Na základe histomorfológie rozoznávame niekoľko subtypov kolorektálneho karcinómu, ktoré sa vzájomne líšia aj na molekulárno-genetickej úrovni. Asi 60 – 80 % sporadických KRCa vzniká z klasického adenómu konvenčnou supresorovou dráhou karcinogenézy a vyznačuje sa mikrosatelitovej stabilitou a chromozómovou nestabilitou. Zvyšok karcinómov vzniká zo serátnych adenómov tzv. serátnou dráhou karcinogenézy (metylácia ostrovčekov, mikrosatelitovaná nestabilita). Makroskopicky môže byť rast kolorektálneho karcinómu polypoidný (rast polypu do lúmenu čreva), ulcerózny (prítomnosť vredu na luminálnej stene čreva) a difúzny rast v stene čreva (tzv. skirhus). V 20% KRCa sa nejedná o sporadický výskyt ale o hereditárne polypózne syndrómy s následnou malígnou transformáciou na karcinóm. Patria sem familiárna adenomatózna polypóza (Gardnerov syndróm, Turcotov syndróm), juvenilná polypóza, Peutz-Jeghersov syndróm (hamartómy s adenómovou zložkou), hereditárny nepolypózny karcinóm (Lynchov syndróm).

#### 11.5. Etiopatogenéza kolorektálneho karcinómu

Etiológia KRCa nie je jednoznačne známa, na jeho vzniku sa môžu podieľať nevhodné stravovacie návyky (málo vlákniny, vysoký príjem červeného mäsa, údenín, nasýtených tukov, živočíšnych tukov, málo pohybu, stres, fajčenie, obezita, alkohol a podobne). Na druhej strane však neprítomnosť týchto faktorov nevylučuje vznik malignity čreva. Predispozičným faktorom vzniku KRCa je aj vyšší vek, prítomnosť KRCa u prvostupňových príbuzných. Chronické črevné zápaly, hlavne dlhotrvajúca ulcerózna kolitída (nad 10 rokov) taktiež zvyšuje riziko vzniku KRCa prítomnosťou chronického zápalu sliznice, chronickej iritácie s následným vznikom dysplastických zmien sliznice bez predošlého adenómu.

##### 11.5.1. Adenómy hrubého čreva a kancerogenéza

Kancerogenéza je odlišná u rôznych typov polypov. Väčšina karcinómov vzniká z adenómových polypov. Čas od vzniku hyperproliferatívnej sliznice ku karcinómu sa odhaduje na 10-15 rokov. Týmto spôsobom vzniká asi 80% karcinómov. Veľkosť polypu, histologická štruktúra a stupeň dysplázie sú rozhodujúcimi kritériami pre posudzovanie jeho malígneho potenciálu. Väčšie polypy nad 2 cm, prítomnosť vilózných zmien a ťažký stupeň dysplázie sa spája s vysokým stupňom malígnej

transformácie. Termín „carcinoma in situ“ znamená, že sú už prítomné malígne zmeny, ale nepresahujú bazálnu membránu epitelu, teda ešte nemajú potenciál diseminácie (sliznica neobsahuje lymfatické cievy). Intramukózný karcinóm zasahuje do lamina propria mucosae, ale neprestupuje svalovú sliznicovú vrstvu. Keď sa malígne bunky rozšíria cez túto vrstvu, tak sa jedná o invazívny karcinóm v polype (tzv. malígny polyp). Pri premene adenómu na KRC sa odohrávajú morfológické zmeny podmienené sériou genetických zmien vedúcich k mutácii alebo delícii kľúčových tumor supresorových génov a protoonkogénov (inaktivácia APC génu, mutácia KRAS génu, inaktivácia Tp53 tumor supresorového génu). Tieto karcinómy (60-80% všetkých karcinómov kolorekta) majú morfológiu konvenčného karcinómu a nachádzajú sa prevažne v ľavom hrubom čreve a rekte. Karcinogenéza zo serátneho polypu je odlišná, charakterizovaná prítomnosťou BRAF mutácie, a len v menšej miere K-ras mutácie. Serátne polypy sa nachádzajú častejšie v pravom kolone, sú väčšinou ploché, nenápadné, môžu uniknúť pozornosti počas kolonoskopie. Preto musí byť skriningová kolonoskopia realizovaná precízne, v teréne výborne vyčisteného čreva. Ideálne pripravené hrubé črevo perorálnymi prípravkami výrazne zvyšuje detekciu plochých lézií pravého čreva.

#### 11.5.2. Nešpecifické črevné zápaly a kancerogenéza

Pacienti s ulceróznou a Crohnovou kolitídou predstavujú rizikovú skupinu pre vznik KRCa. Absolútna výška rizika dosahuje po 10. rokoch trvania kolitídy asi 2 %, po 20 rokoch 8 % a po 30 rokoch 18 %. Medzi nezávislé faktory zvyšujúce riziko 2-3 násobne patrí pankolitída, prítomnosť primárnej sklerotizujúcej cholangitídy a rodinná anamnéza KRCa. Karcinóm čreva u pacientov s chronickým črevným zápalom je charakterizovaný výskytom v mladšom veku, môže byť multifokálny, typické sú ploché, submukózne lézie a striktúry. Priebeh býva veľmi agresívny, často sa vyskakuje v oblasti dlhtrvajúcej stenózy (nielen hrubé črevo, ale aj rektum). Pacienti s týmito zápalmi sú zaradení do skriningových programov na vyhľadávanie dysplastických a malígnych zmien sliznice. Dysplastické zmeny môžu byť typu low grade LGD, high grade HGD a DALM – dysplasia associated lesion or mass, kde je riziko KRCa až 60 %. V prípade nálezu DALM alebo HGD je indikovaná kolektómia. V prípade LGD je indikovaná kontrola o 6 mesiacov s kolektómiou v prípade potvrdenia dysplázie.

Úloha imunitného systému v nádorovej progresii je komplexná. Na jednej strane môže imunitný systém potlačiť nádorový rast a eliminovať nádorové bunky. Na druhej strane imunitné bunky črevnej sliznice (T lymfocyty a dendritické bunky) tlmia protinádorovú odpoveď a zodpovedajú za vznik imunologickej tolerancie. Vyselektujú sa tak nádorové bunky so špecifickými vlastnosťami, čo podporuje lokálnu agresivitu nádoru a jeho metastázovanie. Nádorové bunky sú schopné ovplyvniť imunitu so vznikom tolerancie, čo im umožňuje uniknúť spod imunitnej kontroly, s vytvorením podmienok pre progresiu nádoru. Aktivita imunitného systému súvisí so štádiom a gradingom nádoru a je dôležitým prediktorom správania sa nádorovej choroby.

#### 11.6. Klinické príznaky

Klinicky sú prítomné vo vývoji KRCa dve štádiá: bezpríznakové (asymptomatické) a príznakové (symptomatické). Väčšina adenomatóznych polypov (predchodcov karcinómu) sa od svojho vzniku vyvíjajú veľmi pomaly a nespôsobujú človeku žiadne problémy. Zistenie adenómov a bezpríznakových štádií KRCa je základom zníženia incidencie aj mortality. To je obdobie pre skrining, ktorý sa odporúča realizovať v 50. roku života. Symptomatické štádium sa prejavuje prodromálnymi príznakmi, ku ktorým patrí: intermitentná bolesť brucha, nafukovanie, zápcha, slabosť, zmeny stolice, hmatná rezistencia v bruchu. Alarmujúcimi príznakmi sú: krvácanie, obštrukcia (ileus) alebo perforácia

s rozvojom peritonitídy. KRCa môže sprevádzať mikrocytová anémia so sideropéniou, zvýšené hepatálne cholestatické testy (známka metastáz v pečeni), zvýšená sedimentácia a leukocytóza (pri perforácii), trombocytóza. Môžu byť zvýšené onkomarkery (karcinoembryonálny antigén CEA), nemajú však diagnostickú hodnotu, pretože veľká časť pacientov v prvých štádiách KRCa má normálne hladiny markeru. Prvou manifestáciou KRCa môže byť paraneoplastická hlboká žilová trombóza, pľúcna embolizácia, ale aj hypovitaminóza B12. Pre diagnózu je rozhodujúca kolonoskopia s odberom vzoriek na histologické vyšetrenie. Pri zistení stenotizujúceho KRCa sa odporúča CT vyšetrenie brucha za účelom zistenia extraluminálneho rastu tumoru do peritoneálnej dutiny, do okolitých orgánov, ekundárneho šírenia do lymfatických uzlín (lymfadenopatia), do pečene, retroperitonea, omenta, brušnej steny a podobne). RTG hrudníka môže odhaliť metastatické hematogénne šírenie do pľúcneho parenchýmu.

### 11.7. Diagnostika KRCa a skríning KRCa

KRCa je jedno z mála malígnych ochorení, ktoré sa dá úplne vyliečiť, ak sa zachytí včas. Kolonoskopia je najúčinnější metóda na zachytenie včasných štádií. KRCa je preventabilné ochorenie, ktoré je možné diagnostikovať včas skríningom, kedy ešte nemá pacient žiadne ťažkosti a na vyšetrenie by sa bez programového skríningu nedostavil. Cieľom skríningu kolorektálneho karcinómu je:

- a) zvýšenie záchytu včasných štádií KRCa, prednádorových lézií a pokročilého adenómu
- b) zvýšenie podielu záchytu včasných štádií kolorektálneho karcinómu na úkor štádií pokročilých
- c) zníženie úmrtnosti a incidencie na toto ochorenie
- d) redukcia paliatívnych chirurgických operácií a endoskopických paliatívnych výkonov u pokročilých štádií.

Odporučený postup na včasný záchyt KRCa je ustanovený vo vestníku Ministerstva zdravotníctva SR z 1. februára 2018. Na základe odborného usmernenia MZ SR sa program populačného skríningu kolorektálneho karcinómu vykonáva v celej populácii vo veku nad 50 rokov s bežným rizikom ochorenia a to buď štandardizovaným testom na okultné krvácanie v stolici v dvojročných intervaloch, alebo vykonávaním primárnej skríningovej kolonoskopie raz za 10 rokov. Výhodnejším a špecifickejším testom je imunologický test na okultné krvácanie. Je jednoduchý, pacient nemusí dodržiavať diétu s vynechaním mäsa a stravy obsahujúcej železo, pretože test detekuje ľudskú krv v stolici. Menej výhodným je guajakový test, ktorý je trojdňový, pacient musí dodržať prísnu diétu bez železa, je menej špecifický. Skríningová kolonoskopia sa vykonáva u ľudí s pozitívnym testom stolice na okultné krvácanie. Primárna skríningová kolonoskopia sa vykonáva u ľudí, ktorí sa tak rozhodli na základe zákonnej možnosti (dosiahli vek 50 rokov) aj bez predošlého vyšetrenia stolice na okultné krvácanie. Preventívna kolonoskopia sa vykonáva s cieľom potvrdiť alebo vylúčiť KRCa alebo jeho premalígne lézie – najčastejšie adenómové polypy vo vybranej cieľovej skupine populácie:

- a) s pozitívnou rodinnou anamnézou alebo osobnou anamnézou kolorektálneho karcinómu alebo adenómu
- b) so syndrómom familiárnej adenómovej polypózy
- c) so syndrómom hereditárneho nepolypózneho kolorektálneho karcinómu (HNPCC- Lynchov syndróm)

d) s mnohoročným nešpecifickým zápalom čriev (ulcerózna kolitída, Crohnova choroba)

U týchto pacientov sa realizujú preventívne kolonoskopie v individuálnom pláne a nie sú zahrnuté do skríningu KRCa.

Existujú tri druhy skríningu:

- oportúnny (ponúkací), pri ktorom praktický lekár „ponúka“ skríniový test cieľovej populácii, alebo sa jedinec sám dožaduje vykonania testu. Zásadným problémom tejto stratégie je nízka účasť cieľovej časti populácie na skríningu (menej ako 20%). Tento typ je aj na Slovensku.
- pozývaci skrínig, pri ktorom sú poistenci priamo pozývaní na vyšetrenie, alebo je im poštou zaslaný test na vyšetrenie stolice na prítomnosť okultného krvácania (imuologický test). Akceptácia skríningu je nad 50%, čo sa odrazí v štatistike na znížení morbidity a mortality jedincov.
- kolonoskopický skrínig: ide o vyhľadávanie premalígnych lézií len kolonoskopicky bez predošlých vyšetrení stolice u 50 ročných ľudí. Kolonoskopia je najsenzitívnejšou i najšpecifickejšou metódou na zisťovanie včasných štádií KRCa. Jej veľkou výhodou je možnosť odstránenia včasného štádiá nádorového ochorenia – polypov. V populácii je stále viac občanov, ktorí sú ochotní podrobiť sa tomuto preventívnemu vyšetreniu aj preto, že vyšetrenie im v prípade negativity s vysokou pravdepodobnosťou zaručuje, že najbližších 10 rokov by nemali ochorieť na karcinóm hrubého čreva a konečníka. Tento druh skríningu nie je bežný pre jeho vysokú finančnú náročnosť a možnosť komplikácií počas kolonoskopie u zdravých ľudí (skrínovanej populácie).

Novinkou v skríniových metódach zisťovania KRCa a premalígnych lézií je krvné vyšetrenie na prítomnosť tzv. Septin 9. Test stanovuje metylovaný tumor supresorový gén mSEPT9 v plazme. Gén SEPT9 kóduje proteín Septin 9. Septíny jsou multifunkčné proteíny, ktoré sú zapojené do bunkovej prestavby, apoptózy, neurodegenerácie a karcinogenézy. Test Septin 9 je založený na detekcii aberantne metylovanej DNA. Táto špecifická metylácia môže byť detekovaná z voľnej DNA v plazme, ktorá je uvoľňovaná nádorovými bunkami. Senzitivita testu pre všetky štádiá KRCa je 81%, špecificita 97%. V porovnaní s imunologickými testami, ktoré zisťujú skryté krvácanie v stolici, ich senzitivita je priemerne 65 % a špecificita 95 %. Výhoda tohto testu je aj v tom, že pacient nemanipuluje so stolicou, nemusí dodržiavať žiadne špeciálne pokyny, čím sa zvyšuje compliance ku skríningu a vyhľadávaniu neoplázie kolorekta. Aktuálne je účasť populácie na skríniovom programe necelých 20%, každé zvýšenie účasti zníži morbiditu a mortalitu populácie na KRCa. Nevýhodou je cena. Test zatiaľ nie je ukotvený v národných usmerneniach, je však dostupný v praxi.

V symptomatickom štádiu je diagnostika relatívne jednoduchá a rýchla. Pacient môže mať všeobecné prejavy slabosti, nechutenstvo a chudnutie. Laboratórne vyšetrenia môžu odhaliť sideropenickú anémiu, trombocytózu, vysokú sedimentáciu erytrocytov (FW), hypoproteinémiu, hypoalbuminémiu. Ďalším krokom u takého pacienta je kolonoskopické vyšetrenie s odberom histologických vzoriek, ultrazvukové vyšetrenie brucha, CT vyšetrenie brucha. Onkomarkery (CEA) môžu byť vodítkom, ale nemajú diagnostickú hodnotu, majú nízku špecificitu. CEA môže byť zvýšené aj pri tumoroch pľúc, žlčníka, žľazových ciest. Vysoká hodnota je senzitivným markerom pre malignitu, využíva sa v onkológii na sledovanie efektu liečby. V prípade, že ťažkosťou pacienta je krvácanie z konečníka (pri stolici, alebo mimo stolice) je ihneď indikované kolonoskopické vyšetrenie. Po diagnostikovaní KRCa je nevyhnutné určenie typu, staging, gradingu a rating. Typing je biologické chovanie tumoru, jeho

histologický typ. Staging znamená určenie štádia nádoru, invazivity, postihnutia lymfatických uzlín, prítomnosť blízkych a vzdialených metastáz. Určuje sa TNM klasifikáciou (T tumor, N postihnutie lymfatických uzlín, M prítomnosť vzdialených metastáz), delenie vid' tabuľka č.4. Grading znamená stupeň diferenciácie nádoru a má prognostický charakter. G1 dobre diferencovaný G2 stredne diferencovaný G3 nízko diferencovaný G4 nediferencovaný. Rating znamená histochemické určenie expresie rôznych receptorov, či proteínov v tumore, ktoré majú význam v stratégii liečby.

Tabuľka č. 11.1. TNM klasifikácia kolorektálneho karcinómu

Štádium	T-tumor N- lymf. uzliny M-metastázy
Štádium 0.	Carcinoma in situ - Tis N0 M0
Štádium I.	Tumor prerastá do submukózy (T1, N0, M0)  Tumor prerastá do muscularis propria (T2, N0, M0)
Štádium II.	Tumor neprerastá serózu (T3, N0, M0)  Tumor prerastá serózu, invázia do orgánov (T4, N0, M0)
Štádium III.	Postihnutie regionálnych lymfatických uzlín  N1- regionálne uzliny max 3  N2- 4 a viac regionálnych uzlín  N3- postihnutie uzlín pozdĺž veľkých ciev
Štádium IV.	Vzdialené metastázy M1 a zároveň rôzne T a N

## 11.8. Diferenciálna diagnostika

Krvácanie pri stolici (hematochézia – defekovanie krvi), alebo mimo stolice môže byť spôsobené hemoroidmi, divertikulovou chorobou, ulceróznou kolitídou, Crohnovou chorobou s postihnutím rekta a hrubého čreva, ischemickou kolitídou. Pri týchto chorobách môže byť aj sideropenická anémia. Trombocytóza sa môže vyskytovať pri črevných zápaloch s aktivitou choroby. Samotná sideropenická anémia môže byť pri celiakii, vredovej chorobe gastroduodena, črevnom zápale, angiodyspláziách sliznice tráviaceho traktu, inej malignite hrubého či tenkého čreva. Zmeny vo vyprázdňovaní stolice môžu byť okrem kolorektálneho karcinómu aj pri syndróme dráždivého čreva, pri črevnej infekcii, pri črevnom zápale. Hmatná brušná rezistencia môže byť pri Crohnovej chorobe s nálezom pseudotumoru tvoreného konvolútom kľúčiek tenkého čreva v oblasti pravej bedrovej jamy, pri divertikulitíde v ľavej bedrovej jame. Zápchy, dehydratácia a imobilizačný syndróm u ležiacich pacientov môžu spôsobiť retenciu skybál (tvrdá zahustená stolica) v hrubom čreve, čo je možné hmatať ako pseudotumor. Endoskopický nález stenózy hrubého čreva môže byť spôsobený Crohnovou chorobou, ulceróznou kolitídou, lymfómom, stromálnym tumorom.

## 11.9. Liečba

KRCa je chirurgická a onkologická. Chirurgická liečba môže byť kuratívna (resekcia postihnutého úseku hrubého čreva podľa lokalizácie tumoru, resekcia rekta podľa Dixona bez nutnosti trvalej kolostómie, amputácia rekta podľa Milesa s vyvedením trvalej kolostómie pri nízkosediacych tumoroch rekta, s nemožnosťou zachovať sfinkter). Laparoscopia poskytuje možnosť resekcie pri všetkých typoch karcinómu hrubého čreva, považuje sa za bezpečnú a dostatočne radikálnu metódu. Predpokladom kuratívnej chirurgickej liečby je včasne zistené lokalizované ochorenie bez vzdialených metastáz (v klinickom štádiu I-III podľa TNM klasifikácie, viď tabuľka č. 4). Prežívanie pacientov závisí od štádia ochorenia v čase diagnostiky alebo v čase operácie. 5 ročné prežívanie pacientov v I.štádiu je vyše 90%, naproti tomu vo IV. štádiu so vzdialenými metastázami menej ako 10%. Chirurgická liečba v IV.štádiu s prerastaním do okolitých orgánov je paliatívna, napríklad pri stenotizujúcom karcinóme je to vyvedenie kolostómie, aby sa predišlo spontánnej perforácii hrubého čreva, alebo ileóznemu stavu. Pri kuratívnych resekciách rekta je potrebné voliť taký prístup, aby bola rekurencia čo najnižšia, a aby bola včasná a neskorá morbidita čo najmenšia. Dôležitým cieľom chirurgickej liečby rekta je zachovanie funkcie sfinktera, sexuálnych a močových funkcií a obnovenie kontinuity čreva. Asi u 10% pacientov je tumor rekta neresekabilný. Prežívanie vo IV. Štádiu choroby je veľmi limitované. Na orzdiel od iných malignít však môžu selektovaní pacienti s resekabilnými metastázami pečene z ich resekcie profitovať. Prežívanie týchto pacientov je signifikantne vyššie v porovnaní s tými, bez resekcie metastáz. Súčasťou komplexného liečebného manažmentu pacientov s KRCa je onkologická liečba, a to chemoterapia a rádioterapia. Za posledných 20 rokov prekonala chemoterapia mnohé inovácie a zmeny režimov. Podľa časového vzťahu voči chirurgickej intervencii sa delí onkologická liečba na neoadjuvantnú (pred operáciou) a adjuvantnú (po operácii). Okrem klasickej chemoterapie (5 fluorouracil, leukovorín, irinotekan, oxaliplatina, kapecitabín a iné) sú dôležitou súčasťou liečby monoklonálne protilátky (inhibítory angiogenézy, inhibítory epidermálneho rastového faktora). Významnú úlohu v liečbe metastatického KRCa má systémová liečba, čím sa medián prežívania predĺžil o 30 mesiacov. Výber liečby pacienta s metastatickým KRCa zohľadňuje viacero faktorov: klinický a výkonnostný stav pacienta, vek, komorbiditu, funkčný stav orgánov, lokalita nádoru, lokalita a počet metastáz. Dôležité sú symptómy ochorenia (nakoľko existujú aj pacienti s MTS bez symptómov). V neposlednom rade sú veľmi dôležité molekulovo – genetické vlastnosti nádoru (napr. mutačný profil onkogénov receptora pre epidermálny rastový faktor EGFR, RAS a BRAF gény). EGFR je prediktívny faktor pri výbere liečby inhibítormi EGFR. Dôležitým markerom je mikrosatelitová instabilita s mismatch repair deficienciou. Nádory, ktoré majú defekt v tomto géne, majú horšiu prognózu a mohli by byť vhodné na nový typ liečby, tzv.imunoterapiu inhibítormi PD-1. Inhibítory PD-1 spôsobia blokádu programovanej bunkovej smrti a stimulujú imunitný systém (T lymfocyty) v likvidácii nádoru. Imunoterapia ešte nie je v bežnej praxi ale už prebiehajú klinické štúdie so sľubnými výsledkami. V liečbe KRCa má svoje miesto aj rádioterapia. Je to dané biologickým správaním nádoru, ktoré má tendenciu k častým lokálnym relapsom. Rádioterapia môže byť aplikovaná pred operáciou, pooperačne, aj v prípade neresekabilných tumorov, ako deinitívna alebo paliatívna liečba. Neoadjuvantná rádioterapia sa indikuje pri tumoroch distálneho rekta, aby bolo možné realizovať chirurgickú liečbu sfinkterzáchovnú. Cieľom je regresia objemu nádoru a zvýšenie pravdepodobnosti operácie zachovávajúcej sfinkter. V kombinácii s konkomitantnou chemoterapiou sa zvyšuje kompletná patologická remisia a zároveň prežívanie. Adjuvantná rádioterapia (po operácii) je indikovaná pri pozitívite lymfatických uzlín, pri fixácii tumoru k sakrálnej kosti a pri pozitívnych resekčných okrajoch. Pridanie chemoterapie zvyšuje lokálnu kontrolu a celkové prežívanie. Definitívna rádioterapia je indikovaná u pacientov s neresekabilným tumorom, alebo

u inoperabilných pacientov, ktorí sú kontraindikovaní na operačné riešenie (vysoký vek v kombinácii s kardiálnymi alebo inými komorbiditami), alebo pri odmietnutí operácie. Môže byť kombinovaná s chemoterapiou. Každá kombinácia rádioterapie a chemoterapie má za následok vyššiu efektivitu liečby, no zvyšuje sa aj toxicita. Pacienti v IV.štádiu KRCa, u ktorých je kontraindikovaná chemoterapia (z dôvodu veku, komorbidít, komplikácií či zlého výkonnostného stavu) sú indikovaní na paliatívnu liečbu (tzv. best paliative care) so zabezpečením živenia, liečby komplikácií hydratácie a opatrovateľskej starostlivosti s dôstojným dožitím a umieraním.

### 11.10. Komplikácie

KRCa môžu súvisieť so samotným nádorom a s lokalizáciou metastáz. Ileus je vážnou, život ohrozujúcou komplikáciou nádoru. Vzniká pri totálnej alebo subtotálnej obturácii lúmenu čreva tumorom. Bez akútnej chirurgickej intervencie hrozí perforácia čreva a sterkorálna peritonitída. Mnohokrát je riešením len vyvedenie kolostómie za účelom drenáže stolice. Krvácanie je ďalšou komplikáciou. KRCa často krváca pomaly, chronicky, ale pri nahľadaní väčšej cievy sa môže objaviť aj silnejšie krvácanie s poklesom krvného obrazu a nutnosťou hemoterapie (podanie transfúzií). Pri neresekabilných nádoroch je možné ošetriť krvácanie endoskopicky (argón plazma koaguláciou, laserovou koaguláciou, opich ciev riedeným adrenalínom, alebo ich kombináciou)

## 12. Neuroendokrinné tumory tráviaceho traktu (L. Gombošová)

### 12.1. Definícia

Neuroendokrinné tumory (NET) majú pôvod v bunkách difúzneho neuroendokrinného systému. Väčšina NETov patrí do skupiny dobre alebo stredne diferencovaných nádorov. V porovnaní s karcinómami majú benígnejšie správanie, ale všetky môžu byť potenciálne malígne. Prejavujú sa veľmi rôznorodou klinickou symptomatológiou v závislosti od sekrécie hormónov a biogénnych amínov. NET-y môžu produkovať rôzne gastrointestinálne hormóny a amíny. V súčasnosti je známych asi 100 peptidov, ktoré môžu byť produkované týmito nádormi a môžu účinkovať ako klasické hormóny prostredníctvom krvného obehu, avšak môžu mať aj účinok parakrinný, autokrinný a neurokrinný. Najčastejšie amíny sú: serotonín, inzulín, gastrín, vazoaktívny intestinálny peptid, somatostatín, glukagón, ale aj veľa iných. Nie všetky NET-y secernujú amíny a tým pádom sa klinicky nemanifestujú. (tzv. nefunkčné). NET-y sa môžu nachádzať takmer vo všetkých orgánoch a tkanivách, ale najčastejšie sa nachádzajú v GIT-e (68%). V bronchopulmonálnom trakte je ich asi 25,3 %. Môžu byť súčasťou mnohopočetnej endokrinné neoplázie (MEN). MEN I. predstavujú adenómy prítitných teliesok, adenóm hypofýzy a NET pankreasu, ide o autozomálne dominantný typ dedičnosti.

### 12.2. Incidencia

Incidencia NETov sa za posledných 30 rokov zvýšila viac ako päťnásobne. Podieľa sa na tom lepšia diagnostika a nárast počtu ochorení. Incidencia je od 3 – 7 prípadov na 100 000 obyvateľov. Skutočná incidencia je vyššia, nakoľko množstvo NET-ov je klinicky nemých. Prevalencia je najvyššia v 5. – 6. dekáde života. Prognostické faktory NET-ov závisia od lokalizácie primárneho tumoru, jeho veľkosti, diferenciácie a veku pacienta. Tumory nad 2 cm sú sprevádzané blízkymi a vzdialenými metastázami v 30 – 60 % prípadov, zatiaľ čo nádory s rozmermi menšími ako 1 cm prakticky nikdy nemetastazujú. Najdôležitejším prediktívnym faktorom je staging (prerastanie tumoru do okolia, prítomnosť metastáz v lymfatických uzlinách, vzdialených metastáz). Dôležité sú aj tzv. prognostické biomarkery.

Medzi markery pankreatických NET-ov patria chromogranín A (CgA) a neurón špecifická enoláza (NSE). Ak sa počas terapie normalizujú ich hladiny, zlepši sa prežívanie.

### 12.3. Delenie neuroendokrinných tumorov

Podľa lokalizácie sa delia na:

- neuroendokrinné nádory pankreasu (ostrovčekové nádory). Najčastejšie sú nefunkčné, potom gastrinómy a inzulinómy. Ostatné typy ako VIPóm, glukagonóm somatostatínóm a ďalšie sú veľmi zriedkavé
- neuroendokrinné nádory žalúdka a črevného traktu s karcinoidným rysom (karcinoidy). Najčastejšie sú v tenkom čreve 41,8 %, rekte 27,4 % a v žalúdku 8,7 %.

Podľa embryologického pôvodu sa delia na:

- predného čreva: foregut - pľúca, žalúdok, proximálne duodénium
- stredného čreva: midgut - distálne duodénium, jejunum, ileum, pravá časť hrubého čreva. Karcinoid appendixu je najčastejšou primárnou lokalitou karcinoidu.
- zadného čreva hindgut - colon transversum, sigma a rektum. Sú hormonálne neaktívne

**Klinické príznaky** Príznaky asociované s NET-mi mnohokrát pripomínajú iné ochorenia, čo oddiaľuje ich diagnostiku a liečbu. Pacienti sú často liečení symptomaticky, alebo sú nesprávne diagnostikovaní ako colon irritabile, vredy žalúdka, astma bronchiale, alergia, menopauza. Medzi najčastejšie príznaky patrí karcinoidový syndróm: flush, hnačka, potenie, neuroglykopenia, bolesti brucha, krvácanie z GIT-u, vredy, ochorenie myokardu, bronchospazmus, chudnutie. NETy lokalizované v GITe majú aj vlastnú symptomatológiu súvisiacu s rastom tumoru – obštrukcia lúmenu čreva, krvácanie, nechutenstvo, bolesť brucha, vracanie. NETy hrubého čreva nie sú hormonálne aktívne, preto sa diagnostikujú neskoro, až keď svojou veľkosťou alebo metastázami spôsobujú ťažkosti.

**Karcinoidový syndróm** je najčastejší príznak NETov. Postihuje 8 až 35 % pacientov. Najčastejšie sa vyskytuje u pacientov s midgut NET (sekrécia biogénnych amínov ako serotonín, histamín, kortikotropín, substancia P, dopamín, tachykinín, kalikreín, neurotensín, do krvi). Karcinoidový syndróm sa prejaví len pri výraznej nadprodukcii amínov tumorov s nedostatočnou likvidáciou v pečeni a pri postihnutí pečene metastázami. Môže byť provokovaný emóciami, pitím alkoholu, alebo konzumáciou čokolády, banánov, či zrejších syrov. Najčastejšie sa prejaví flushom – začervenanie v tvári a dekolte (94 %), hnačkou (78 %), chlopňovými poruchami hlavne pravého srdca (53 %), kŕčmi (51 %), teleangiektáziami na koži tváre a na sliznici čreva (25 %), edémami (19 %), bronchiálnym spastickým nálezhom (19 %), cyanózou (18 %), artritídou a pelagrou (7 %).

- **Flush** je spôsobený zvýšenou hladinou substancie P. Nezvykne byť sprevádzaný potením a návalmi (skôr typické pre menopauzu). Postihuje tvár, krk, dekolte a hornú časť trupu. Zároveň môže byť prítomná hypotenzia a bronchokonstrikcia s nadmerným slzením.
- **Hnačka** je spôsobená zvýšenou sekréciou sérotonínu, ktorý spôsobuje hypermotilitu a hypersekréciu čreva. Má záchvatovitý charakter, častejšie v noci, je vodnatá, s bolesťou brucha, so slabou reakciou na antidiaréiká. Hnačka je veľmi nešpecifickým symptómom. Pri VIPóme (NET secernujúci vazoaktívny intestinálny polypeptid VIP), bývajú hnačky ešte intenzívnejšie. Pri gastrinóme sa na tvorbe hnačky podieľa výrazná sekrécia kyseliny chlorovodíkovej a črevných štiav, redukovaná absorpcia a inaktivácia pankreatických enzýmov

enormne kyslým prostredím v duodéne. Pri somatostatínóme je hnačka spôsobená pankreatickou insuficienciou a býva asociovaná so steatoreou.

- **Bolesť brucha:** rovnako nešpecifickým symptómom sú bolesti brucha sprevádzané krčmi, postihujúce približne polovicu pacientov s karcinoidovým syndrómom. Nie je možné urobiť diagnostiku karcinoidového syndrómu len na základe bolesti brucha. Bolesť brucha pri KS sa objavuje ako intermitentná krčovitá a na rozdiel od pacientov s IBS sa nemusí zmierňovať po defekácii. Pacienti ju často opisujú ako tupú a kolikovitú. Bolesť žalúdka a duodéna pri gastrinóme bývajú spôsobené peptickými léziami a ich komplikáciami.
- **Karcinoidové ochorenie myokardu:** je výrazne limitujúcou komplikáciou, čo sa týka prežívania. Vyskytuje sa u viac ako 60 % pacientov s karcinoidom a zodpovedá za 30 až 50 % úmrtí. V čase objavenia sa klinických ťažkostí má až 20 % pacientov prítomné známky postihnutia pravého srdca. Príčinou sú vyššie koncentrácie sérotonínu a ostatných substancií v pravom srdci oproti ľavému (degradácia biogénnych amínov v pľúcach), čo má za následok fibrotizáciu endokardu, trikuspidálnej a pulmonálnej chlopne. Chlopňové chyby vedú k pravostrannému zlyhaniu srdca. Zvýšená hladina 5-HIOK v moči (5-hydroxy indoloctovej kyseliny, metabolit serotonínu) koreluje s poškodením myokardu.

**Inzulínóm** je endokrinne aktívny tumor vychádzajúci z B-buniek Langerhansových ostrovčekov v pankrease. Typické inzulínómy sú malé, solitárne, hlboko v pankrease. Malígne sú menej ako v 10 %. Typickým klinickým nálezom sú spontánne hypoglykémie 2,5 mmol/l a menej, s vysokou hladinou C peptidu a inzulínu. Inzulínóm sa môže prejavovať aj neurologicky (ako prejav neuroglykopénie) generalizovanými krčmi, epilepsiou, celkovou slabosťou, nesústreďenosťou, poruchami správania, aj poruchami vedomia až kómou. Diagnostickým testom je hladový test s postupne klesajúcou glykémiou a narastajúcou hladinou inzulínu. Po tomto teste nevyhnutná lokalizačná diagnostika, kde sa malý tumor nachádza (v ktorej časti pankreasu), aby ho bolo možné resektovať.

**Gastrinóm** sa vyskytuje najčastejšie ako sporadický (75 - 80 %), ale aj ako súčasť MEN I. syndrómu. Zvyčajne sú gastrinómy lokalizované v pankrease a v duodéne. Príznaky súvisia s výraznou nekontrolovanou hyperaciditou žalúdka spôsobenej hypergastrinémou. Prejavuje sa peptickými vredmi gastroduodena, hnačkami, chudnutím a refluxovou chorobou pažeráka. Gastrinóm spôsobuje klinický stav nazývaný Zollingerov-Ellisonov syndróm. Pri klinickom podozrení na gastrinóm pri peptických vredoch asociovaných s hnačkami je potrebné vyšetriť hodnotu bazálnej sekrécie HCl, ktorá je vysoká a stanoviť hodnoty sérového gastrínu, ktoré sú taktiež vysoké.

**Diagnostika NETov** je zdĺhavá pre veľmi pestrý a nejednoznačný klinický obraz. Niekedy trvá aj 5-7 rokov od prvých príznakov, pacient navštevuje rôznych špecialistov podľa klinických symptómov, vrátane psychológov a psychiatrov. Sekrečné NETy majú príznaky súvisiace s karcinoidovým syndrómom, alebo sú prítomné hypoglykémie pri inzulínóme, alebo hnačky a vredy pri gastrinóme. Nesekrečné NETy sa prejavujú svojím lokálnym patologickým správaním (útlak, obštrukcia, krvácanie, ischémia, ulcerácie). Na NET v rámci diferenciálnej diagnostiky je potrebné myslieť. *Laboratórna diagnostika* spočíva vo vyšetrení 5-HIOK v moči (metabolit serotonínu), chromogranín A v krvi (pozitívny aj pri nesekrečných NEToch), neurón špecifická enoláza, pankreatický polypeptid. Mierne zvýšené hodnoty 5-HIOK v moči môžu byť aj po fyzickej námahe, emócii, strese, po zjedení niektorých potravín ako orechy, banány, čokoláda, niektoré modré syry a pod), preto je potrebné ich pred zberom moča z jedál vynechať. Pri recidivujúcich hypoglykémiami s neuroglykopéniou je potrebné myslieť na **inzulínóm**. Základným testom je 3 dňový hladový test, pri ktorom už prvých 24 hodín klesá

glykémia pod 2,5 mmol/l a zároveň stúpa hladina C peptidu (nad 1,5 ng/ml) a inzulínu nad 6,5 µIU/l. Hladovanie je väčšinou nutné ukončiť do 24 hodín pre závažné hypoglykémie. Pri **gastrinóme** sú vysoké hladiny gastrínu a zároveň hyperchlorhydria, teda vysoká produkcia žalúdočnej kyseliny. Na rozdiel od atrofických gastritída, kde je taktiež vysoký gastrín, ale v žalúdku nie je prítomná kyselina. *Zo zobrazovacích metód* sa na diagnostiku NETov a hlavne ich lokalizáciu používajú ultrasonografia brucha, endoskopické vyšetrovacie metodiky (gastroskopia, endosonografia, enteroskopia – vyšetrenie tenkého čreva endoskopom, kolonoskopia), CT a MR vyšetrenie. U pacientov s karcinoidovým syndrómom je nutné echokg vyšetrenie srdca. Viaceré NETy majú na povrchu nádorových buniek prítomné receptory pre somatostatín. To umožňuje ich lokalizáciu Indiom 111 značeného oktreotidu, tzv. octreoscanom. Lokalizácia primárneho nádoru sa darí v 60 – 86 % prípadov, prítomnosť metastatických ložísk v 86 – 95 %. Pozitrónová emisná tomografia (PET) je ďalšou modalitou v detekcii karcinoidných nádorov (s 18 fluorodeoxyglukózou). Vychytáva sa v málo diferencovaných NEToch. PET je možné kombinovať s CT za účelom zvýšenia senzitivity diagnostiky (PET-CT).

**Liečba** NETov spočíva v chirurgickom odstránení tumoru, ak je možné tak aj pečŕňových metastáz. Dobré diferencované NETy sa liečia somatostatínovými analógmi, nízko diferencované chemoterapiou, blokátormi angiogenézy a anti-mTOR protilátkami, rádionuklidová terapia. Súčasťou komplexnej liečby je aj symptomatická liečba hnačiek, bolestí brucha, krvácania, flush.

#### 12.4. Použitá literatúra

1. Cross AJ, Wooldrage K, Robbins EC, et al. Faecal immunochemical tests (FIT) versus colonoscopy for surveillance after screening and polypectomy: a diagnostic accuracy and cost-effectiveness study. *Gut* 2018; 0:1–11. doi:10.1136/gutjnl – 2018 – 317297.
2. De Latour RA, Kilaru SM, Gross SA. Manaement of small bowel polyps: A literature review. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017; 31(4): 401-408.
3. Dias AR, Azevedo BC, Alban LBV, et al. Gastric neuroendocrine tumor: review and update. *Arq Bras Cir Dig* 2017; 30(2):150-154.
4. Greguš M. Idiopatické črevné zápaly ako rizikový faktor karcinómu hrubého čreva. *Gastroenterol. prax* 2016; 15 (1): 5-10.
5. Hrčka R, Bátorvský M, Jurgoš Ľ. Preventívne kolonoskopie ako účinná zbraň v boji s kolorektálnym karcinómom na Slovensku – základná informácia o metodike. *Gastroenterol. prax* 2015; 14 (2): 76-81.
6. Hrčka R. Septin 9 test na zisťovanie kolorektálneho karcinómu z krvi. List editorovi. *Gastroenterol. prax* 2016; 15 (3): 138-139.
7. Huorka M, et al. Choroby tenkého a hrubého čreva. In: Jurgoš et al. *Gastroenterológia*. Bratislava Veda 2006; 321-436.
8. Hyrdel P, Agouba S, Režňák I, et al. Neuroendokrinné nádory tráviaceho traktu. *Gastroenterol. prax* 2014; 13 (4): 209-216.
9. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterol Clin Nort Am* 2013; 42 (2): 399-415.
10. Molnár B, Tóth K, Barták BK, et al. Plasma methylated septin 9: a colorectal cancer screening marker. *Exp Rev Molec Diag*; 2015, 15(2): 171-184.

11. Pourmand K, Itzkowitz SH. Small bowel neoplasms and polyps. *Cur Gastroenterol Rep.* 2016; 18(5): 1-6.
12. Príbel'ský M, Kaušitz J. Prínos určovania nádorových markerov kolorektálneho karcinómu z hľadiska onkochirurga. *Gastroenterol. prax* 2015; 14 (4): 139-140.
13. Šálek T. Nové možnosti terapie pacientov s gastroenteropankreatickými neuroendokrinnými nádormi. *Gastroenterol. prax* 2018; 17 (1): 34-35.
14. Zavoral M Vojtěchová G, Suchánek Š. Klasifikace kolorektálního karcinomu. *Gastroenterol. prax* 2012; 11 (2): 94-98.

## 13. Chronické črevné zápaly- IBD inflammatory bowel diseases (L. Gombošová)

### 13.1. Definícia

Chronické črevné zápaly sú idiopatické, imunitne mediované zápaly tráviaceho traktu, ktorých etiológia je neznáma (z angl. Inflammatory bowel diseases, IBD). IBD predstavujú dve nozologické jednotky Crohnovu chorobu (CD Crohn's disease) a ulceróznú kolitídu (UC ulcerative colitis). Ide o chronické zápaly s obdobiami remisie (pokojuvé obdobie) a relapsov (obdobie zhoršeného stavu), alebo môžu mať priebeh chronicky aktívny. Crohnova choroba môže postihovať celý tráviaci trakt od dutiny ústnej po análny otvor a perianálnu oblasť. Ulcerózna kolitída postihuje len hrubé črevo a rektum. IBD má okrem črevných prejavov aj mimočrevné (extraintestinálne) manifestácie.

### 13.2. Incidencia IBD

má stúpajúcu tendenciu. Najvyšší výskyt CD je v Severnej Amerike, Škandinávii a Veľkej Británii. Incidencia CD je vo svetovom meradle priemere 3,1 – 14,6/100 000 obyv/rok, v Európe je to 5,6 ročne. Incidencia UC 0,5 – 24,5/100 000 obyv/rok. Najčastejší začiatok ochorenia je medzi 20. a 35. rokom života, približne 10 % prípadov IBD však vznikne ešte pred 18. rokom. V poslednom desaťročí pribúda výskyt aj u staršej a geriatrickej populácie. Na Slovensku je okolo 5-tisíc pacientov s Crohnovou chorobou a asi 7-tisíc s ulceróznou kolitídou (údaje k roku 2017) a tento počet stále rastie. Incidencia sa zvyšuje aj v krajinách, kde bol donedávna nízky výskyt IBD (Ázia, Afrika), čo súvisí s modernizáciou životného štýlu.

### 13.3. Delenie IBD

Chronické črevné zápaly sa delia na Crohnovu chorobu, ulceróznú kolitídu a 10-15% pacientov má indeterminovanú kolitídu (kedy nie je možné presne zaradiť diagnózu k CD ani UC).

### 13.4. Etiológia

IBD (CD aj UC) je aj napriek pokrokom v medicíne stále neznáma. Predpokladá sa vplyv genetiky (polygénna genetická predispozícia), vonkajšieho prostredia – stresové faktory, stravovacie návyky, pri Crohnovej chorobe fajčenie (pri ulceróznej kolitíde je fajčenie protektívnym faktorom), mikrobiómu čreva v kombinácii s imunitnou dysreguláciou. Imunitná dysregulácia s aktiváciou adaptívnej imunity s tvorbou prozápalových cytokínov (dominantne tumor necrosis faktor alfa - TNF $\alpha$ , IL1, IL6, IL12, IL23, integríny a mnohé ďalšie) spôsobujú poškodenie sliznice a stený tráviaceho traktu pri CD a samotnej sliznice pri UC s následným poškodením bariérovej funkcie čreva (poškodenie a otvorenie tesných spojení medzi enterocyty a kolonocyty), s defektným transepitelovým transportom, s defektnou funkciou Panethových buniek. Polarizácia populácie T lymfocytov smerom Th1 helperov a aktiváciou Th17 lymfocytov prispieva k patogenéze choroby (CD). Ďalšou zložkou imunitnej dysregulácie je neutrofilová dysfunkcia a alterovaná vrodaná imunita (evidentná hlavne pri vzniku a progresii CD). Detailné imunologické mechanizmy ešte stále nie sú definitívne objasnené. Znalosti mechanizmov imunitnej dysregulácie sú kľúčové pre manažovanie a budovanie imunosupresívnej a cielenej monoklonálnej biologickej liečby chronických črevných zápalov.

Z didaktického hľadiska bude Crohnova choroba aj ulcerózna kolitída opísaná samostatne. Základné klinické rozdiely medzi Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou sú uvedené v tabuľke č. 5.

Tabuľka č. 13.1. Základné rozdiely medzi Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou

<b>Crohnova choroba</b>	<b>Ulcerózna kolitída</b>
Postihuje celý tráviaci trakt	Postihuje hrubé črevo
Najčastejšia lokalizácia – terminálne ileum	Stále postihnuté rektum a rôzna časť priľahlého hrubého čreva
Postihnutie čreva v skip léziách	Postihnutie čreva kontinuálne
Zápal postihuje celú črevnú stenu	Zápal postihuje sliznicu hrubého čreva
Nemusí byť prítomná hnačka, ani krv	Základným klinickým znakom je krvavá hnačka
Asi 67% pacientov v remisii má aspoň 1 relaps do piatich rokov	Asi 30% pacientov v remisii má relaps v ďalšom roku

## 13.5. Crohnova choroba

### 13.5.1. Delenie

Podľa postihnutia úseku tráviaceho traktu

- CD terminálneho ilea (tiež názov ileitis terminalis)
- CD Bauhinskej chlopne a céka (35% pacientov)
- postihnutie rôznych iných častí tenkého čreva (jejunum, proximálne ileum, 32% pacientov)
- postihnutie len hrubého čreva v 28%
- postihnutie gastroduodena 5%
- postihnutie pažeráka 0,5% a raritne s výskytom v dutine ústnej. Môžu existovať kombinácie (napr. postihnutie gastroduodena a terminálneho ilea).

Podľa priebehu a chovania CD (fenotypu)

- fistulujúca forma s prítomnosťou fistúl (komunikujúcich kanálikov) medzi črevnými kľúčkami (enteroenterálne fistuly), medzi črevom a brušnou stenou (enterokutánne fistuly) s vyústením navonok, perianálne fistuly (vyústenie a sekrécia fistúl v perianálnej oblasti okolo konečníka), fistuly invadujúce do orgánov (rektovaginálna, rektovezikálna do močového mechúra, rektouterinná, a pod)
- abscedujúca forma s tvorbou abscesových dutín medzi črevnými kľúčkami, v retroperitoneu, v oblasti musculus psoas,
- stenotizujúca forma so zúžením lúmenu tenkého alebo hrubého čreva, ktorá sa môže komplikovať perforáciou čreva nad stenózou (ak nie je včas diagnostikovaná)
- luminálna forma s postihnutím sliznice a steny tenkého alebo hrubého čreva, s tvorbou ulcerácií. Okrsky postihnutej sliznice sa striedajú so zdravou sliznicou (tzv.skip preskakujúce lézie, odtiaľ aj zriedkavejší názov pre CD, enteritis regionalis)

### 13.5.2. Patofyziológia všeobecne

Dominantné postavenie majú CD4 subpopulácie T lymfocytov (Th1 helpery). Na základe genetickej predispozície a negatívnych vplyvov vonkajšieho prostredia a črevného mikrobiómu produkujú prozápalové cytokíny (TNF $\alpha$  a interferón  $\gamma$ ). Druhá skupina lymfocytov sú Th2 lymfocyty, (produkujú cytokíny IL-4 a IL-5 s imunomodulačným účinkom). Antigén prezentujúca bunka po kontakte s antigénom produkuje IL12, spustí diferenciáciu a produkciu Th lymfocytov na Th1 alebo Th2. Zastúpenie Th1 a Th2 klonov je odlišné pri CD a UC. Pri CD sú dominantne prítomné Th1 subpopulácie lymfocytov, kým pri UC sú to Th2. Existuje ešte tretia skupina Th3 alebo T reg (regulačné) lymfocyty, ktoré produkujú transformujúci rastový faktor (TGF  $\beta$ ). TGF  $\beta$  pôsobí imunoregulačne, blokuje uvoľňovanie prozápalových cytokínov. Prozápalové cytokíny produkované aktivovanými lymfocytmi spôsobia rozvoj zápalových zmien sliznice a následne vo všetkých vrstvách steny tenkého alebo hrubého čreva s tvorbou aftov, ulcerácií, fistulácií, perforácií, abscesov. Vzniká segmentálny a transmurálny zápal tráviacej trubice, ktorý je veľmi typický pre CD.

### 13.5.3. Patológia vzniku fistuly a abscesu

Fistula je patologicky vytvorený kanálik medzi kľúčkami tenkého čreva a/alebo hrubého čreva (enteroenterálne fistuly, enterokolické fistuly), medzi kľúčkou čreva a prednou brušnou stenou (enterokutánne fistuly), rektovaginálne, rektovezikálne. Alebo fistula ústí do okolia análneho otvoru (perianálna fistuly, komunikujúca s najčastejšie s rektom). Základom pre vytvorenie fistuly je hlboký štrbinovitý vred črevnej steny, ktorý pomaly prestupuje až cez serózu. Vytvorí mikroperforáciu smerom do peritoneálnej dutiny, ktorú sa organizmus snaží zlikvidovať buď vytvorením malého, postupne narastajúceho abscesu, pritiahnutím alebo prilepením iných okolitých štruktúr (za procesu fibrotizácie), alebo vytvorením kanálika, ktorým sa spoja črevné kľúčky navzájom. Výsledkom týchto procesov je vznik zlepeniny črevných kľúčiek (tzv. pseudotumor alebo črevný konvolút). Fistuly sa nachádzajú až u 2/3 pacientov s CD.

### 13.5.4. Patofyziológia makroskopická

Typickým nálezom patomorfologickým nálezom je zhrubnutie steny čreva, submukózy a neskôr svalovej vrstvy s postupnou redukciou lúmenu v danom úseku (rozvoj stenózy). Mezenteriálne lymfatické uzliny sú zväčšené na podklade chronického zápalu. Na sliznici čreva môžu byť veľmi typické serpiginózne vredy v skip areáloch. Medzi týmito areálmi sú časti zdravej sliznice, ktoré vystupujú nad úroveň vredov a vytvárajú efekt dlažbočných kociek (z angl. cobble stones). Ďalším typom vredov sú hlboké štrbinovité vredy popisované vyššie pri fistulách. Tretím typom sú aftózne lézie, malé povrchové vredovité defekty sliznice so žltou spodinou a červeným lemom, ktoré sú veľmi typické pre úvodné štádiá CD, alebo pre relaps po predošlom vyhojení sliznice.

### 13.5.5. Patofyziológia mikroskopická - histologická

V histologickom obraze sú prítomné areály chronického zápalu, pozostávajúce z nálezov plazmatických buniek a lymfocytov v oblasti lamina propria, s neutrofilovou inflamáciou, neutrofilovou kryptitídou, kryptovými abscesmi a eróziami. Aj v histologickom obraze sú typické skip lézie – areály normálnej sliznice sa striedajú s areálmi postihnutej chronickým zápalom. V histologickom obraze je evidentná transmurálna s mnohopočetnými lymfoidnými agregátmi (uzlíkmi). Charakteristická je submukózna fibróza a neuromuskulárna hyperplázia. Najtypickejším nálezom je nekazeifikujúci epitelooidný granulóm (ktorý je možné zachytiť z resekátu a nie z histologickej vzorky odobratej pri kolonoskopii). Na rozdiel od tuberkulózných granulómov v ich centre nie je nekróza. Granulóm pozostáva z aktivovaných slizničných a submukózných histiocytov.

### 13.5.6. Klinický obraz

Pacientov s Crohnovou chorobou je možné rozdeliť do troch veľkých skupín. Prvá skupina sú pacienti s typickými ťažkosťami: bolesti brucha v pravej bedrovej jame, hnačky, chudnutie, celková slabosť. Ťažkosti môžu trvať niekoľko mesiacov, ale môžu trvať len pár dní, po symptomatickej liečbe pominú a pacient uniká diagnostike. V asymptomatickom období choroba progreduje (tleje), pacient sa má dobre a stav sa mu neskôr (orientačne pol roka až dva roky) skomplikuje napr. akútnou perforáciou čreva, alebo vysokými teplotami, ileóznym stavom a intraperitoneálnym abscesom. Druhá skupina pacientov s netypickými ťažkosťami: únavový syndróm, chronické bolesti hlavy, osteoporóza, chudnutie bez hnačky, anemický syndróm (alebo len sideropénia) bez hnačky a bolestí brucha, nechutenstvo, občasné vracanie, erythema nodosum alebo iné afekcie na koži (typické pre Crohnovu chorobu). U týchto pacientov je CD diagnostikovaná veľakrát neskoro (v štádiu komplikácií, stenózy, fistúl, abscesov, malabsorpcie, črevného zlyhania) nakoľko sa ponevieraajú po rôznych ambulanciách vrátane neurologických, psychiatrických a iných. Mnohokrát sú liečení symptomaticky a CD progreduje ďalej. Stráca sa čas na včasnú diagnostiku a hlavne včasnú a intenzívnu črevozachraňujúcu liečbu. Tretia skupina s pridruženými mimočrevnými (extraintestinálnymi) manifestáciami (detaily čítaj ďalej), ktoré môžu predchádzať črevné prejavy, idú súčasne s nimi, alebo sa objavia neskôr počas liečby.

### 13.5.7. Diagnostika Crohnovej choroby

- **osobná anamnéza** je veľmi dôležitou súčasťou v diagnostike CD, berúc do úvahy aj ťažkosti, ktoré boli mesiace, či roky dozadu a intermitentne sa vracajú. Je nutné akceptovať nešpecifické ťažkosti ako únavový syndróm, anemický syndróm, sideropéniu, hypovitaminózu B12 (pri rozsiahlom poškodení terminálneho ilea), bolesti končatín pri osteoporóze, chudnutie, kožné zmeny.
- **laboratórne vyšetrenia** sú nosnou časťou diagnostiky. Senzitívnymi ale menej špecifickými vyšetreniami sú sedimentácia erytrocytov, krvný obraz, biochemické vyšetrenie krvi s vyšetrením metabolizmu železa (nízke železo aj feritín), nutričných parametrov (albumín a bielkoviny), zápalových parametrov (zvýšené CRP, orosomukoid, fibrinogén) ionogramu (Na, K, Cl, Ca, Mg). CRP – C reaktívny proteín je súčasťou spektra proteínov akútnej fázy, s krátkym biologickým polčasom 19 hodín. Je zvýšený nielen pri zápalových procesoch, ale aj pri väčšej nekróze tkaniva, po úrazoch pri malignitách. Syntéza v hepatocytoch je indukovaná interleukínmi IL6, TNF $\alpha$  a IL1 $\beta$ . CRP u pacientov s CD odráža zápalovú aktivitu choroby a je možné sa ním riadiť aj počas liečby, môže byť prediktorom relapsu.
- **vyšetrenie autoprotilátok** je nutné v rámci diferenciálnej diagnostiky celiakie, ktorá môže mať podobné príznaky ako CD (protilátky proti endomýziu EMA a proti tkaninovej transglutamináze at-TG) a pri odlíšení od UC (ASCA – antisacharomyces cerevisiae protilátky pozitívne v 40-70% pri CD, pANCA proti antigénom cytoplazmy neutrofilov, pozitívne v 60-70% pri UC).
- **vyšetrenia stolice:** výter z rekta na kultivačné vyšetrenie je nevyhnutný kvôli vylúčeniu infekčnej príčiny hnačiek (*Salmonella sp.*, *Shigella sp.*, enteropatogénne *E.coli*, *Campylobacter jejuni* a iné). Pozitívna stolica na klostrídiový toxín a antigén je nutná pre diagnostiku klostrídiovej infekcie čreva. Pozitívna stolica na fekálny kalprotektín svedčí pre zápal sliznice tenkého a s vyššou senzitivitou hrubého čreva. Týmto vyšetrením je možné odlíšiť nezápalové ochorenie čreva ako napr. dráždivé hrubé črevo od zápalového (rôzne kolitídy). Kalprotektín sa nachádza v granulách neutrofilov, ktoré sa zhromažďujú v inflamovanej sliznici. Kalprotektín

sa z nich uvoľňuje a dostáva sa do stolice. V stolici je stabilný niekoľko dní, nepodlieha natráveniu. Normálne hodnoty sú okolo 30-50 ug/g stolice. Hodnoty okolo 150 ug/g predikujú relaps CD alebo UC a pacient ešte nemusí mať žiadne ťažkosti. Hodnoty môžu dosahovať až 3000 ug/g stolice. Opakovaným vyšetrením v individuálne staovených časových intervaloch je možné sledovať odpoveď na liečbu. Vyšetrenie sa v praxi bežne používa.

- **ultrazvukové vyšetrenie brucha** je pre diagnostiku CD málo senzitívne a špecifické. USG môže odhaliť nápadné patologické zmeny na terminálnom ileu (nutné vyšetrenie 10,5 MHz sondou), zhrubnutie steny čreva, dilatáciu čreva, rigidný stenotický úsek čreva, voľnú tekutinu v peritoneálnej dutine, abscesové ložisko. Včasné štádiá CD sú usg vyšetrením nedetekovateľné.
- **endoskopické vyšetrenia** gastroskopia nie je bežným vyšetrením pri diagnostike CD, patologické zmeny na sliznici (serpiginózne ulcerácie, aftózne zmeny, stenózu ploru či duodena) však môžu odhaliť zriedkavejšiu formu CD v oblasti gastroduodena. Je to invazívne vyšetrenie, pacient musí byť nalačno a musí písomne potvrdiť súhlas s vyšetrením. Pri podozrení na CD sa počas gastroskopie odoberajú vzorky sliznice žalúdka alebo duodena na histologické vyšetrenie. Kolonoskopia je najdôležitejšou endoskopickou metódou na diagnostiku CD. Taktiež sa jedná o invazívne vyšetrenie s možným rizikom komplikácií o ktorých musí byť pacient informovaný, pred vyšetrením musí podpísať informovaný súhlas. Na kolonoskopické vyšetrenie musí byť pacient pripravený – hrubé črevo musí byť vyčistené prípravným roztokom. Prípravné roztoky a návod na prípravu sú dané odbornými odporúčaniami, ktoré musí pacient akceptovať. Zle pripravené črevo významne znižuje diagnostickú výťažnosť kolonoskopie a zvyšuje riziko komplikácií. Počas kolonoskopického vyšetrenia je pacient väčšinou premedikovaný (kombináciou benzodiazepínu a analgetika). Cieľom kolonoskopie je vyšetrenie celého hrubého čreva s vyšetrením terminálneho ilea. Hodnotí sa sliznica, prítomnosť vredov, hlienu, krvi, prítomnosť stenóz, prítomnosť polypov. V prípade že má pacient časté hnačky, vysokú zápalovú aktivitu, bolesti brucha a predpoklad stenózy, môže byť črevo vyšetrené aj bez predošlej prípravy očistným roztokom, pripravené len klyzmou, alebo bez prípravy. V danom prípade sa vyšetrí len distálna časť čreva (rektum, sigma, colon descendens). Počas kolonoskopie sa odoberá materiál z patologicky zmenenej sliznice, ale aj makroskopicky zdravej na histologické vyšetrenie. V prípade prvého vyšetrenia na určenie diagnózy, v prípade už známej CD na určenie prípadných dysplastických zmien a zastúpenia neutrofilov (akútne zápalové zmeny) alebo plazmocytov (chronické zápalové zmeny). Enteroskopia je endoskopické vyšetrenie tenkého čreva za ligamentum Treitz až po distálne event terminálne ileum. Vyšetrenie je invazívne, črevo musí byť vyčistené prípravným roztokom podobne ako hrubé črevo, pacient je nalačno. Vyšetrenie nie je bežnou endoskopiou. Pacient je v celkovej anestézii, orotracheálne zaintubovaný, výkon je náročný na čas a personál. Enteroskopia sa realizuje vo vybraných centrách digestívnej endoskopie po prísnej indikácii a vyčerpaní menej zaťažujúcich vyšetrení. Riziko komplikácií je vyššie ako u kolonoskopie. Enteroskop môže byť jednobalónový alebo dvojbaloňový. Veľkou výhodou tohto vyšetrenia je vizuálne vyšetrenie sliznice a odber vzoriek na histologické vyšetrenie, event odstránenie polypov. Enteroskopicky je možné diagnostikovať malé lézie, ktoré sú nevizualizovateľné na MR alebo CT skenoch. Kapsulová enteroskopia je tiež metóda na optické zobrazenie a vyšetrenie sliznice tenkého čreva, bez kožnosti odberu vzorky na histologické vyšetrenie. Pacient zhltnie malú kameru, (veľkosti cca veľkej fazule) ktorá sa mu prepasázuje cez tráviaci trakt a počas toho sníma priestor, kade prechádza. Signál je prenesený do snímača,

ktorý má pacient na sebe ako vestu a potom do počítača, kde lekár hodnotí zábery a sleduje nález patologických zmien. Črevo musí byť dokonale vyčistené, nakoľko môžu byť prehliadnuté diskkrétne lézie na sliznici.

- **Zobrazovacie metódy CT (počítačová tomografia) a MR (magnetická rezonancia)** sa v diagnostike a v sledovaní pacientov s CD využíva čoraz viac, hlavne MR pre absenciu ionizujúceho žiarenia. Tieto vyšetrovacie metódy vytlačili bežnú RTG pasáž tenkým črevom, ktorá bola málo senzitívna a zaťažovala pacienta žiarením. CT brucha a CT enterografia (vyšetrenie tenkého čreva po predošlom vyčistení a náplni manitolom, ktorý pacient vypil pred vyšetrením, aby sa plne zobrazil lúmen tenkého čreva) sa indikujú čoraz menej pre vysokú dávku žiarenia. CT brucha sa indikuje viac v urgentných režimoch pri diagnostike intraperitoneálnych abscesov, pred event. operačným riešením. V plánovaných režimoch sa indikuje MR enterografické vyšetrenie (po vyčistení čreva a naplnení manitolom tesne pred vyšetrením). MR zobrazí hrúbku steny čreva, stenózy, fistuly, abscesové formácie, konvolút čriev, prekrvenie steny čreva (po i.v. podaní kontrastnej látky). Detailne zobrazí proximálne úseky tenkého čreva, ktoré nie sú dostupné gastrokopii a kolonoskopii. Vyšetrenie je možné viackrát v priebehu rokov opakovať bez radiačnej záťaže (sledovanie efektu liečby, pred alebo po operácii, pri relapse, pri chudnutí, náhlej zmene stavu a pod). MR diagnostika je dobre dostupná s krátkymi čakacími dobami.

### 13.5.8. Určenie aktivity Crohnovej choroby

Existuje viacero indexov na stanovenie aktivity CD, od čoho sa odvíja manažment a liečba. Používanie indexov v klinickej praxi je nástrojom spoločnej reči s minimalizáciou subjektívnych vstupov. Často používanými indexami sú Bestov index (CDAI – Crohn's disease activity index, menej presný, zber informácií pre výpočet indexu trvá 7 dní) a Harvey-Bradshaw index (HBI, presnejší a výstižnejší).

Tabuľka č. 13.2. Harvey Bradshaw index pre hodnotenie aktivity CD

Subjektívny pocit	0-výborne, 1-dobre, 2- horšie, 3-zle, 4-veľmi zle
Bolesti brucha	0 – bez bolesti, 1 – mierne, 2 – stredné, 3- výrazné bolesti
Počet tekutých stolíc za deň	
Hmatná masa v bruchu	0-bez, 1- nejasná, 2 – určite, 3 - tuhá masa hmatná
Komplikácie – za každú 1 bod	arthralgia uveitis erythema nodosum aftózny vred pyoderma gangrenosum análne trhliny vznik novej fistuly absces

HBI pod 5b remisia, 5-7 ľahká, 8-16 stredná, nad 16b ťažká aktivita CD

Indexy aktivity vid' tabuľka 6 a 7. Okrem klinických indexov sa používajú aj endoskopické indexy, hodnotiace nález na sliznici tenkého a hrubého čreva. Na základe stanovenia indexov je možné určiť aktivitu CD, ktorú delíme na: ľahkú, stredne ťažkú a ťažkú CD. Určenie aktivity je nutné pre vybudovanie komplexnej liečby vrátane kombinovanej imunosupresie. Na základe zaklasifikovania aktivity choroby je možné predpokladať priebeh choroby, výšku rizika komplikácií a efektivitu liečby.

Tabuľka č. 13.3. CDAI – Crohns disease activity index, Bestov index

Klinické a laboratórne charakteristiky	Korekčný index
Počet tekutých a kašovitých stolíc za 7 dní	x2
Bolesti brucha počas 7 dní	x5
Subjektívny pocit od 0-najlepšie po 4-najhoršie za 7 dní	x7
Prítomnosť komplikácií / za každú je jeden bod <ul style="list-style-type: none"> <li>- artralgia alebo artritída</li> <li>- iritída alebo uveitída</li> <li>- erytema nodosum, pyoderma gangrenosum</li> <li>- análne fistuly, fisúry, absces</li> <li>- iné fistuly</li> <li>- teplota za posledný týždeň</li> </ul>	x20
Užívanie antidiaríí, alebo opiátov	x30
Prítomnosť pseudotumoru	x10
Hematokrit pod 0,47 muži a pod 0,42 ženy	x6
Odchýlka od normálnej hmotnosti	x1

Hodnotenie CDAI

CDAI pod 150 bodov – remisia

CDAI 151-220 – ľahká aktivita CD

CDAI 221-449 – stredne ťažká aktivita CD

CDAI nad 450 bodov – ťažká aktivita CD

### 13.5.9. Liečba Crohnovej choroby

Nevyhnutným atribútom liečby CD je komplexný manažment a individuálny prístup v liečbe, šitý na mieru pacientovi (tzv. personalizovaná medicína). Liečba pozostáva z konvenčnej, biologickej, chirurgickej, nutričnej a psychosociálnej zložky. CD je imunitne mediovaná choroba postihujúca celú črevnú stenu, preto základom liečby je imunosupresívna liečba (topické a systémové kortikoidy a azatioprin). Pri ľahkej forme s postihnutím ileocekálnnej oblasti je indikovaná liečba topickým kortikoidom budesonid (účinkuje lokálne na sliznici a v stene črevnej, po prvej pasáži pečene sa 90% metabolizuje a nemá systémový kortikoidný efekt. Kortikoidy sú indikované počas relapsu a aktivity choroby (stredne ťažká a ťažká CD) v dávke 0,5-0,75 mg/kg/d. Efekt kortikoidov je rýchly, navodí klinické zlepšenie, klinickú remisiu, redukciu bolestí brucha, hnačiek a redukciu zápalovej aktivity. Len

v nízkom percente navodí slizničné hojenie, čo je dôležitý cieľ liečby. Kortikoidy nie sú vhodné na dlhodobú liečbu pre veľké množstvo nežiaducich účinkov. Pre dlhodobú udržiavacu imunosupresívnu liečbu je indikovaný azatioprin v dávke 1,5-2 mg/kg hmotnosti. Nežiaducim účinkom môže byť hepatotoxicita a myelotoxicita s leukopéniou. Počas liečby azatioprinom je preto nevyhnutné sledovať hodnotu leukocytov (raz mesačne) a hepatálne testy (raz za 1-3 mesiace). Pri postihnutí hrubého čreva (tzv.kolonická forma CD) je indikované aj podávanie mesalazínu (5-aminosalicylátov) 2-4 g denne s hojivým účinkom na ulcerózne zmenenú sliznicu. Pre stredne ťažké a ťažké formy CD, kde je liečba mesalazínom, azatioprinom a kortikoidmi bez efektu, je indikovaná biologická liečba monoklonálnymi protilátkami (infiximab, adalimumab, vedolizumab, ustekinumab). Infiximab je antiTNF chimerická monoklonálna protilátka, vyviaže solubilné aj slizničné receptory pre TNFa s následnou apoptózou slizničných T lymfocytov (podáva sa infúzne). Adalimumab je plne humánna antiTNF monoklonálna protilátka (podáva sa subkutánne). Vedolizumab je monoklonálna protilátka proti  $\alpha 4\beta 7$  integrínom selektívne v črevnej sliznici, zamedzí infiltrácii sliznice leukocyty a navodí hojenie ulcerácií (podáva sa infúzne). Ustekinumab je monoklonálna protilátka proti interleukínu IL12 a IL23 a zabráni rozvoju kaskády prozápalových cytokínov. Mnohé ďalšie molekuly sú vo vývoji a v predklinických a klinických skúšaniach. Mesalazín, kortikoidy, azatioprin a biologickú liečbu je možné navzájom kombinovať. Pri postihnutí rekta a sigmy je indikovaná lokálna liečba mesalazínom a budesonidom vo forme klyzmy, čapíkov a peny. **Chirurgická liečba** je dôležitou súčasťou liečebného manažmentu a nie je poslednou možnosťou. Chirurgická liečba je indikovaná pri stavoch: stenóza tenkého alebo hrubého čreva, spontánna perforácia, enteroenterálne fistuly, pseudotumor (zápalový konvolut tenkého čreva), intraabdominálne abscesy, perianálne fistuly a abscesy. **Nutričná liečba** CD pri malnutricii pozostáva z enterálnej a parenterálnej nutričnej podpory. Pri rozsiahlom postihnutí tenkého čreva vredmi, zápalom, alebo po rozsiahlejších resekciách je indikovaná domáca parenterálna výživa, ktorá môže trvať roky. V neposlednom rade je nevyhnutné akceptovať psychosociálny aspekt choroby s reaktívnymi psychopatológiami, kde je efektívna psychoterapia a psychiatrická medikácia v spolupráci s príslušnými špecialistami.

### 13.5.10. Komplikácie Crohnovej choroby

Komplikácie CD súvisia s rozsahom postihnutia tráviaceho traktu, s mimočrevnými patológiami a v neposlednom rade s nežiaducimi účinkami liečby. Komplikácie sa vyskytujú vo vyššej miere u pacientov nedostatočne alebo neskoro liečených, nespolupracujúcich, u pacientov s ťažkými formami CD, po rozsiahlych operáciách. V užšom slova zmysle sú to: medzičrevné fistuly, enterokutánne fistuly, abscesy, stenózy, spontánne perforácie hlavne tenkého čreva, ileus pri neskoro liečenej (operovanej) stenóze. V širšom slova zmysle sú to: malnutrícia, osteoporóza, únavový syndróm, anémia, trombocytóza a trombofilný stav, artralgie, artritídy, poruchy príjmu potravy, rôzne klinické prejavy hypovitaminózy pri rozsiahlych poškodeniach tenkého čreva, kariézny chrup, alopecia, suchosť kože, neplodnosť, potraty, erektilná dysfunkcia a iné.

## 13.6. Ulcerózna kolitída

### 13.6.1. Definícia ulceróznej kolitídy

Ulcerózna kolitída je imunitne mediovaný hemoragicko katarálny zápal sliznice hrubého čreva. Postihuje oblasť rekta od anorektálnej línie s rôzne veľkou časťou priľahlej časti čreva. UC môže mať rôzny rozsah postihnutia: proktitída, distálna forma s postihnutím rekta a sigmovej časti hrubého čreva, ľavostranná forma od rekta po lienálnu flexúru, extenzívna forma od rekta po hepatálnu

flexúru a pankolitída. Pri závažnom postihnutí celého hrubého čreva môže byť reaktívne postihnuté aj terminálne ileum (tzv. backwash ileitis), kedy sa patologický obsah hrubého čreva dostane cez Bauhinskú chlopňu do tenkého čreva, následkom čoho vzniknú zápalové zmeny sliznice. UC môže prebiehať ako chronicky aktívna forma, ale forma s obdobiami remisí a relapsov (remisia je pokojné obdobie, pacient nemá ťažkosti, relaps je zhoršenie stavu). Osobitné postavenie má akútna ťažká ulcerózna kolitída s fulminantným priebehom (asi 2% pacientov), ktorá je akútnou gastroenterologickou situáciou a vyžaduje urgentné riešenie.

### 13.6.2. Patogenéza ulceróznej kolitídy

Patogenéza pozostáva z troch dôležitých zložiek: environmentálne vplyvy, genetická predispozícia a imunitná dysregulácia. Protektívnym faktorom je fajčenie, aktívni fajčiari majú o 40% nižší výskyt UC ako nefajčiari. Apendektómia je tiež protektívnym faktorom vo vzťahu k UC. Dojčenie znižuje riziko vzniku IBD prostredníctvom vývoja sliznicovej imunitnej bariéry čreva. Ďalšími rizikovými faktormi sú nesprávne stravovacie návyky, tzv. moderný životný štýl a stres. Podiel genetickej predispozície potvrdzuje etnická agregácia choroby u Aškenazi Židov, rodinná agregácia s pozitívnou rodinnou anamnézou a vyššia konkordancia u monozygotných dvojčiat. Imunitná dysregulácia spočíva v nadmernej nekontrolovanej imunitnej odpovedi na lumenálne antigény hrubého čreva v teréne genetickej predispozície. Podiel v patogenéze UC má aj porucha črevnej bariérovej funkcie, zvýšený prienik antigénov do krvného a lymfatického systému. Predpokladá sa protektívny vplyv baktérií *Lactobacillus* sp., *Casei* a *Reuteri*, zvyšujú produkciu slizničného IgA. Pri UC sa aktivujú Th2 lymfocyty, následkom čoho dochádza k produkcii interleukínov IL4, 5 a 10. Prozápalové cytokíny spôsobujú zápal sliznice, prísun leukocytov, neutrofilov a vznik ulcerácií.

### 13.6.3. Klinický obraz ulceróznej kolitídy

Typickým klinickým obrazom UC sú krvavé hnačky (cez deň aj v noci), krvavé hlien, tenezmy (nutkavé pocity na stolicu), bolesti brucha, subfebrility, celková slabosť. Môžu sa pridružiť bolesti kĺbov a svalov ako mimočrevný prejav choroby. V prípade akútnej ťažkej ulceróznej kolitídy má pacient systémové prejavy – tachykardia nad 90/min, veľmi časté a krvavé stolice, teplota nad 37,8 stupňov C., hemoglobín pod 75% normy, sedimentácia erytrocytov nad 30 za 1.hodinu. Systémové prejavy môžu mať charakter septický s akútnym katabolizmom.

### 13.6.4. Diagnostika ulceróznej kolitídy

- Laboratórne parametre: v období remisie UC, keď sú pacienti bez ťažkostí, môžu mať normálne laboratórne parametre. Aktivita choroby je spojená so zvýšenou sedimentáciou erytrocytov, leukocytózou a zvýšenou zápalovou aktivitou, sideropenickou stratovou anémiou s nízkym feritínom, laboratórnym obrazom katabolizmu a malnutrície (nízke albumíny a sérové proteíny). Okrem krvných vyšetrení sú dôležité koprologické vyšetrenia (vyšetrenie stolice), ktoré sú veľmi dôležité v rámci diferenciálnej diagnostiky krvavých hnačiek s bolesťami brucha. Kultivácia stolice nemusí vykazovať žiadne patológie. Stolica na fekálny kalprotektín je vysoko pozitívna, čo svedčí o zápalovom procese hrubého čreva. Jeho senzitivita je vysoká, ale špecifita nízka, to znamená, že pozitívny fekálny kalprotektín neznamena výhradne ulceróznou kolitídu, ale v rámci diferenciálnej diagnostiky prichádza do úvahy aj iný črevný zápal (salmonelová kolitída, iná infekčná kolitída, NSAID kolitída, ischemická kolitída a iné zápaly). Dôležitým vyšetrením je aj stolice na helminty a parazity, pretože aj tieto mikroorganizmy môžu vyvolať kolitídu. Imunologické vyšetrenia krvi môžu potvrdiť nízke hladiny imunoglobulínov pri závažnom poškodení hrubého čreva a exsudatívnej kolitíde a enteritíde.

Pozitivita ASCA alebo pANCA protilátok môžu pomôcť pri diferenciácii, či sa jedná o ulceróznú kolitídu (pANCA pozit), alebo Crohnovu chorobu s postihnutím hrubého čreva (ASCA pozit).

- Ultrasonografické vyšetrenie brucha je neinvazívne vyšetrenie a jedným z prvých vyšetrení pacienta s abdominálnymi ťažkosťami. USG môže odhaliť zhrubnutie steny hrubého čreva, zápal steny, perikolickú tekutinu (voľná intraperitoneálna tekutina pri hrubom čreve vznikajúca na podklade zápalu). USG nie je definitívnou diagnostickou metódou, za ňou musí nasledovať endoskopické vyšetrenie.
- RTG vyšetrenie brucha je indikované pri akútnej ťažkej UC, aj pri náhle vzniknutom meteorizme. RTG snímka zobrazí šírku hrubého čreva, či sa nejedná o závažnú komplikáciu UC, tzv toxické megakolon. Šírka hrubého čreva vtedy dosahuje nad 5-7 cm v priečnom meraní. Toxické megakolon je život ohrozujúca situácia, spôsobená stratou tonusu hrubého čreva pri zápale postihujúcom celú črevnú stenu. Črevo môže spontánne perforovať. Pre diagnostiku perforácie s nálezom prítomnosti voľného vzduchu je natívna RTG snímka veľmi prínosná.
- Endoskopické - kolonoskopické vyšetrenie hrubého čreva je nevyhnutným vyšetrením u pacienta s krvavými hnačkami, bolesťou brucha, alebo akýmkoľvek krvácaním z konečníka. Kolonoskopické vyšetrenie je realizované pomocou videokolonoskopu, pred vyšetrením musí byť črevo pripravené očistným roztokom, aby bolo možné detailne hodnotiť sliznicu. V prípade defekovania čerstvej krvi bez stolice je možné vyšetrenie robiť bez prípravy čreva. Vyšetrením sa hodnotí prítomnosť vredov (ulcerácií), edém sliznice, spontánne či kontaktné krvácanie, pozápalových pseudopolypov (polypy vzniknuté pri hojení sliznice). Endoskopicky sa zistí aj rozsah postihnutia čreva. Odoberú sa vzorky na histologické vyšetrenie za účelom potvrdenia diagnózy UC.

#### 13.6.5.Hodnotenie aktivity ulceróznej kolitídy

Podobne ako pri Crohnovej chorobe je stanovenie aktivity UC a sledovanie jej dynamiky nevyhnutné pre zostavenie a vedenie liečebného programu. Najčastejšie používaným indexom je komplexné Mayo score (viď tabuľku č.8). Komplexné Mayo score hodnotí klinické a endoskopické parametre, endoskopické subskóre hodnotí len endoskopické parametre – endoskopický nález.

#### 13.6.1.Diferenciálna diagnostika

Každé krvácanie z konečníka (hematochézia – defekovanie krvi) musí byť endoskopicky vyšetrené bez ohľadu na vek. Krvácanie sa môže vyskytovať aj pri iných kolitídach ako napr: Crohn kolitída, ischemická kolitída, NSAID kolitída, salmonelová či iná infekčná kolitída. Okrem zápalov čreva môžu krváčať hemoroidy, ale aj polyp (predmalígna adenómová štruktúra, ktorá sa za istý čas transformuje na karcinóm), kolorektálny karcinóm, angiodysplázie (cievne malformácie sliznice), divertikuly (benígne váčkovité výčlipky čreva), lymfóm. Definitívna diagnóza sa stanoví kolonoskopicky a histologicky.

Tabuľka č.13.4. - Index aktivity ulceróznej kolitídy - Mayo score

Počet stolíc za deň	<p>Normálny počet stolíc - 0 bodov</p> <p>1-2x viac ako norma - 1 bod</p> <p>2-3x viac ako norma - 2 body</p> <p>Nad 5x viac ako norma 3 body</p>
Krvácanie z konečníka	<p>Žiadne - 0</p> <p>Prúžky krvi v polovici počtu stolíc - 1</p> <p>Krv vo väčšine defekovanej stolice - 2</p> <p>Defekovanie len krvi - 3</p>
Endoskopický nález	<p>Normálna sliznica – 0</p> <p>Mierny nález – 1</p> <p>Stredne ťažký nález – 2</p> <p>Ťažký nález - 3</p>
Hodnotenie lekárom (physician global assesment PGA)	<p>Normálny stav – 0</p> <p>Mierna aktivita – 1</p> <p>Stredná aktivita – 2</p> <p>Ťažká aktivita – 3</p>

Hodnotenie: Remisia UC 0-2 body

Ľahká aktivita 3-5 bodov

Stredne ťažká aktivita 6-10 bodov

Ťažká aktivita 11-12 bodov

### 13.6.2.Liečba ulceróznej kolitídy

Podobne ako liečba CD, aj liečba UC musí byť komplexná a personalizovaná, šitá na mieru daného pacienta. Liečba je dlhodobá, kontinuálna. Pri postihnutí rekta a sigmy môže byť liečba lokálna (klyzmy, čapíky a peny obsahujúce liečivo). Pri rozsiahlejšom postihnutí hrubého čreva je nevyhnutná systémová liečba. Základným liekom pri iečbe UC je mesalazín (5-aminosalicylová kyselina) v udržiavacej dávke 2 g denne a indukčnej dávke 4 g denne. Mesalazín má hojivý efekt na inflamovanú a ulcerózne zmenenú sliznicu hrubého čreva. Okrem hojivého efektu má aj protektívny efekt a znižuje riziko kolorektálneho karcinómu v teréne UC. Mesalazín v monoterapii sa odporúča pri ľahkých formách UC. Stredne ťažké a ťažké formy vyžadujú kombinovanú imunosupresiu, a to kortikosteroidy v indukčnej fáze a azatioprin na udržanie remisie. Tak ako pri CD efekt kortikosteroidov nastupuje rýchlo so zlepšením stavu v krátkom čase a efekt azatioprinu nastúpi o 1-3 mesiace a má dlhodobý efekt pri udržaní remisie. Pri nedostatočnom efekte kortikoidov

a azatioprinu je indikovaná biologická liečba – monoklonálne protilátky proti TNF $\alpha$  (infiximab, adalimumab), proti  $\alpha 4\beta 7$  integrínom (vedolizumab) a Janus kinázové inhibítory – tofacitinib. Akútna ťažká ulcerózna kolitída vyžaduje urgentný individuálny liečebný režim. Pacient je hospitalizovaný a liečba je komplexná. Sú to intravenózne kortikosteroidy v bolusových dávkach 3-5 dní 1-2 mg/kg, infúzna rehydratačná liečba kryštaloidmi, antibiotická liečba, nutričná podpora a trombopropylaxia nízkomolekulovým heparínom. Anemický syndróm ťažkého stupňa vyžaduje hemosubstitúciu krvnými transfúziami. V závažných prípadoch je nutné zastavenie perorálneho príjmu s odstavením čreva (tzv. bowel rest) a kompletná parenterálna výživa. Pri ineffectivite kortikoidov je indikovaná liečba cyklosporínom alebo infiximabom v urgentnom režime počas hospitalizácie. Ak žiadna z týchto liečebných modalít nevedie k zlepšeniu stavu pacienta, pokračuje zápalová aktivita, krvácanie z čreva, hnačky, bolesti brucha, rozvoj malnutrície a progresívneho katabolizmu, rozvoj toxického megakolon, vtedy je indikovaná proktokolektómia (odstránenie celého hrubého čreva s konečníkom) v urgentnom režime s ileostómiou. Plánovaná (elektívna) proktokolektómia je indikovaná aj u chronicky aktívnych foriem UC, u ktorých počas niekoľkoročného obdobia nebola dosiahnutá remisia komplexnou liečbou vrátane rôznych biologík (monoklonálnych protilátok proti cytokínom), u pacientov je rozvinutá malnutrícia, osteoporóza a mnohé ďalšie komplikácie choroby a liečby. Dysplastické zmeny sliznice (potvrdené histologicky) a nález kolorektálneho karcinómu sú jednoznačnou indikáciou pre proktokolektómiu s ileostómiou. Po proktokolektómii (o niekoľko mesiacov) môže nasledovať vytvorenie náhradného konečníka z tenkého čreva (tzv. pouch) s následným zrušením ileostómie. Sú však pacienti, ktorí majú ponechanú trvalú ileostómiu bez vytvoreniapouchu. Manažment každého pacienta je prísne individuálny.

### 13.6.3. Komplikácie ulceróznej kolitídy

Najväznejšími urgentnými komplikáciami priamo súvisiacimi s UC sú krvácanie zo sliznice hrubého čreva so vznikom ťažkého anemického syndrómu až hemoragického šoku, toxické megakolon a spontánna perforácia pri akútnej ťažkej UC. Tieto komplikácie môžu vzniknúť aj napriek intenzívnej a vyťaženej konzervatívnej liečbe. Vyžadujú urgentné chirurgické riešenie. Vážnou komplikáciou je aj získaný trombofilný stav, súvisiaci s aktivitou ťažkej formy UC. Klinickým prejavom sú hlboké žilové trombózy DK alebo panvových žíl, následne trombembolická choroba alebo akútna pľúcna embólia. Chronickými komplikáciami UC (hlavne pri chronicky aktívnych formách) sú: stenóza niektorého úseku hrubého čreva, anemický syndróm a sideropénia, malnutrícia, únavový syndróm, nevykonnosť, depresívny syndróm, infertilita, zlá kvalita života. V prípade tehotenstva patologická gravidita, potrat, predčasný pôrod, nízka pôrodná hmotnosť.

## 13.7. Tehotenstvo a IBD

IBD postihujú ženy v reprodukčnom veku. Základným predpokladom úspešného priebehu tehotenstva a pôrodu je udržanie ochorenia (CD aj UC) v remisii pred počatím a počas tehotenstva. Deti pacientok s relapsom ochorenia počas tehotenstva majú signifikantne kratší gestačný vek a nižšiu pôrodnú hmotnosť a nižšie Apgarovej skóre. Predpokladateľné riziká liečby IBD v tehotenstve môžu vyvolať obavy u matky ako aj u jej ošetrojúceho lekára. Ukončenie liečby počas gravidity môže vyvolať relaps so zvýšeným rizikom patológie plodu a patologickej gravidity. Pre väčšinu liekov odporúčaných pri IBD sú dostupné dáta zo sledovaní tehotných a narodených detí, ktoré doteraz nepreukázali riziko teratogenicity a zvýšeného počtu patológií. Európska spoločnosť pre Crohnovu chorobu a ulceróznu kolitídu (European Crohn and Colitis Organisation) na základe dát vypracovala dokument o bezpečnosti IBD liečby počas tehotenstva. FDA hodnotenie (Food and drug

administration) je čiastočne odlišné od ECCO hodnotenia. Na základe týchto faktov je možné odporučiť pacientke s IBD pred koncepciou aj v tehotenstve liečbu potrebnú na navodenie, alebo udržanie remisie. Je nevyhnutné s pacientkou vo fertilnom veku s CD alebo UC komunikovať ohľadom možnosti otehotnenia a upozorniť ju na nutnosť užívania liekov počas koncepcie aj počas gravidity. Relaps IBD je veľmi málo predvídateľný, avšak riziko zhoršenia stavu počas tehotenstva je signifikantne nižšie bez prerušenia liečby. Tehotné pacientky by mali byť individuálne manažované v centrách pre biologickú liečbu črevných zápalov. Prehľad liekov v tabuľke č. 9.

Tabuľka č. 13.5. ECCO hodnotenie bezpečnosti liekov pre liečbu IBD počas tehotenstva (podľa van der Woude et al. J Crohns Colitis 2010)

Bezpečné	Pravdepodobne bezpečné	Kontraindikované
Orálne aminosalicyláty	Infliximab	Methotrexát
Topické aminosalicyláty	Adalimumab	Thalidomid
Sulfasalazín	Certolizumab	6-tioguanin (no data)
Kortikosteroidy	Cyklosporín	
Azatioprin	Takrolimus	
6-merkaptopurín	Budesonid	
	Metronidazol	
	Ciprofloxacín	

### 13.8. Extraintestinálne (mimočrevné) manifestácie IBD

IBD sa neprejavujú len črevnými ťažkosťami, ale môžu mať aj tzv mimočrevné, alebo extraintestinálne manifestácie. Výskyt mimočrevných prejavov je výsledkom imunitnej dysregulácie a imunitnej mediovanej zápalovej aktivity v kĺbe, pečeni, koži, oku, atď). 50% pacientov s IBD má extraintestinálne manifestácie (EIM), ktoré sa môžu prezentovať aj pred diagnózou IBD (rovnako pri CD aj UC). Pravdepodobnosť vzniku súvisí s dĺžkou IBD. Niektoré EIM súvisia s aktivitou IBD, niektoré sú nezávislé na aktivite IBD. Najčastejšími EIM sú reumatologické, dermatologické, hepatologické, hematologické, očné. Manažment pacientov s IBD a EIM vyžaduje interdisciplinárnu spoluprácu zainteresovaných špecialistov.

- **Muskuloskeletálne prejavy IBD** má 30-40% pacientov. Patria sem artritídy (zápal kĺbu), artralgie (bolesť kĺbu bez zápalu), artropatie (iné postihnutie kĺbu). Tieto artritídy sa nazývajú enteropatické artritídy a patria do veľkej skupiny séronegatívnych spondylartritíd (k séronegatívnym spondylartritídám sa radí aj ankylozujúca spondylitída, psoriatická artritída, reaktívne artritídy). Séronegatívne znamená, že majú negatívny reumatoidný faktor. Muskuloskeletálne prejavy IBD sa delia na:
  - Axiálne artritídy - spondylartritída (postihnutie kĺbov a väzov chrbtice) je častejšia u mužov, až u polovice pacientov môže predchádzať IBD prejavy. Pacienti majú bolesti dolnej časti chrbta

(oblasť krížová), ťahnuce sa smerom nahor, bolesti zvyknú byť nadráňom, v kľude, po rozcvičení sa zmiernia

- Periférne artritídy I.typu pauciartikulárna artritída, postihuje menej ako 5 väčších kĺbov (aj monoartritída), s asymetrickým postihnutím, nedeštruktívna, súvisí s aktivitou IBD. Môžu byť postihnuté bedrá a ramená – spolu so sakroileitídou a spondylitídou, títo pacienti môžu mať subklinickú formu CD, s pozitívnym endoskopickým nálezom a až 65% pozitivitou HLA-DRB1.
- Periférne artritídy II.typu je to polyartritída malých kĺbov, nesúvisí s aktivitou IBD, 62% asociácia s HLA B44, postihnuté sú metakarpofalangeálne kĺby. Epizódy exacerbácií a remisíí môžu trvať roky, aktívna synovitída môže perzistovať mesiace, prechádza do chronicity. Často sa asocjuje s prednou uveitídou
- Entezitídy a entezopatie ide o zápal a bolesť úponu šliach na kosť, najčastejšie Achillovej. V šľache môžu byť kalcifikáty, kostné proliferácie (ostroha na päte) alebo erozívne lézie v mieste úponu šľachy na kosť. Bolestivé úpony môžu byť aj pod kolenom, nielen na päte.
- Daktylitída je opuch prsta (na ruke, aj na nohe), vyskytuje sa u 4-15% pacientov s IBD. Často je prejavom psoriatickej artritídy, aj pri spondylartritíde.
- **Kožné manifestácie pri IBD** medzi kožné manifestácie sa radia erythema nodosum, pyoderma gangrenosum, Sweetov syndróm, vaskulitídy, psoriatiformné lézie, antiTNF liečbou indukované kožné lézie, aftózne lézie slizníc.
- Erythema nodosum je okrúhla červená tuhšia bolestivá lézia, mierne vyvýšená nad kožu, často sa vyskytuje na koži predkolení, predlaktí, ale zriedkavejšie sa môže vyskytovať kdekoľvek na koži. Vyskytuje sa u 10-20% pacientov s IBD, častejšie pri CD a u žien, súvisí s aktivitou choroby, môže predpovedať jej relaps. Nie je nutná histologizácia lézie, makroskopický nález a hlavne bolestivosť sú typické. Dobre reaguje na liečbu kortikoidmi.
- Pyoderma gangrenosum predstavuje závažnú komplikáciu IBD. Častejšie sa vyskytuje u pacientov s UC (5%), a u 1,2% pacientov s CD. Nezávisí na aktivite IBD. Histologicky je to akútna neutrofilná dermatóza. Okrem IBD môžu mať pacienti s pyoderma gangrenosum iné komorbidity (lymfóm, inú malignitu, artritídu, polyartritídu a iné systémové choroby), preto je pátranie po týchto chorobách často nutné. Histologické vyšetrenie kožnej lézie je vhodné, nakoľko môže ísť aj o vaskulitídu, ecthymu, lymfóm kože, necrobiosis lipoidica, vred predkolenia pri vežnej insuficiencii. Často vzniká v mieste poranenia kože (tzv.patergická reakcia). Môže sa vyskytovať kdekoľvek na tele. Začína ako erytém, potom pustulózná zmena kože, nekróza dermis vedie k exkavácii a k ulcerácii. Sekundárne sa môže lézia infikovať. Môže mať plošnú veľkosť aj 20 cm v priemere. Rizikové faktory vzniku pyoderma gangrenosum sú ženské pohlavie, obezita s BMI nad 30, parastomická hernia, iné autoimunitné komorbidity.
- Sweetov syndróm, alebo akútna febrilná neutrofilná dermatóza, bol len nedávno priradený k EIM črevných zápalov. Na koži tváre, šije a horných končatín sú červené papulózne zmeny a so zvýšenou telesnou teplotou. Ja asociovaný s aktivitou choroby. Častejšie je postihnutie u žien s CD a kolonickým postihnutím.
- Metastatická CD kože. Kožné lézie s typickým histologickým nálezom nekazeifikujúcich granulómov sa môžu zriedkavo vyskytovať u pacientov s CD. Makroskopicky sú to papulózne erytematózne lézie, bez ulcerácií, s namodralým okrajom, mokvavé. Často sú nepoznané, neskoro alebo vôbec nediagnostikované. Vyskytujú sa na koži ucha, zvukovodu (môžu spôsobiť hluchotu), retroaurikulárne, v slabine, na vulve, penise a submamárnej oblasti.

- **Hepatálne manifestácie pri IBD** 30-40% pacientov s IBD má elevované hepatálne testy z rôznych príčin. Môžu to byť autoimunitné komorbidity (autoimunitná hepatitída, primárna biliárna cholangitída, primárna sklerotizujúca cholangitída) alebo poliekové poškodenie pri imunosupresii, antibiotikách, biologickej liečbe.
- **Primárna sklerotizujúca cholangitída (PSC)** je chronická pečenná choroba charakterizovaná progresívnym vývojom cholestázy, s chronickým zápalom a fibrózou intrahepatálnych a extrahepatálnych žľazových ciest. Ide o autoimunitne mediovaný zápal. Choroba vyúsťuje do cirhózy pečene s portálnou hypertenziou a end stage liver disease (konečné štádium pečennej choroby a zlyhanie funkcie pečene). Častejšie sa vyskytuje u pacientov (viac u mladších mužov do 40 rokov) s UC, menej s CD. Môže sa komplikovať výskytom cholangiogénneho karcinómu. Pacienti s UC a PSC sú vo vyššom riziku vzniku kolorektálneho karcinómu. 75-90% pacientov s PSC má UC. Ochorenie sa komplikuje vznikom intrahepatálnych aj extrahepatálnych stenóz, nad ktorými je stáza žlče, s možným rozvojom cholangitídy. Recidivujúce cholangitídy majú za následok vznik litiázy (hepatikolitiáza, choledocholitiáza).  
Vážnou komplikáciou PSC v štádiu cirhózy je krvácanie z pažerákových varixov (vznikajú pri portálnej hypertenzii), ktoré môže ohroziť život pacienta, ascites, spontánna bakteriálna peritonitída, hepatorenálny syndróm. Komplikáciami pri ešte nerozvinutej cirhóze sú: steatorea, malabsorpcia vitamínov rozpustných v tukoch pri chronickej cholestáze, osteoporóza, malnutrícia, chudnutie, únavový syndróm.
- **Očné extraintestinálne manifestácie pri IBD** sa vyskytujú v 4-12%, podľa niektorých autorov až v 29% prípadov s IBD. Predná uveitída, episkleritída, suché oko, blefaritída sú bežnými EIM črevných zápalov. Zriedkavejšími sú skleritída, intermediárna a zadná uveitída, vyskytujúce sa asi u 1% pacientov s IBD. Episkleritída má súvis s aktivitou choroby, uveitída nemusí. Veľmi raritnými očnými komplikáciami môžu byť oklúzia očných ciev následkom vaskulitídy, predná ischemická optická neuropatia a orbitálna inflamácia. Episkleritída je skôr nebolestivá, s hyperemickými spojivkami, so svrbením, pálením. Skleritída je naopak veľmi bolestivá. Uveitída býva skôr pri CD, a je bilaterálna. Môže sa prejavovať zhoršeným a rozmazaným vízom, bolesťou očí, fotofóbiou a bolesťou hlavy. Episkleritída sa môže zlepšiť spontánne, alebo sú indikované topické kortikosteroidy a NSAID (očné instilácie). Skleritída a uveitída vyžadujú pridanie alebo intenzifikovanie už prítomnej imunosupresívnej liečby, vrátane biologickej liečby. Nevyhnutná je spolupráca gastroenterológa a oftalmológa.

### 13.9. Použitá literatúra

1. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. J Crohn's Colitis 2017; 11(2): 135-149.
2. Gomollón F, Dignass A, Annese V, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. J Crohn's Colitis 2017; 11(1): 3-25.
3. Harbord M, Eliakim R, Battenworth D, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. J Crohn's Colitis 2017; 11(7): 769-784.

4. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohn's Colitis* 2016; 10 (3): 239-254.
5. Hlavatý T, Krajčovičová A, Zakuciová M, et al. Odporúčania pracovnej skupiny pre IBD Slovenskej gastroenterologickej spoločnosti pre liečbu ulceróznej kolitídy. *Gastroenterol Hepatol* 2017; 71(3): 229-240.
6. Huorka M, et al. Choroby tenkého a hrubého čreva. In: Jurgoš et al. *Gastroenterológia*. Bratislava Veda 2006; 321-436.
7. Koller T, Tóth Š, Hlavatý T, et al. Odporúčania pracovnej skupiny pre IBD Slovenskej gastroenterologickej spoločnosti pre liečbu Crohnovej choroby. *Gastroenterol Hepatol* 2018; 72(1): 27-40.
8. Maaser Ch, Sturm A, Vavricka SR et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohn's Colitis* 2018, 1-32.
9. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders . *J Crohn's Colitis* 2017; 11(6): 649-670.
10. Sturm A, Maaser Ch, Calabrese E, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects. *J Crohn's Colitis* 2018; 1-18.

## 14. Anatómia a fyziológia pankreasu (Ľ. Skladaný)

Pankreas (v Gréčtine „celý z mäsa“, opísaný prvýkrát Hippokratom) je 12 – 18 cm dlhý orgán uložený priečne a mierne šikmo v retroperitoneu za žalúdkom na úrovni prvého – druhého lumbálneho stavca; vpravo je širšou hlavou umiestnený v duodenálnom okne, vľavo sa tenším chvostom dotýka sleziny. Toto umiestnenie ho predurčilo k historicky v porovnaní s inými orgánmi veľmi oneskorenému poznaniu fyziológie a k dodnes trvajúcim problémom s liečbou.

Pankreas je tvorený dvomi typmi žliaz:

- endokrinnými bunkami ostrovčekov, ktoré tvoria hormóny
  - alfa-bunky (ich podiel na celej populácii buniek endokrinnnej žľazy je 25%), tvoria hormón glukagón,
  - beta-bunky (60% buniek pankreasu), ktoré produkujú inzulín a
  - delta-bunky (10%), produkujúce somatostatín a
- exokrinnými – acinárnymi bunkami. Acinárne bunky produkujú tráviace enzýmy, ktoré sa vylučujú do pankreatických vývodov. Jedná sa o nasledovné enzýmy:
  - alfa-amylázy sú určené na trávenie zložitých cukrov v potrave - škrobov,
  - lipázy sú určené na trávenie tukov (triacylglycerolov),
  - trypsinogén a chymotrypsinogén určených na trávenie bielkovín. Bielkoviny - polypeptidy, sú tvorené aminokyselinami pospájanými do oligopeptidov a polypeptidov a tráviace enzýmy ich z polypeptidov štiepia na oligopeptidy a aminokyseliny. Oligopeptidy sú ešte následne „dotrávené“ na aminokyseliny enzýmami črevnej steny, ktoré sú umiestnené v kefkovom leme enterocytov. Aminokyseliny sa potom vstrebávajú do portálnej krvi.
  - ribonukleázy, dezoxiribonukleázy a karboxypeptidázy štiepia na nukleové kyseliny bohaté zložky potravy, aby sa ich vzácny stavebný materiál vstrebával do portálnej krvi a použil na syntézu telu vlastných štruktúr.

**Enzýmy** sú v acinárných bunkách produkované v neaktívnej podobe, aby nedošlo k tráveniu bunkových štruktúr a tkaniva pankreasu; preto je spôsob, akým sa enzýmy produkujú, veľmi zložitý – pozostáva zo syntézy proteínov, ktoré už enzým v definitívnej forme obsahujú, jeho funkcia je však blokováná. Držanie kompletného enzýmu v neaktívnej podobe je docielené *i)* jednak tým, že je proteínový reťazec enzýmu obohatený o prídavné časti (predovšetkým aminokyselin; takýto príliš dlhý a preto nefunkčný enzým sa volá proenzým), ktoré mu svojimi hlavne elektrickými vlastnosťami znemožňujú zaujať pre fungovanie nevyhnutnú terciárnu a kvartérnu štruktúru (napr. skrútiť sa do kĺbka pomocou pritiahnutia pozitívne a negatívne nabitých vzdialených častí reťazca); a *ii)* jednak tým, že sú pro/enzýmy takmer súčasne so syntézou uzatvárané do inertných obalov – vezikúl, ktoré ich chránia tým, že zabráňujú kontaktu pro-enzýmu s látkami, ktoré by ich mohli aktivovať na enzýmy odštiepením prídavných reťazcov. Tieto komôrky- vezikuly – sa volajú zymogénne granuly. Cestujú so svojím bielkovinovým tráviacim, teda životu bunky a okolia nebezpečným obsahom vnútrobunkovým priestorom smerom k povrchu toho pólu acinárne bunky, ktorý je obrátený do pankreatického vývodu. Keď sa ho dotknú, čakajú na signál, ktorý prichádza v podobe hormonálneho stimulu (napr. sekretínom), aby sa následne procesom zvaným exocytóza spojili s bunkovou membránou podobne, ako sa spájajú dva moduly vesmírnych rakiet: keď membrány zymogénnych granúl a bunkovej membrány splynú, vytvoria sa malé okrsky kontaktných zón a na týchto ploškách dôjde k vytvoreniu pórov / kanálov (ako otvorenie priechodu medzi dvoma vesmírnymi modulmi), ktorými sú následne

proenzýmy vylúčené do pankreatického kanálika – duktulu. Ani tu by ešte nebolo vhodné aktivovať ich, preto sú stále držané vo forme proenzýmov s príliš dlhými bielkovinovými reťazcami. iii) Udržanie proenzýmov vylúčených do pankreatických kanálikov v ich pôvodnom – neaktívnom - stave je závislé na viacerých vlastnostiach prostredia, v ktorom sa teraz (v kanálikoch pankreasu) nachádzajú.

Hlavnou charakteristikou pankreatickej šťavy, ktorá prohormóny drží inaktívne, je pH v intrapancreatických vývodoch; veľkú časť jej objemu preto tvorí bikarbonát. V tejto súvislosti je potrebné spomenúť Opieho teóriu patogenézy akútnej pankreatitídy, ktorá postulovala prítomnosť žlčových kyselín (regurgitujúcich zo žlčových ciest následkom obštrukcie Vaterskej papily konkrementom) v pankreatických vývodoch, s aktiváciou pankreatických enzýmov a následnej deštrukcii tkaniva pankreasu.

Pankreatickú šťavu teda okrem tráviacich enzýmov dotvárajú voda a bikarbonát, preto je výsledkom alkalická tekutina, izotonická s plazmou; v duodene je vďaka pankreatickej šťave už alkalické prostredie, vhodné na trávenie živín. Nadmerná sekrécia kyseliny chlórovodíkovej v žalúdku môže viesť k jej ortográdnemu pohybu a k zníženiu pH v duodene, čo má za následok inaktiváciu pankreatických enzýmov a malabsorpciu; preto je dôležitou súčasťou liečby malabsorpčného syndrómu z pankreatickej insuficiencie okrem substitúcie pankreatických enzýmov aj udržiavanie pH v žalúdku (a duodene), napríklad pomocou inhibítorov protónovej pumpy (omeprazol, pantoprazol a podobne).

Denne sa pankreatickej šťavy vylúči pol, až jeden liter a to prevažne nesúvisle, nárazovo, na podnety vychádzajúce z potrieb trávenia – teda hlavne po jedle. Podmienkou správneho pôsobenia enzýmov pankreasu je, ako bolo spomenuté vyššie, alkalické prostredie v duodene, ktoré je zabezpečené produkciou bikarbonátu pankreasom.

Pri akútnej pankreatitíde unikajú pankreatické enzýmy do okolitého tkaniva a do krvi, pri chronickej pankreatitíde dochádza k postupnému znižovaniu produkcie pankreatických enzýmov následkom úbytku acinárnych buniek kvôli nekróze a fibróze tkaniva pankreasu; obe tieto skutočnosti sú aj základom diagnostiky.

Akútna aj chronická pankreatitída sú choroby, ktoré podliehajú významnému spoločenskoekonomickému gradientu - vyskytujú sa viac v určitých spoločenských vrstvách. Sú predmetom nerovností v zdraví (health inequalities) a ich menežment v nadindividuálnej rovine si preto vyžaduje prístupy so znalosťami z oblasti sociálneho lekárstva.

## 15. Akútna pankreatitída (L. Skladaný)

### 15.1. Definícia Akútnej pankreatitídy

Akútna pankreatitída (AP) je zápalové ochorenie pankreasu, ktoré spôsobuje poškodenie samotnej žľazy, v závažnejších prípadoch aj poškodenie jej okolía a v najzávažnejších celkovú reakciu tela a poškodenie vzdialených orgánov; posledne menované stavy sa nazývajú

- syndróm systémovej zápalovej odpovede (SIRS – systemic inflammatory response syndrome) a poškodenie vzdialených orgánov podľa stupňa ako
- syndróm viac-orgánového poškodenia s dysfunkciou (MODS – Multiple Organ Dysfunction Syndrome), alebo
- so zlyhaním (MOF – Multiple Organ Failure).

Podľa Atlantskej klasifikácie AP sa dá zhruba povedať, že mierna AP postihuje žľazu, stredne závažná (moderate) okrem toho vzdialené orgány, avšak v časovo obmedzenom trvaní - s remisiou do 48 hodín, pri závažnej (severe) trvá postihnutie vzdialených orgánov dlhšie, ako dva dni. Napriek obsolentnosti považujeme za užitočné začať od pripomenutia si jednej z prvých klasifikácií AP, ktorá dosiahla konsenzus štandardnou, transparentnou a na vtedajších dôkazoch postavenou metodológiou – tzv. Marseilleskej definície a klasifikácie z roku 1984. Marseilleská definícia AP chápe ako ničivú zápalovú explóziu v dovtedy zdravom pankrease. Zápal sa - v prípade, že pacient prežije - vyhojí *ad integrum*, t.j. na pankrease sa nenájde žiadna stopa po predchádzajúcej akútnej pankreatitíde. V súčasnosti sa prijíma, že tento koncept bol síce v danej dobe pokrokový a užitočný pre klinickú prax (pretože zjednotil názvoslovie a menežment a tým umožnil publikovanie a porovnávanie výsledkov medzi rôznymi pracoviskami), zanedlho sa však prejavili jeho limity. Údaje, získané sledovaním pacientov podľa pravidiel Marseilleskej klasifikácie, odhalili je vlastné obmedzenia a viedli k potrebe vyvinúť nové systémy klasifikácie, rizikovej stratifikácie, ako aj menežmentu AP.

Akútna pankreatitída podľa dnešného chápania nemusí byť viazaná iba na dovtedy / následne zdravý pankreas. Môže vzniknúť v už poškodenom pankrease (v teréne chronickej pankreatitídy) a nemusí sa vyliečiť bez následkov: opakované AP môžu viesť k fibrotickým zmenám, vzniknutým v procese hojenia poškodenia spôsobeného AP, a tým postupne spôsobiť pankreatitídu chronickú.

## 15.2. História

Na akútnu pankreatitídu (AP) podľa niektorých zdrojov umrel v roku 323 pred naším letopočtom Alexander Macedónsky, Virchow v r. 1863 opísal pankreatický cystoid (pravdepodobne pseudocystu pankreasu), Langerhans zhruba v tom čase predstavil ucelenú prácu o histológii pankreasu. Prvá systematická analýza 53 prípadov AP bola podaná Fitzom v Bostone v roku 1889, autor sa však mýlil v otázke jej patogenézy. Tú ako prvý správne charakterizoval Chiari v roku 1896, keď napísal, že pankreas pri AP podlieha autodigescii svojimi vlastnými enzýmami. Eugene Lindsay Opie (1873-1971) ju doplnil o hypotézu, že autodigesciu tkaniva pankreasu spúšťa aktivácia pankreatických enzýmov v pankreatických vývodoch všetkých rádov, ktorú spôsobuje obštrukcia choledochu a súčasne pankreatického vývodu zaklínením konkrementu v oblasti ampuly Vaterskej papily (tzv. teória spoločného vývodu – common channel hypothesis) – čo, ako bolo spomenuté vyššie, vedie k refluxu žlče do pankreasu. Táto teória dominovala väčšinu 20. storočia, kým Lerch svojimi pokusmi nedokázal, že na vznik nekrotizujúcej pankreatitídy postačuje aj obštrukcia samotného pankreatického vývodu – za patogenetické činitele nepovažoval žľčové kyseliny, ale zvýšený tlak v pankreatických vývodoch, ktorý vedie rôznymi mechanizmami k intraduktálnej aktivácii digestívnych enzýmov. V roku 1925 charakterizoval lord Moynihan akútnu pankreatitídu asi najviac citovanými slovami „Akútna pankreatitída je azda najstrašnejšia z kalamít spojených s brušnými vnútornosťami. Náhlosť jej vzniku, bezhraničná agónia a mortalita, ktoré ju sprevádzajú, z nej robia najobávanejšiu z katastrof.“ Navrhoval chirurgickú liečbu u všetkých pacientov, lebo „inak je uzdravenie tak zriedkavé, že by žiadny pacient nemal byť ponechaný bez nej“. V tridsiatych rokoch sa však prístup výrazne zmenil po tom, ako sa zistilo, že úmrtnosť po chirurgickej intervencii presahuje 50-70%. Preto až do 70-tych rokov prevažoval konzervatívny prístup k liečbe AP. Túto éru výstižne charakterizoval ďalší citát: „Desaťminútový rozhovor o chirurgickej liečbe akútnej pankreatitídy by mal zahrňovať 9 minút ticha.“ Nasledovalo obdobie snahy o presnejšie charakterizovanie kolekcií tekutín a nekroz, z ktorých pri niektorých je chirurgické riešenie efektívne, pri iných nie – o pokrok v tomto smere sa zaslúžili okrem iných Berger a Bradley.

### 15.3. Výskyt a priebeh Akútnej pankreatitídy

S AP sa stretne lekár, pracujúci v sieti ktorej sa táto diagnóza týka, niekoľkokrát ročne, podľa veľkosti pracoviska a jeho zamerania až niekoľko desiatok-krát ročne; základ tejto siete tvoria lekári prvého kontaktu a urgentných príjmov, chirurgovia, internisti – gastroenterológovia, intenzivisti a patologickí anatómovia.

Incidencia (počet novodiagnostikovaných prípadov na 100 000 obyvateľov za rok) sa pohybuje v rozmedzí 5-30 a v ostatných rokoch narastá – za 10 rokov až o 20%. Najčastejšie postihnutá veková skupina má 41-60 rokov, častejšie postihnutí sú muži –predpokladá sa, že predovšetkým následkom od žien odlišného životného štýlu v zmysle príjmu alkoholu, fajčenia, stravovania a podobne. Nárast incidencie AP sa týka aj detí a v tejto vekovej kategórii je spojený s pandémiou obezity a s narastajúcim výskytom cholelitiázy. Najčastejšie postihnutá časť pankreasu je stredné telo nad chrbticou.

Priebeh. Osemdesiat, až 95% prípadov AP prebieha mierne (mierna forma [mild] AP) a odznie pri štandardnej podpornej liečbe v priebehu niekoľkých dní. Priebeh ostatných prípadov AP je závažnejší (stredne závažná forma [moderate] AP), zriedkavo sa vyžaduje intenzívna starostlivosť, niekedy invazívne zákroky (závažná forma [severe] AP).

Úmrtnosť bola do začiatku tisícročia desiatky rokov nezmenená v rozmedzí dvojciferných percent, v ostatných rokoch však poklesla a je v priemere 2-5%; týka sa samozrejme predovšetkým závažných foriem AP a niektorých skupín pacientov: starších, obéznych, s viacerými komorbiditami a ak sa počas hospitalizácie vyvinie infekcia.

### 15.4. Etiopatogenéza (I GET SMASHED)

Cholelitiáza a nadmerný konzum alkoholu sú dve najčastejšie príčiny AP – sú zodpovedné za 70-80% všetkých prípadov. Menej častými príčinami akútnej pankreatitídy sú:

- Hypertriglyceridémia (menej, ako 5% prípadov AP),
- Lieky (menej, ako 5% prípadov AP),
- Endoskopická retrográdna cholangiopankreatikografia (ERCP; AP vznikne po ERCP vo frekvencii do 5%),
- Autoimunitný zápal (zhruba 1%),
- Trauma pankreasu (zhruba 1%),
- Infekcia (1%),
- Komplikácia chirurgického výkonu na pankrease, alebo v jeho blízkosti (zriedkavo),
- Genetické predurčenie (podiel nie je známy),
- Neznáme príčiny (okolo 10%).

Zapamätať si hlavné etiologické skupiny pomáha anglický akronym I GET SMASHED (Idiopathic, Gallstones, Ethanol, Trauma, Steroids, Malignancy a Mumps, Autoimmunity, Scorpion [a iné jedy], Hyperlipidaemia, ERCP, Drugs). Dysfunkcia Oddiho zvierča a pancreas divisum sa ako príčiny AP zatiaľ všeobecne neakceptovali. Väčšina zo spomínaných etiologických faktorov – spúšťačov AP (triggers, inciting events) – vyúsťuje do spoločnej patogenetickej kaskády, pozostávajúcej z nasledovných udalostí:

- poškodenie acinárnych buniek. Jedná sa o kľúčovú udalosť, ktorá spúšťa (postupné, ale aj paralelne bežiacie) následné udalosti:
- intrapankreatické uvoľnenie predčasne aktivovaných pankreatických enzýmov. Enzýmy sa aktivujú intracelulárne, alebo intraduktálne.
  - Intracelulárne dochádza k narušeniu zymogénnych granúl: i)k poruche ich membrány, čím sa proenzýmy dostanú do styku s obsahom cytoplazmy bunky a s možnosťou aktivácie (zmeny proenzýmov na enzýmy), ii)k narušenej distribúcii v rámci bunky – nekumulujú sa na jednom póle bunky, ktorý je privrátený k vývodu, iii)k poruche ich transportu na miesto exocytózy, a tak ďalej.
  - Intraduktálne sa proenzýmy menia na aktívne enzýmy vplyvom i)zvýšeného intraduktálneho tlaku (následkom požitia alkoholu, zaklínenia konkrementu v pankreatickom vývode, alebo v spoločnom vývode so žľčovými cestami [Vaterovej pepile]), ii)zmeneného pH, alebo iii)patologickými prímiesami v pankreatickej šťave;
- samonatrávenie (autodigescia) tkaniva pankreasu a jeho okolia, s poškodením endotelu zavzatých ciev. Za fyziologických okolností je hlavným príkladom cieľového predmetu trávenia, pri ktorom sú nevyhnutné pankreatické enzýmy, mäso. Keďže pankreas znamená „celý z mäsa“, nie je prekvapením, že kontakt aktivovaných pankreatických enzýmov s vlastným tkanovím pankreasu vedie k jeho digescii. Táto udalosť má katastrofálne následky a obvykle vedie k rozkrúteniu kolotočov ďalších udalostí (circulus vitiosus = bludný kruh), ktoré sa môžu stať nezastaviteľnými a vznikne ťažká (severe) forma AP. V takom prípade zahŕňa prognóza pacienta aj pri správnom menežmente v určitom percente aj úmrtnosť. Natrávenie tkaniva pankreasu a okolitých orgánov a tkanív spôsobuje vylúčenie biologicky aktívnych pôsobkov, ktoré sa stávajú antigénmi. Hojivé procesy organizmu tieto antigény, nazývané „s poškodením spojené molekulárne vzory“ (Damage – Associated Molecular Patterns, DAMP), nemôžu ponechať nepovšimnuté; to vedie k aktivácii imunitného systému, ktorý má hojenie sprostredkovať. Cieľom aktivácie imunitného systému je identifikovať a deaktivovať biologicky aktívne pôsobky z rozpadajúcich sa buniek, odstrániť ich, odstrániť ich metabolity, odstrániť zničené bunky a tkanivá, zastaviť ničenie buniek a tkanív a zahojiť postihnuté oblasti – čo sa uskutočňuje najčastejšie zjazvením, čiže fibrózou. Detektormi, ktoré prostredníctvom DAMP ako prvé rozpoznávajú, že dochádza k poškodzovaniu buniek a tkanív, sú receptory na bunkách prvej línie nešpecifickej (innate) imunity – na tzv. dendritických bunkách. Tieto receptory sa nazývajú toll-like receptory [TLR, najčastejšie sú zainteresované TLR4 a TLR9]. Okrem TLR na dendritických bunkách sa na spúšťaní imunitnej odpovede, zameranej na hojenie škôd spôsobených aktivovanými pankreatickými enzýmami, zúčastňujú aj receptory na iných cirkulujúcich a na mieste poškodenia extravazovaných imunitných bunkách, receptory na iných antigény-prezentujúcich bunkách (napr. endotelových), receptory na aferentných nervoch a pod. Vzniká tak zápalová odpoveď, ktorej stupeň je primeraný stupňu poškodenia tkanív pankreasu a okolia: pri miernej AP je mierna a vedie k hojeniu lokálneho zápalu, pri stredne ťažkej a ťažkej forme má zápalová reakcia aj od pankreasu vzdialené prejavy – hovorí sa o systémovej zápalovej odpovedi, alebo syndróme (SIRS – Systemic Inflammatory Response Syndrome).
- zápal s lokálnymi a systémovými následkami. Prvým krokom zápalovej reakcie je teda kontakt autodigesciou uvoľnených produktov buniek a tkanív (DAMP) s TLR dendritických buniek. Dendritické bunky sú hlavnými bunkami prezentujúcimi antigény tela – jedná sa o tzv. profesionálne antigén prezentujúce bunky (aj iné bunky organizmu, napríklad endotelové

bunky, bunky sínusoidov pečene, enterocyty atď. sú schopné prezentovať antigény, nie je to však ich hlavná / prioritná funkcia, preto sa nenazývajú „profesionálne“). Toll-like receptor je transmembránový receptor – t.j. má jeden koniec vyčnievajúci nad povrch dendritickej bunky, druhý vyčnieva do cytoplazmy bunky. Extracelulárna časť TLR na povrchu dendritickej bunky, ktorá zachytila DAMP, prenesie túto informáciu do svojho intracelulárneho segmentu. Následkom zmeny v intracytoplazmatickom segmente TLR je uvoľnenie nukleárneho faktora kappa B (NFkB) zo zajatia v cytoplazme; takto uvoľnený NFkB sa z cytoplazmy presunie do jadra bunky, kde vstúpi do interakcie s DNA, aby sa spustila syntéza cytokínov a antigénu CD 80/86, ktoré majú za následok dve udalosti: vysunutie HLA receptorov II. triedy a privolanie T-lymfocytov. Vzájomný kontakt dendritickej bunky (s CD80/86 a HLA II. triedy na povrchu) a tzv. naivného T-lymfocytu prostredníctvom jeho receptorov CD 28 (tie sa naviažu na CD80/86) a receptorom T-lymfocytu (T-cell receptor, TCR), vedie k produkcii ďalšej skupiny cytokínov - interleukínu (IL) - 12, IL-4, IL-6, faktora alfa nekrotizujúceho tumor (TNF- $\alpha$ ) a chemokínov; táto skupina cytokínov vedie k transformácii tzv. naivných T-lymfocytu na lymfocyty jednej z troch líní imunitnej odpovede (Th-1, Th-2 a Th-17 - proinflamačnej), v prípade AP bez infekcie predovšetkým proinflamačnej imunitnej odpovede Th-17. Aktivácia imunitnej odpovede TH-17 vedie k uvoľneniu tretej vlny cytokínov: IL-6, IL-17, IL-21 a TNF- $\alpha$ , ktoré, ak zostanú neinhibované, vedú k uzavretiu bludného kruhu tým, že sprostredkovane spôsobia poškodenie tkaniva pankreasu, ktoré nekrotizuje následkom už nie iba aktivovaných enzýmov, ale aj florídneho zápalu. Zápalom poškodené bunky sú zdrojom ďalších DAMP a celý proces sa zacykľuje. Takto vzniká ťažká (severe) forma AP s nekrózami, hemorágiami a vzdialenými orgánovými následkami, ktoré sú spomenuté nižšie.

- V priaznivom prípade sa vo fáze vzplanutia zápalu (SIRS) aktivuje aj kontraregulačný kompenzačný protizápalový proces – CARS (Compensatory Antiinflammatory Response Syndrome), ktorého úlohou je nedovoľiť zápalu prekročiť medze užitočného pôsobenia: odstránenia poškodených buniek a tkanív, hojenia tkaniva jazvovatením a podobne.

#### 15.4.1. Zhrnutie

Súhrnne sa dá povedať, že na to, aby enzýmy pankreasu začali tráviť jeho vlastné tkanivo, je potrebné prekonať tri fyziologické bariéry autodigescie:

1. Enzýmy sa syntetizujú ako inaktívne molekuly – tzv. zymogény;
2. V blízkosti ich syntézy v cytoplazme sú prítomné inhibítory proteáz;
3. Molekuly enzýmov sú v cytoplazme segregované v tzv. zymogénnych granulách v sekretorickej zóne na vrchole acinárnej bunky, čo ich oddeľuje od a chráni pred aktiváciou lyzozomálnymi enzýmami.

Predpokladá sa, že patogenetická kaskáda pozostáva z nasledovných udalostí:

- i) zvýšenie tlaku v pankreatických vývodoch všetkých rádov následkom pôsobenia etiologických faktorov;
- ii) zmena uloženia zymogénnych granúl v acinárnej bunke z jej apikálnej časti laterálne, kde dochádza k ich kolokalizácii s lyzozómami a ich enzýmami;
- iii) porucha acinárnej homeostázy kalcia;
- iv) intraacinárna a intraduktálna aktivácia pankreatických enzýmov (predovšetkým trypsínu) s autodigesciou - poškodením acinárnych buniek a endotelu a so

- v) spustením zápalovej reakcie, prostredníctvom:
  - a. chemoatrakcie leukocytov;
  - b. uvoľnenia prozápalových cytokínov
    - i. Faktor nekrotizujúci tumor (Tumor Necrosis Factor alfa, TNF $\alpha$ ), ktorý sa zdá byť najsilnejším pôsobkom v patogenéze zápalu pri AP, kvôli svojim nasledovným účinkom:
      1. Indukcia produkcie ďalších prozápalových cytokínov (napr. Interleukín-1 [IL-1]),
      2. Ďalšia stimulácia nešpecifickej zápalovej odpovede,
      3. Zvýšenie permeability kapilár (ktoré sa vo vystupňovanej forme podieľa na vzniku šoku),
      4. Stimulácia prokoagulačnej aktivity (trombózy sa podieľajú na multiorgánovej dysfunkcii až zlyhaní),
    - ii. IL-1, IL-6, IL-8 a ďalšie.
  - c. Uvoľnenia iných mediátorov
    - i. Faktor aktivujúci krvné doštičky (Platelet Activating Factor, PAF) vedie k mikrotrombózam, ktoré prispievajú k poškodzovaniu pankreasu ischemickým patogenetickým mechanizmom a spolupodieľajú sa na poruche mikrocirkulácie aj v ďalších orgánoch a systémoch – čo môže viesť k MODS a MOF;
    - ii. Oxid dusnatý (NO) vedie k vazodilatácii, ktorá sa môže spolupodieľať na poruche perfúzie tkanív, k ich poškodzovaniu spolu s autodigesciou, zápalom a trombózami, až k rozvoju šokovej cirkulácie. Šok je pri ťažkej (severe) forme AP častým javom a môže sa spolupodieľať na MODS, MOF a neblahej prognóze
    - iii. Atd.;
- vi) porucha mikrocirkulácie pankreasu vyššie-spomenutými mechanizmami (autodigescia, zápal, trombózy, hypoperfúzia, iné);
- vii) oxidačný stres. Reaktívne formy kyslíka (Reactive Oxygen Species – ROS) sú zlúčeniny, syntetizované bunkami vo zvýšenej miere ako odpoveď pri zápale, pretože majú schopnosť nešpecifickými spôsobmi (podobnými výbuchom pri spojení kyslíka s ďalšími vysoko reaktívnymi prvkami) ničiť baktérie a iné patogény. Akútna pankreatitída – hlavne jej ťažká forma - je patologický stav, pri ktorom sa ROS syntetizujú v extrémnych kvantách, ktoré neslúžia na fyziologické účely, ale sa zapájajú do patogenetických kaskád ničiacich tkanivo pankreasu a okolia, spolupodieľajú sa však aj na poškodzovaní funkcie vzdialených orgánov a na vzniku MODS a MOF. Hlavnými predstaviteľmi ROS sú superoxidový anión (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), peroxid vodíka (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) a hydroxylový radikál (HO<sup>•</sup>).
- viii) translokácia baktérií a ich produktov z čreva do cirkulácie následkom poruchy bariérovej funkcie čreva, ktorá má viaceré spoločné príčiny, ktoré sa v rôznych kontextoch u rôznych pacientov zúčastňujú v rôznom pomere: i) porucha motility čreva so stagnáciou obsahu čriev. Ich zmeneným trávením s produkciou toxických metabolitov dochádza k narušeniu ochrannej vrstvy hlienu, k poškodeniu buniek črevnej steny a k translokácii. ii) bakteriálne prerastanie. V proximálnych častiach tenkého čreva je v lúmene veľmi malá koncentrácia mikroorganizmov. Pri AP sa táto situácia mení a počet mikroorganizmov sa zvyšuje. iii) dysmikróbia. Okrem zvyšovania koncentrácie baktérií v lúmene čriev dochádza k zmene

ich zloženia – dysmikróbiei. Obvykle sa mení diverzita bakteriálnych kmeňov, znižuje sa zastúpenie pre telo prospešných kmeňov a zvyšuje sa zastúpenie patogénov. iv) porucha viability črevnej steny. Následkom cirkulačných zmien, zápalovej odpovede, sa poškodzuje bariérová funkcia črevnej steny v tom zmysle, že sa mení hrúbka, viskozita a kvalita mucínu, narušujú sa tesné spojenia medzi enterocyty (tight junctions), ktoré za normálnych okolností zabraňujú pasáži baktérií a ich produktov do submukózy a k profesionálnym antigén-prezentujúcim bunkám.

Výsledkom týchto dejov je poškodenie acinárnych, duktálnych a ďalších buniek pankreasu. Ich obsahy, uvoľnené pri rozpade, uzavrú bludný kruh patogenézy tým, že - podobne ako spúšťače AP – ďalej aktivujú vyššie-uvedené kroky.

*Cholelithiáza* spúšťa AP nie celkom objasneným mechanizmom; predpokladá sa, že akútne zaklínenie konkrementu v distálnom choledochu / Vaterovej papile, vedie k zvýšeniu tlaku v pankreatickom vývode s refluxom žlče doňho (tzv. Opieho teória spoločného vývodu z roku 1901), alebo aj bez tohto refluxu. Následné uvoľnenie a aktivácia pankreatických enzýmov v glandulárnom interstíciu sôsobia autodigesciu parenchýmu pankreasu a tým sa spúšťa AP.

*Alkohol* v dávke aspoň 4-5 nápojov denne počas aspoň 5 rokov spôsobí AP u 5% konzumentov. Spojitosť medzi dávkou alkoholu a rizikom AP nie je lineárna – 40 g denne zvyšuje riziko AP 1,3-násobne a 100 g denne 4-násobne. Vo väčšine prípadov AP zapríčinených alkoholom je v momente diagnózy už prítomná aj chronická pankreatitída z opakovaných vzplanutí AP. Patogenéza alkoholovej AP je komplexná a pozostáva z priameho toxického účinku alkoholu na cieľové tkanivo a z jeho vplyvu na imunitný systém, pričom aj tu zohráva významnú úlohu zvýšenie tlaku vo vývodoch. Podľa recentných výskumov sa považuje za prijaté, že druh alkoholu nehrá pri vzniku AP dominantnú úlohu a ani zriedkavé nárazové pitie (tzv. binge drinking) nie je významným rizikovým faktorom vzniku.

*Liekov*, ktoré sú spolu zriedkavou, ale akceptovanou príčinou AP, sú stovky. Azda najčastejšie sa AP spája s liečbou azathioprinom, 6-merkaptopurínom, kyselinou valproovou, kortikosteroidmi, inhibítormi angiotenzín-konvertujúceho enzýmu a mesalazínom. Liekmi spôsobená AP je obvykle mierna. Určiť u pacienta prijatého s AP, že jej pravou príčinou je jeden liek, je veľmi obtiažne, pretože okrem výnimiek neexistujú biomarkery liekovej toxicity, alebo hladiny liekov, ktoré sú v súvislosti s AP jednoznačne diagnostické. Preto sa obvykle postupuje tak, že sa liek, podozrivý ako príčina AP, z liečby vynechá. Vo väčšine prípadov je možné takýto liek vynechať, alebo zameniť za liek z inej skupiny, problém môže nastať, ak je liek ťažko nahraditeľný.

Teoreticky plnohodnotný diagnostický prístup k určeniu liekovej toxicity vo všeobecnosti – t.j. bez ohľadu na poškodený orgán, systém, alebo syndróm (tu je lieková toxicita chápaná spoločne – aj ako na dávke závislá lieková toxicita [tzv. reakcia typu A], aj na dávke nezávislá [idiosynkratická, reakcia typu B] lieková toxicita) pozostáva z troch krokov - diagnostikuje sa na základe i) klinického podozrenia vzniknutého po analýze farmakologickej anamnézy, ii) zlepšenia stavu po vynechaní lieku (de-challenge) a iii) zhoršenia stavu po znovunasadení inkriminovaného lieku (re-challenge). Tretí krok je eticky a forenzne veľmi problematický, preto sa k nemu obvykle nepristupuje (vystaviť pacienta riziku zo vzplanutia klinického obrazu sa vo väčšine prípadov považuje za neetické).

*Mutácie a polymorfizmy v rôznych génoch pôsobia obvykle ako kofaktory (najčastejšie s alkoholom), nie ako samostatná príčina AP; najčastejšie sa spomínajú gény SPINK, CFTR, PRSS1, ich presnejší opis presahuje požadovaný rámec, pretože nepatria v regióne medzi štandardne vyšetrované parametre.*

*Idiopatická AP (z Gréčtiny idios = vlastný, pathos = choroba, t.j. choroba sama osebe). Ak sa príčinu AP nepodari napriek cieľavedomému pátraniu zistiť, označí sa za idiopatickú; jej podiel stúpa s vekom. Rizikovými faktormi AP sú obezita, diabetes mellitus typ 2, v podozrení je fajčenie a enviromentálne toxíny.*

## 15.5. Klinický obraz a diagnostika

Na stanovenie diagnózy AP sa vyžaduje prítomnosť aspoň dvoch z troch charakteristických prejavov:

- 1) *Bolesť.* Typická je náhle vzniknutá, intenzívna bolesť v oblasti epigastria, alebo mezogastria. V polovici prípadov vyžaruje do chrbta, alebo pacient udá, že ho bolesť zovrela ako opasok. Bolesť býva takmer súvislá, trvá s prestávkami niekoľko dní, s úľavovou polohou v predklone až genupektorálne. V prípade biliárnej AP môže vznik pankreatickej bolesti predchádzať biliárna kolika – bolesť pod pravým rebrovým oblúkom, vzniknutá obvykle v súvislosti s ťažkým jedlom, niekedy s propagáciou do chrbta, alebo do pravého ramena.
- 2) *Enzýmy v sére.* Pre diagnózu AP je potrebné aspoň trojnásobné zvýšenie hladiny amylázy a/alebo lipázy.
- 3) *Zobrazovacie metodiky.* Ultrasonografické vyšetrenie odhalí cholelitiázu, pankreas však obvykle nezobrazí dostatočne kvôli nadmernej plynnatosti čriev, preto sa pri podozrení na AP často siaha k počítačovej tomografii (CT – computer tomography), alebo k magnetickej rezonancii (MR), v súčasnosti aj k endoskopickej ultrasonografii (EUS) – k nej však obvykle nie z čisto diagnostických dôvodov (na stanovenie diagnózy AP), ale kvôli prognostickej stratifikácii, cielenej biopsii, odlíšení prítomnosti zhubného nádoru, alebo sa EUS používa na liečebné zásahy a tým v niektorých prípadoch nahrádza invazívnejšie chirurgické prístupy.

### 15.5.1. Fyzikálne vyšetrenie

(V tomto texte sa pod fyzikálnym vyšetrením nemyslí vyšetrenie fyzické [objektívne], ale vyšetrenie fyzikusom [lekárom] – t.j. vyšetrenie, ktoré pozostáva z anamnézy a objektívneho vyšetrenia, bez zložitých nástrojov a prístrojov).

#### 15.5.1.1. Anamnéza

(anamnesis – rozpomínanie sa). Anamnézu je možné rozdeliť na:

- spontánnu, kedy pacient najprv vyrozpráva svoj príbeh sám,
- cielenú – keď odpovedá na otázky lekára a
- objektívnu (tiež spontánnu, alebo cielenú) – keď informácie podávajú pacientovi blízki, svedkovia udalosti a osobnej histórie pacienta. Niekedy sa objektívna anamnéza nazýva heteroanamnézou.

Spôsob kladenia otázok a ich formulácia patria medzi základné kamene umenia stanoviť diagnózu. Je potrebné počítať s možnosťou dissimulácie (pacient existujúce ťažkosti zľahčuje, alebo zatajuje – pri AP je to veľmi zriedkavé, spojené obvykle s túžbou závislého jedinca odísť zo zdravotníckeho zariadenia za alkoholom), agravácie (pacient svoje ťažkosti nadhodnocuje), alebo simulácie (pacient si neexistujúce ťažkosti vymýšľa).

Rodinná anamnéza (RA). Na prítomnosť AP u pokrvných príbuzných je potrebné dotazovať sa cielene. Niekedy sa tak podarí odhaliť hereditárne formy AP, alebo dedičné rizikové faktory nehereditárnej AP. Cennými informáciami z pokrvných rodinných vetiev sú aj cholelitiáza, alkoholizmus, autoimunitné choroby, rakovina pankreasu a pod.

Farmakologická anamnéza (FA) je v súčasnosti vzhľadom na častý výskyt polypragmázie veľmi obtiažna, neslobodno ju však opomenúť. Cielene je potrebné zisťovať hlavne užívanie liekov, uvedených v odseku etiológia. Ak sa odhalí podozrivý liek, je potrebné zapísať ho medzi možné etiologické činitele AP a zvážiť okamžitú de-challenge.

Toxikologická anamnéza (TA) sa zameriava predovšetkým na užívanie alkoholu a to hlavne po stránke množstva, ktoré je pre vznik AP najpodstatnejšie. Nápomocné sú v tejto súvislosti dotazníky, z ktorých najčastejšie sa u nás používa dotazník AUDIT. Okrem neho existujú aj dotazníky, ktoré diagnostikujú u pacientov požívajúcich alkohol riziko závislosti od neho a ďalej dotazníky, odhaľujúce stupeň závislosti. Výsledkom skórovania dotazníkov je okrem iného návrh ďalšieho postupu – napr. jenorazovné poučenie ošetrovujúcim lekárom o vhodnosti abstinencie, poučenie odborníkom na závislosti, alebo dokonca následná hospitalizácia na špecializovanom pracovisku, zaoberajúcom sa závislosťami. Fajčenie sa tiež ukazuje byť silným rizikovým kofaktorom AP.

Osobná anamnéza (OA). Detailné zistenie všetkých doterajších zdravotných problémov pacienta má viacero významov:

- v prípade podobných udalostí v minulosti pomôže stanoviť samotnú diagnózu AP;
- niektoré choroby nasmerujú diferenciálnu diagnostiku etiológie – napr.
  - prítomnosť žlčkových kameňov k biliárnej AP,
  - autoimunitné choroby k autoimunitnej AP (autoimunitných AP je viacero podtypov, niektoré sa napr. viažu s relatívne častými nešpecifickými zápalovými chorobami čriev – Inflammatory Bowel Diseases, IBD, iné s typicky reumatologickými autoimunitnými syndrómami);
  - závislosť od alkoholu a pod.;
- závažné komorbidity sa stanú súčasťou prognózy pacienta s AP – napr.
  - diabetes mellitus 2. Typu,
  - obezita,
  - malnutrícia,
  - choroby srdca,
  - choroby pľúc
  - a i.

Anamnéza terajšieho ochorenia (TO). Subjektívne ťažkosti (príznaky)<sup>1</sup> pacient obvykle udá sám a jedná sa o

- bolesť,
- nauzeu a
- zvracanie.

---

<sup>1</sup> Subjektívne prejavy označujeme príznaky, objektívne znaky. Bolesť je príznak, bolestivosť znak.

Boleť trvá súvisle 30 – 60 minút, je obvykle intenzívna a k úľave dochádza v určitej polohe, alebo po analgetikách. Intenzitu bolesti je možné kvantifikovať tým, že pacienta necháme vyhodnotiť ju na škále od 0 do 10, v ktorej nula je žiadna bolesť a 10 neznesiteľná; napriek tomu, že sa jedná o veľmi subjektívny parameter, v priebehu času a hlavne pri prechode do chronickej pankreatitídy s bolesťou, sa jedná o veľmi užitočný nástroj v rozhodovaní o menežmente. Po prechodnej úľave sa v domácom prostredí bolesť často vracia a takto trvá niekoľko dní. Cielene sa zisťuje vývoj fyziologických funkcií – napr. zriedkavejšie močenie, močenie menších porcií, tmavší moč, sťažné dýchanie, teplota, triaška, a pod.

#### 15.5.1.2. Objektívne vyšetrenie

Začína sa samozrejme už počas prvej časti fyzikálneho vyšetrenia – odberu anamnézy; už pri rozhovore sú zapojené všetky zmysly lekára, ktorý však dbá na to, aby pozorovanie pacienta nenarušilo jeho pozorné počúvanie. Postupuje sa systematicky od globálneho obrazu k jednotlivostiam včetně deailov, a od hlavy k päte.

V status praesens generalis (SPG) si všímame celkový vzhľad pacienta a zaznamenáme fyziologické funkcie. Pri závažnej AP môžeme zaznamenať celkovú schvátanosť – pacient je na prvý pohľad veľki chorý, nepokojný, hľadá si polohu neustálym pohybom na posteli, tonus jeho tela je však znížený, pohyby sú zjavne slabé; v takýchto prípadoch býva prítomná aj porucha vedomia – kvalitatívna s dezorientáciou až bludmi z náhlejšie abstinencie od alkoholu (tzv. detrakčný syndróm), alebo kvantitatívna – spavosť, ako prejav MODS/MOF. Aj pri miernejších formách AP môžeme pacienta vidieť vo vynútenej polohe kvôli bolesti (v predklone, alebo genupektorálne). Koža je pri závažnej forme AP bledá, so studeným potom pri rozvoji šoku, ikterická pri biliárnej AP, alebo pri výraznom edéme hlavy pankreasu. Nezriedka sa zistí znížený stupeň hydratácie z hladovania a zvracania - podľa suchej sliznice dutiny ústnej a zvýšeného turgoru kože; ak je súčasne s týmito znakmi prítomný edém dolných končatín, alebo anasarka, do záveru lekárskej správy sa nezapisujú ako znaky dehydratácie, ale ako znaky suspektné z hypovolémie. Teplota môže byť vysoká pri infekcii nekrotických tkanív, alebo inej infekčnej komplikácii a nízka pri šoku. Z fyziologických funkcií zapíšeme tlak krvi, pulzovú frekvenciu s kvalitou pulzu (mäkký až nitkovitý), počet dychov a dychový vzorec<sup>2</sup> - napr. Kussmaulovo dýchanie upozorní na možnosť acidózy, periodické dýchanie na závažné postihnutie mozgu v rámci MODS/MOF.

Vyšetrenie jednotlivých systémov a orgánov (Status praesens localis, SPL [vo vnútornom lekárstve sa líši od SPL v chirurgii, kde obvykle znamená vyšetrenie postihnutého miesta – napr. zlomeniny, oblasti apendixu a pod.]) sa vykonáva systematicky od hlavy po päty. Často sa zistia subikterus spojiviek, znížená náplň jugulárnych žíl, fluidothorax a tachykardia. Žiadny z príznakov a znakov nie je prítomný u každého pacienta a žiadny nie je pre AP špecifický (t.j. svedčí jednoznačne pre AP).

Status praesens localis brucha sa začína *aspexiou*. Brucho je často nad úrovňou - nivó hrudníka, a je zjavne napäté, dychová vlna ním neprebíha voľn. Veľmi zriedkavo možno vidieť Cullenovo znamenie (hematóm v oblasti umbiliku) a Greyovo-Turnerovo znamenie (hematóm v drienkovej a lumbálnej oblasti). Obe sú spôsobené prienikom krvou sfarbenej pankreatickej tekutiny s aktivovanými enzýmami z retroperitonea do podkožia (niekedy sa tekutina označuje ako pankreatický bujón). Tieto znaky sú zriedkavé, no vždy znamenajú závažnú formu AP a veľmi zlú prognózu. Pacienti s alkoholom

---

<sup>2</sup> Zistiť počet dychov za minútu je najčastejšie opomínané vyšetrenie fyziologických funkcií

spôsobenou AP, ktorí majú súčasne cirhózu pečene, môžu mať na bruchu viditeľné porto-systémové kolaterály. *Perkusiou* sa obvykle zistí abnormálne intenzívny a rozsiahly bubienkový poklop, pri peritoneálnom dráždení sa perkusiou môže vyvolať bolestivosť – Pleniesov znak. Určením od seba vzdialených hraníc poklopopových stemnení v dvoch polohách (na chrbte [rekumbentnej] a na jednom boku - tieto hranice si možno nakresliť tužkou priamo na kožu pacienta), sa detekuje prítomnosť ascitu najspoľahlivejšie zo všetkých druhov objektívneho vyšetrenia. *Palpácia* potvrdí zvýšené napätie brušnej steny a bolestivosť v epigastriu a/alebo mezogastriu; bolestivosť je niekedy vyvolaná už povrchovou palpáciou, hlbokou však v drvivej väčšine prípadov. Bolestivosť pod pravým rebrovým oblúkom môže upozorniť na biliárnu etiológiu AP, tuhosť pečene vyššieho stupňa podľa Naegeliho škály na súčasnú prítomnosť cirhózy pečene. *Auskultácia* potvrdí perkusiou podnietené podozrenie na fluidothorax, alebo zápal pľúc. Diskrepancia medzi chudobným auskultačným nálezom a výrazným postihnutím parenchýmu pľúc na snímke hrudníka vzbudí podozrenie na akútny respiračný distress syndróm (ARDS) - postihnutie pľúc ako cieľového orgánu MODS/MOF. Častým nálezom pri AP je tzv. tiché brucho – t.j. absencia fyziologických zvukov, ktoré vydávajú črevá pri svojich pohyboch. Brucho sa má s týmto cieľom počúvať aspoň minútu, najlepšie je začať v oblasti umbiliku a presúvať mušľu fonendoskopu za súčasného potriasania brušnej steny jej prostredníctvom po celom bruchu. Ak tento spôsob nevedie k vyprovokovaniu počuteľnej peristaltiky, vyslovuje sa podozrenie na ileus a potrebná je natívna snímka brucha, ak je to možné, tak v stojí.

#### 15.5.2. Laboratórne vyšetrenie

Ak sa po fyzikálnom vyšetrení zvažuje ako príčina ťažkostí AP, pristúpi sa k pomocným vyšetrovacím metodikám, najprv k laboratórnemu. Diagnózu potvrdí viac ako trojnásobné zvýšenie hladiny

- alfa-amylázy v sére (SAMS, ukat/L) a/alebo
- lipázy (ukat/L) v sére.

Ďalšie laboratórne vyšetrenia na potvrdenie diagnózy AP v takomto prípade nie sú potrebné. Vykonávajú sa už s inými cieľmi - na určenie:

- stupňa závažnosti AP (riziková stratifikáciu, odhaľovanie komplikácií AP) a
- hľadanie etiológie.

Stupeň zápalu, ktorý odrzkadľuje aj prognózu pacientov s AP, sa v praxi najčastejšie zisťuje podľa zvýšenia C-reaktívneho proteínu (CRP, mg/L). CRP je aj silný prognostický marker, podobne ako laboratórne znaky hemokoncentrácie. Je dôležité uvedomiť si v tejto situácii, že CRP nie je synonymom infekcie, ale synonymom zápalu! Jeho zvýšená hladina preto nemá automaticky viesť k indikácii antibiotík.

Často sú zvýšené hladiny bilirubínu, alanín-aminotransferázy (ALT), aspartát-aminotransferázy (AST), gama-glutamyl-transpetidázy (GMT) a alkalickrej fosfatázy (ALP) kvôli cholestáze, spôsobenej edémom hlavy pankreasu, alebo obštrukciou pri choledocholitíaze. Zvýšenie laktátdehydrogenázy (LDH) bolo spolu s hypokalcémiou súčasťou prognostických skóre (Ransonove skóre), dnes sa vyšetruje, skóra sa však využívajú menej.

Štandardne je ďalej potrebné vyšetriť minerály (sodík, draslík, kalcium), ureu, kreatinín a krvný obraz. AP býva často spojená s hypokalcémiou kvôli sekvestracii vápnika v nekrózach – stáva sa v takom prípade znakom zhoršenej prognózy. Zvracanie môže viesť k hypokaliémii mechanizmom, ktorý súvisí

so stratou chlóru, nie vodíka (kyseliny). Zvýšenie urey a hematokritu – tiež významné prognostické znaky - môžu svedčiť pre hemokoncentráciu z hypovolémie, ktorá vznikla následkom

- zvracania, alebo
- pri úniku tekutiny z ciev do interstícia.

Kreatinín v sére stúpa často následkom hypovolémie – klasifikuje sa ako prerenálne podmienené akútne poškodenie obličiek (Acute Kidney Injury – AKI). AKI sa delí na tri stupne podľa miery vzostupu kreatinémie. Pokles hematokritu môže signalizovať rozsiahle krvácanie pri hemoragicko-nekrotickej forme AP, leukocytóza býva spojená s infekciou.

Dysfunkcia (MODS), alebo zlyhanie (MOF) vzdialených orgánov a systémov má tiež svoj odraz aj v laboratórnom obraze. Poškodenie obličiek (AKI) sa určuje podľa vzostupu sérového kreatinínu, pľúc podľa výsledkov vyšetrenia acidobázickej rovnováhy (Astrup), cirkulácie okrem hemodynamických parametrov podľa hladiny laktátu, hemokoagulácie podľa znakov disseminovanej intravaskulárnej koagulopatie (DIC), atď.

### 15.5.3. Zobrazovacie metodiky

#### 15.5.3.1. Rentgenové vyšetrenie

U každého pacienta s podozrením na AP by mala ako prvá byť indikovaná natívna snímka brucha v stoji (tzv. chirurgická snímka brucha) a snímka hrudníka. Hoci na určenie diagnózy AP nepostačujú, môžu k nej prispieť a navyše naznačiť etiológiu AP (kalcifikáty pankreasu pri alkoholovej etiológii) a vznik lokálnych a vzdialených komplikácií (ileus, fluidothorax, infiltráty pľúc - ARDS). Pri AP je na natívnej snímke brucha typická zvýšená plynatosť v duodene a v jejune, spôsobená paralýzou peristaltiky – môže vzniknúť až obraz adynamického / paralytického ileu (hovorí sa o tzv. sentinelových kľúčkach). Nie častý, ale nápomocný je obraz odseknutého colon transversum (cut-off sign) – plynom zjavne výrazne naplnené priečne hrubé črevo náhle akoby slepo končí. Veľmi zriedkavá, ale nie prekvapivá pri závažnej AP, je úplná absencia plynu v bruchu (gaseless abdomen).

#### 15.5.3.2. Ultrasonografia

Najčastejším ďalším diagnostickým krokom pri bolesti brucha je jeho ultrasonografické (USG) vyšetrenie; ako bolo spomenuté, na stanovenie diagnózy AP postačuje zriedka kvôli plynatosti. Za hlavné prínosy USG sa považujú:

- zistenie cholelitiázy,
- odhalenie cievnych komplikácií AP, napr. trombózy portálnej žily,
- identifikácia oblastí nekróz, ktoré sa javia ako hypoechogenicita,
- kolekcie tekutín (definície kolekcií pozri Atlantská klasifikácia),
- určenie iných príčin bolestí brucha, napr. apendicitídy.

V zriedkavých prípadoch, kedy sa podarí vizualizovať pankreas, USG zisťuje zväčšenie objemu pankreasu, nepravidelnosť jeho kontúr, odtlačenie colon transversum, a kolekcie tekutín.

#### 15.5.3.3. Počítačová tomografia - CT

Computer tomography (CT) je pri podozrení na AP zobrazovacou metodikou voľby. Typickými znakmi AP v CT obraze sú:

- fokálne, alebo difúzne zväčšenie pankreasu,

- zmeny denzity parenchýmu pankreasu následkom jeho edému,
- zneostrené okraje pankreasu spôsobené zápalom,
- vrstevnatenie okolitého tuku (stranding).
- CT tiež výborne zobrazuje a diferencuje kolekcie tekutín pri AP a ich infekcie.

#### 15.5.3.4. *Magnetická rezonancia (MR) a magneticko-rezonančná cholangiopankreatikografia (MRCP)*

Magnetická rezonancia má pri AP podobnú výťažnosť ako CT a používa sa predovšetkým namiesto CT, ak je obava z podania jódovej kontrastnej látky (u niektorých pacientov môže viesť k vzniku, alebo zhoršeniu AKI). Podtyp MR – MRCP, zobrazuje žľčové a pankreatické vývody, únik tekutiny z nich do tvoriacich sa tekutinových kolekcií, a choledocholitiázu.

#### 15.5.3.5. *Endoskopická ultrasonografia (EUS)*

Táto moderná diagnostická metodika má pri AP viacero nenahraditeľných využití. Okrem diagnostiky sa využíva v liečbe tekutinových kolekcií, kde nahradila chirurgické modality.

### 15.6. Klasifikácia AP

Akútnu pankreatitídu možno klasifikovať podľa

- Etiológie (I GET SMASHED),
- závažnosti (mierna, stredná a závažná, resp. intersticiálne-edematózna a nekroticko-hemoragická) a
- fázy (včasná [early] počas prvého týždňa, oneskorená [late] > 1. týždni).

Najpoužívanější systém klasifikácie AP je tzv. Atlantská klasifikácia, ktorá bola vytvorená v roku 1992 a odvtedy aktualizovaná v rokoch 2012 a 2016. Pomocou vyšetrenia CT sa dá AP **klasifikovať** na:

- Intersticiálne – edematóznou formu (IOP), ktorá tvorí až 90% všetkých prípadov AP. Ak sú pri IOP súčasne prítomné tekutinové kolekcie, majú byť pomenované nasledovne:
  - akútna peripankreatická kolekcia tekutiny – APFC (acute peripancreatic fluid collection), ak je diagnostikovaná v prvých 4 týždňoch trvania AP, alebo
  - pseudocysta pankreasu, ak je diagnostikovaná u pacienta s trvaním AP > 4 týždne.
- Nekrotizujúcu AP (tvorí 10% prípadov), ktorá sa ďalej delí na AP s
  - Parenchýmovými nekrozami,
  - Peripankreatickými nekrozami, alebo
  - Kombinovanými pankreatickými a extrapancreatickými nekrozami. Táto forma je najčastejšia.

Ak sú pri nekrotizujúcej forme AP súčasne prítomné tekutinové kolekcie, majú byť nazvané nasledovne:

- Akútne nekrotizujúce kolekcie – ANC (acute necrotizing collections), ak sú diagnostikované u pacienta s trvaním AP kratším, ako 4 týždne a
- opúzdrené nekrózy – WON (walled-off necrosis), ak sú diagnostikované u pacienta s trvaním AP > 4 týždne].

Všetky typy nekrotizujúcej pankreatitídy sa môžu infikovať, čo sa na CT prejaví prítomnosťou vzduchu a/alebo zmenou denzity tekutiny v kolekciách (na CT sa vyjadruje Hounsfieldovými jednotkami, HU).

Správne názvoslovie tekutinových kolekcií, ktoré pri AP niekedy vznikajú, je uvedené za jednotlivými podtypmi AP aj s uvedením obvyklého času vzniku *šedou kurzívou* (Tabuľka 15.1 - Atlantská klasifikácia).

Tabuľka 15.1. Atlantská klasifikácia AP		
	Bez nekrózy (čistá tekutina)	Nekróza (prítomné aj solídne masy)
≤ 4. týždňa trvania AP	Akútna peripankreatická kolekcia tekutiny (APFC)	Akútna nekrotická kolekcia (ANC)
> 4 týždňoch trvania AP	Pseudocysta	Opúzdrená nekróza (WON)

### 15.6.1. Komplikácie a stupeň závažnosti AP – Prognostická stratifikácia

Súčasťou diagnostiky je pátranie po lokálnych a systémových komplikáciách a určenie stupňa závažnosti AP.

- Medzi *lokálne komplikácie* patria prítomnosť voľnej tekutiny v okolí pankreasu, pseudocysta pankreasu, nekrózy pankreasu alebo okolitých tkanív a ich infekcia, až absces.
- Za *systémové komplikácie* sa považujú zlyhanie srdca, pľúc, centrálného nervového systému, obehu, hemokoagulácie, obličiek a i.

Ak dysfunkcia / zlyhanie týchto orgánov a systémov trvajú menej, ako 48 hodín, AP sa klasifikuje ako

- stredne závažná (moderately severe), ak dlhšie, tak ako
- závažná (severe) AP.
- Mierna forma AP (mild) s edémom žľazy, ale bez lokálnych komplikácií a bez zlyhania orgánov a systémov má úmrtnosť do 2%, závažná forma až 30-50% - hlavne, ak sa zlyhanie orgánov spojí s infekciou. Včasné úmrtia – do 14 dní od prijatia – sú obvykle sprostredkované systémovým zápalom a multiorgánovým zlyhaním, neskoršie s komplikáciami nekrotickej pankreatitídy.

#### 15.6.1.1. *Predpovedanie závažnosti AP*

Vzhľadom na neblahú prognózu závažnej (severe) formy AP, je snaha závažnosť predpovedať v čase, kedy ešte nedošlo k nezvratným zmenám na orgánoch a systémoch, a je možné poskytnúť pacientovi preemptívnu intenzívnu starostlivosť. Fyzikálnym vyšetrením, ani mierou zvýšenia hladiny SAMS a lipázy, sa závažnosť AP predpovedať nedá. Medzi rizikové faktory závažnej AP patria:

- vyšší vek,
- počet súčasne s AP prítomných diagnóz (*komorbidity*, vyjadrené napr. Charlsonovým indexom),
- obezita,
- stupeň zápalu (*C-reaktívny proteín*, interleukín-6),

- unikanie tekutiny z cievneho riečiska do tretieho priestoru s následnou hemokoncentráciou, ktorá sa prejavuje zvýšením *hematokritu*, vzostupom hladín *urey a kreatinínu* v sére.

V minulosti sa tieto rizikové faktory rôzne usporadúvali do prognostických skórovacích systémov (napr. ako Ransonove, Imrieho, Glasgovské), v bežnej praxi sa však neužili (ak sa na ktoromkoľvek pracovisku vžijú, je to však s výhodou pre menežment pacientov). Bolo to spôsobené ich zložitou pre klinickú prax a tiež tým, že závažná AP sa vyvinula len u polovice z pacientov, ktorým ju tieto skóra predpovedali. To isté sa dá povedať o modernejších skórovacích systémoch, ako napr. o APACHE (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation), ale aj o HAPS, POP a BISAP, ktoré sa uvádzajú len pre ilustráciu a úplnosť.

Zmeny na CT prichádzajú pri rozvoji závažnej AP s určitým oneskorením a tiež sa na jej predpoveď v bežnej praxi nehodia. Sú však vhodné na určovanie už prítomného stupňa závažnosti a z toho vyplývajúcej prognózy pacientov. Objektívny a validizovaný je Index závažnosti AP - CT Severity Index (CTSI) s tzv. Balthazarovým skóre.

Predpoveď závažnej formy AP teda zostáva na skúsenosti lekára a na niekoľkých diagnostických nástrojoch, týkajúcich sa vyššie-spomenutých domén (vek, iné choroby, zápal, hemokoncentrácia, CT): v najvyššom riziku rozvoja závažnej AP sú pacienti, ktorí majú pri prijíme nasledované charakteristiky a z nich predovšetkým tí, u ktorých nedôjde do 48 hodín k zlepšeniu stavu a laboratórnych parametrov:

- vyšší vek;
- body mass index (BMI) > 30 kg/m<sup>2</sup>;
- syndróm systémovej zápalovej odpovede (SIRS), definovaný ako prítomnosť > 2 z týchto parametrov:
  - o telesná teplota > 38°C, alebo < 36°C,
  - o pulzová frekvencia > 90/min,
  - o dychová frekvencia > 20/ min a
  - o leukocytózu > 12 000/ml, alebo < 4000/ml;
- hematokrit > 44%; hladina močoviny (urey) v sére > 7 μmol/l; kreatinín > 159 μmol/l.

## 15.7. Liečba

Špecifická – kauzálna liečba AP, ktorá by zasahovala do patogenetických mechanizmov bez ohľadu na etiológiu, neexistuje. Liečba preto pozostáva z adresovania/odstránenia etiologického činiteľa a z podpornej liečby (supportive care). Pacienti s rizikovými faktormi ťažkej AP, so stredne ťažkou a ťažkou formou AP, by mali byť hospitalizovaní na jednotke intenzívnej starostlivosti kvôli správnej starostlivosti o zlyhávajúce orgány a systémy - hlavne o pľúca, krvný obeh, tekutinovú bilanciu (eurolémiu), euglykémiu, kalciémiu a i. Základné princípy menežmentu AP sú:

- Intenzívna parenterálna hydratácia.
  - o Dávka. Podáva sa bolus 20ml/kg s následnou infúziou kryštaloidu v dávke 3-5 ml/kg/h. Ako kryštaloid sa označuje volumexpander, zložený z vody a minerálov, bez iných látok. V minulosti sa testovali aj nekryštaloidové volumexpandery, založené napr na báze škrobov, výsledky randomizovaných kontrolovaných štúdií však viedli k opusteniu ich používania.

- Kontrola efektu liečby. Dôležitá je kontrola efektu volumexpanzie po 8 – 16 – 24 hodinách meraním fyziologických funkcií a reakcie orgánov a systémov na ňu (tlak krvi, pulz, dych, zlepšenie AKI [zníženie kreatinémie] a pod):
  - Ak k odpovedi na volumexpanziu došlo, zníži sa dávka na polovicu; ak nie, podá sa ďalší bolus a pokračuje sa v predchádzajúcej dávke.
  - Súčasťou kontroly efektu liečby je aj sledovanie nežiadúcich účinkov volumexpanzie, hlavne edému pľúc a kompartmentového syndrómu v bruchu.
- Druh kryštaloиду. Zdá sa, že lepšie výsledky sa dosahujú pri použití Ringerovho roztoku s laktátom, ako pri použití fyziologického roztoku. Koloidné roztoky sa neopporúčajú – ako bolo spomenuté vyššie.
- **Nepodanie profylaktickej antibiotickej liečby, ale liečba iba dokumentovanej infekcie\*.**  
 Neindikované podanie profylaktického antibiotika je jednou z najčastejších chýb v menežmente AP! Lekári k nemu obvykle siahajú kvôli zvýšenému CRP, čo je však bez iného dôkazu o infekcii postup *non lege artis*. K infekcii nekrotických tkanív obvykle nedochádza v prvých 4 týždňoch trvania AP. K iným infekciám – zápalu pľúc, uroinfektu a i. však môže dôjsť kedykoľvek a ich diagnostika má svoje vlastné pravidlá. V prípade takto diagnostikovanej infekcie je naopak potrebné zasiahnuť včas a silno – účinným antibiotikom (hit hard);
- **Enterálna výživa\*** sa uprednostňuje pred parenterálnou. Enterálna výživa, synonymum enterálna nutričná liečba (Enteral Nutrition [EN]).
  - Kade podať EN 1: enterálne, alebo parenterálne? Podávanie výživy do tráviaceho traktu - EN - je pri AP silne preferované pred parenterálnou výživou (podávaním výživy do žily, Parenteral Nutrition [PN])\*. Napriek tomu, že je toto odporúčenie podložené najsilnejšími dôkazmi podľa princípov medicíny založenej na dôkazoch (evidence-based medicine), pri AP naďalej na mnohých pracoviskách pretrváva presvedčenie, že pankreatitída sa lieči hladovkou (Nil Per Os, NPO). Presvedčenie vzniklo na základe logického predpokladu, že pankreas počas hladovania „odpočíva“ a to vytvára vhodné podmienky na jeho hojenie. Časom sa však randomizovanými kontrolovanými štúdiami preukázalo, že
    - PN nie je účinnejšia ako EN po žiadnej stránke,
    - PN je oveľa nákladnejšia (drahšia), ako EN a
    - PN má podstatne viac komplikácií;
  - Kade podať EN 2: perorálne, alebo sondou? Ak sondou – do žalúdka, alebo do duodena, alebo jejuna? Z začať sa má od najprirodzenejšieho spôsobu / prístupu k EN.
    - Pri miernej a stredne ťažkej AP sa začína s EN ponúkanou perorálne, v podobe beztukovej (pankreatickej) diéty. Prvé sústa môže pacient dostať, akonáhle začnú ustupovať bolesti a zmierňujú sa znaky zápalu (klesajú hladiny SAMS, lipázy a CRP); nie je potrebné čakať na úplné vymiznutie bolesti a normalizáciu laboratórnych parametrov! Ak sa ťažkosti po jedle zvýrazia, alebo ak sa zvýšia hladiny pankreatických enzýmov alebo CRP, príjem potravy sa pozastaví a po jednom dni sa začína odznova.
      - K plnému perorálnemu príjmu je obvykle možné vrátiť sa do 2 dní, ak sa to nepodarí do 5 dní, postúpi sa o jeden stupeň (od prirodzenej k umelejšej forme príjmu živín) - prejde sa na sondovú EN.

- Pri závažnej (severe) forme AP sa začína EN podľa celkového stavu pacienta
  - ak je to možné, aj tu možno srkať EN perorálne podľa pravidiel ako pri miernejších formách, prekážkou však môže byť intubácia dýchacích ciest a podobne, preto sa častejšie pristupuje hneď k sondovej EN. V minulosti sa hneď pri diagnóze závažnej formy AP zavádzali sondy čo najdistálnejšie za duodenum, pretože sa predpokladalo, že podanie výživy za Treitzove ligamentum (jejunálna EN cestou nazojejunálnych sond) nevedie k stimulácii pankreatickej sekrécie. Niektorí autori dokonca poukazovali na možnosť tlmenia tejto sekrécie prostredníctvom stimulácie hormónu bombesínu. V súčasnosti sa najprv zavedie gastrickú sondu s tým, že distálnejšie umiestnenie sa volí iba v prípade poruchy motility / evakuácie žalúdka.
- Sondová EN sa podáva iba v prípade, že perorálny príjem nie je možné dosiahnuť ani po 2-5 dňoch kvôli
  - silnej bolesti, zjavne zhoršenej perorálnym príjmom potravy (na prechod na sondovú výživu nestačí samotná prítomnosť akejkoľvek bolesti),
  - zvracaniu po jedle,
  - ileu, ktoré nedovoľia vrátiť sa k perorálnemu príjmu do 5 dní.
  - Podanie nazojejunálnou sondou nie je lepšie, ako podanie EN sondou proximálnejšie – t.j. do duodena, dokonca do žalúdka;
- Kedy začať s EN? Včasná výživa, začatá v prvých 24 hodinách, nie je dokázateľne lepšia, ako EN začatá po > 48 hodinách, a to ani pri závažnej forme AP (o tejto otázke však ešte prebieha diskusia a randomizovaná kontrolovaná štúdia). Snaha však je - ak to pacientov stav dovoľí - podať akokoľvek malé (ešte tolerované) množstvo EN do tráviaceho traktu tak skoro ako sa len dá, pretože
  - aj tak malé dávky EN, ktoré z energetického hľadiska nemajú pre telo význam (napr. 50 ml denne), vyživujú črevo zvnútra (luminálna výživa, gut feeding) a zabraňujú translokácii baktérií a ich produktov z čreva do obehu a znižujú výskyt infekčných komplikácií.
- Neindikovanie včasnej ERCP pri biliárnej etiológii AP okrem prípadov
  - s ascendentnou cholangitídou, alebo
  - trvalo zaklíneným konkrementom v distálnom choledochu;
- Konzervatívny prístup k tekutinovým kolekciám (Tabuľka Atlantská klasifikácia). Základom správneho prístupu k zvažovaniu menežmentu kolekcií je ich správne zaklasifikovanie / názvoslovie – ako bolo uvedené vyššie. Klasická marsupializácia pseudocysty chirurgicky sa dnes už takmer nerobí. Pri tekutinových kolekciách, hlavne vo včasných fázach AP, sa odporúča prístup 3D: Delay (odlož), Drain (najprv drénuj), Debride (až ak sa inak nedá, operuj):
  - uprednostnenie nakoľko sa len dá vyčkávacieho stanoviska (watchfull waiting) bez intervencie a ak je intervencia nutná,
  - prikloniť sa k miniinvazívnej drenáži kolekcií tekutín, hlavne WON:
    - katétami, zavedenými perkutánne pod rádiologickou kontrolou,
    - pomocou EUS do žalúdka (prostredníctvom tzv. stentu),
    - laparoskopicky (VARDS), nie chirurgickou drenážou.

- Cholecystektómia: V prípade biliárnej AP a cholelitiázy indikovať cholecystektómiu\* a vykonať ju pred prepustením pacienta z nemocnice s výnimkou závažnej nekrotizujúcej AP. Prepustenie pacienta so zjavne biliárnou AP bez cholecystektómie je ďalšou z veľmi častých jednoznačných chýb v menežmente AP...

Odporúčania označené \* sa v bežnej praxi nedodržiavajú: často sa vidia profylaktické podanie antibiotík, nepodanie EN a podanie PN, včasná ERCP a odložená cholecystektómia. Často sa zbytočne indikuje aj zavedenie nazogastrickej sondy. Samozrejmyými podmienkami správneho menežmentu sú liečba bolesti, dokázanej infekcie, minerálového rozvratu a orgánových komplikácií včetně šoku – presahujú však rámec tejto kapitoly.

## 16. Chronická pankreatitída (L. Skladaný)

### 16.1. Definícia

Chronická pankreatitída (CP) je syndróm, charakterizovaný chronickým progresívnym zápalom pankreasu s jeho:

- fibrotizáciou,
- jazvením a
- nezvratnou stratou tkaniva, pozostávajúceho z buniek
  - exokrinných (acinárnych) a
  - endokrinných (Langerhansových<sup>3</sup> ostrovčekov).

Prejavuje sa predovšetkým ako bolesť brucha a exokrinná a endokrinná nedostatočnosť. Stanoviť diagnózu v prípade pokročilej CP nebýva ťažké. Problém je rozpoznať ju i) vo včasných štádiách, ii) v prípade, že je na CP superponovaná akútna pankreatitída a iii) ak sú v diskrepancii nálezy na zobrazovacích metodikách s funkčnými testami. Veľkosť predominantne postihnutých vývodov pankreasu (hlavný pankreatický vývod – Wirsungov, vývody prvého rádu [doňho vyúsťujúce], vývody druhého rádu [vyúsťujúce do vývodov 1. Rádu] atď) má veľký význam v súvislosti s liečbou.

Definícia CP sa zmenila z opísnej v r. 1995 na mechanistickú v r. 2016, ktorá je uvedená vyššie. V súčasnosti sa pracuje na verzii konceptuálnej, ktorá zahŕňa interakciu genetických a enviromentálnych faktorov na rekurentnom poškodení tkaniva pankreasu s lokálnou zápalovou odpoveďou, regeneráciou a nezvratnými fibrotickými zmenami. Cieľom tejto definície je sprostredkovať včasnú diagnostiku a identifikáciu jedincov s vyšším rizikom progresie CP (a to predovšetkým za pomoci biomarkerov, ktorých hľadanie je predmetom súčasného výskumu):

- Zvýšené riziko (At risk).* Prítomné sú rizikové faktory CP, pacient je však asymptomatický, dochádza k postupnému poškodzovaniu žľazy. Táto fáza trvá roky.
- AP-SAPE-RAP.* Rekurentné akútne zápaly pankreasu s neúplným vyhojením, spolu s pokračujúcim pôsobením rizikových faktorov, zacyklujú patogenetickú kaskádu a dochádza k fibrotizácii tkaniva žľazy. Bolesť brucha už majú také charakter a intenzitu, že by mohli viesť k správnej diagnóze, stáva sa to však zriedkavo. Je to spôsobené predovšetkým tým, že zmeny pankreasu na zobrazovacích metodikách (ultrasonografii – USG, počítačovej tomografii – CT, magnetickej rezonancii – MR, magnetickej rezonančnej cholangiopankreatikografii - MRCP) sú ešte subtílné, a nie zjavné / presvedčivé.
- Včasná CP.* Zápal a fibrotizácia v pankrease sú prítomné vo vyššej miere ako v prípade AP-SAPE-RAP, na zobrazovacích metodikách sa prehliadajú zriedkavejšie a, čo je najdôležitejšie pre prognózu pacientov, sú reverzibilné. Keďže však obvykle pôsobenie etiopatogenetických faktorov pokračuje (pitie alkoholu, fajčenie), CP progreduje. Ani v tejto fáze sa ešte diagnóza CP nemusí stanoviť a pacienti sú vedení ako chronický dyspeptický syndróm. Pracuje sa na zistení biomarkerov včasnej CP, ktoré by pomohli vo včasnej diagnostike a liečbe.

---

<sup>3</sup> Paul Langerhans (1847 – 1888). Nemecký patológ, fyziológ a biológ, ktorému je pripisovaný objav ostrovčekov pankreasu s bunkami, ktoré produkujú inzulín. Pozor, Langerhansove bunky sú bunky, ktoré objavil v koži.

- D. *Definitívna CP*. Zmeny na pankrease sú už zjavné, stanovenie klinickej diagnózy je v tejto fáze už bežné. Prítomná je imunitná dysregulácia, zjavujú sa prejavy exokrinnej a endokrinnej dysfunkcie, v pankrease dochádza k metaplázii buniek s následne zvýšeným rizikom vzniku jeho rakoviny, bolesť sa stáva hlavným klinickým prejavom CP. Toto štádium trvá mesiace až roky. Liečba už obvykle nevedie k remisii – ústupu exo-, alebo endo-sekrečnej nedostatočnosti, trvalému a úplnému vymiznutiu bolestí a pod – preto je také dôležité nájsť spôsob včasnejšej diagnostiky CP.
- E. *Posledné štádium CP (end-stage CP)*. Pankreas je nezvratne zničený. Všetky špecifické komplikácie, ktoré sa u pacienta vyvinuli, sú fixované a majú svoje vlastné komplikácie (malnutrícia, osteoporóza, diabetická mikroangiopatia, makroangiopatia, neuropatia atď). Kvalita života je znížená, dĺžka života obmedzená. Je veľmi vysoké riziko vzniku rakoviny pankreasu. Liečba je v plnej miere paliatívna (paliu – plášť, ktorým sa prikrývali rímski bojovníci, ktorým nebolo pomoci).

## 16.2. História

Najstaršia zachovaná zmienka o fyziológii exokrinnej pankreatickej sekrécie pochádza od Regniera dr Graafa zo 17. storočia. Ešte ako študent v Leidene vyvinul spôsob zberu pankreatickej šťavy za pomoci zavedenia kostrnky z kačacieho pera do pankreatického vývodu psov; považuje sa za zakladateľa experimentálnej fyziológie a jeho kresby, ktorými spodobňoval svoje pokusy sú uznávané ako výtvarné umenie. Pred svojou neobjasnenou smrťou vo veku 32 rokov odporučil Kráľovskej akadémii vied v Londýne, aby venovala pozornosť novému objavu Antona von Loewenhoeka, ktorým, ako sa následne ukázalo, bol mikroskop. Sekréciou pankreatickej šťavy sa zaoberal Purkyně v prvej polovici 19. storočia, viaceré dôkazy potvrdzujúce dovtedajšie predpoklady poskytol Berthold v roku 1840.

Je až neuveriteľné, že historicky prvý systemtický a detailný opis patogenézy, klinického obrazu a liečby chronickej pankreatitídy bol podaný až v roku 1946; poskytol ho Comfort a súčasne v ňom upozornil na zjavnú spojitosť choroby s nadmernou konzumáciou alkoholu. Že pankreatická šťava efektívne trávi bielkoviny, tuky a cukry, preukázal Claude Bernard v roku 1856 tým, že podával psom kontrolovaným a kvantifikovaným spôsobom baraninu; koreloval nálezy vo výlučkoch (v stolici) s nálezom steatorey u pacientov a ako prvý ju spojil s pankreatickou insuficienciou. DiMagno, ktorý okrem iného upozornil na výnimočnosť práce Claude Benarda, svojím výskumom v roku 1973 preukázal, že sa na vznik steatorey musí znížiť produkcia lipázy o 90%. Už koncom 19. storočia sa Fles, Langdon Down a von Noorden, pokúšali podávať pankreatické extrakty s cieľom ovplyvniť steatoreu, čím predznačili éru pankreatickej substitučnej liečby.

Napriek tomu, že je alkohol ľuďmi používaný tisícročia, spojenie medzi jeho nadužívaním a chronickou pankreatitídou bolo opísané až v roku 1788 Cawleym na kazuistike s patologicko-anatomickým nálezom kalcifikátov v pankrease.

Hereditárna pankreatitída bola prvýkrát popísaná Comfortom a Steinbergom v roku 1952, prvú genetickú odchýlku za hereditárnou pankreatitídou identifikoval Withcomb (jednalo sa o gén pre kationický trypsinogén). Výskumu hereditárnej pankreatitídy sa vďačí za doteraz najsilnejšie dôkazy, podporujúce patogenetickú hypotézu o sekvencii nekróza – fibróza – kancerogéniza.

Míľníkom vo výskume CP bola prvá všeobecne prijatá klasifikácia, ktorá nesie meno mesta, v ktorom bola Henrim Sarlesom zorganizovaná konferencia s týmto zámerom – Marseilleská (1963). V roku 2010 ju nahradila klasifikácia TIGAR-O.

### 16.3. Výskyt

Údaje o výskyte CP sú nedostatočné, pretože viazne diagnostika včasných štádií. V ojedinelých štúdiách, založených na autopsiách (pítevných protokoloch), bola prevalencia 0,04% - 5%, pričom u alkoholikov sa CP našla 50-krát častejšie, ako u abstinentov. Klinických štúdií je tiež nedostatok. Incidencia sa v nich udáva v rozmedzí 4 – 8 prípadov na 100 000 obyvateľov a rok (menej u žien), prevalencia na 13 – 26. Výskyt CP zjavne narastá. Úmrtnosť pacientov s CP je 3,6-násobná v porovnaní so zdravou populáciou, 20 rokov sa dožije menej, ako polovica pacientov.

### 16.4. Etiopatogenéza

Považuje sa za akceptované, že etiologické činitele, ktoré pôsobia často v kombinácii, spúšťajú nasledovnú kaskádu dejov, začínajúcich zápalovou reakciou:

- Etiologický činiteľ poškodí bunky/tkanivo pankreasu a podnieti zápalovú reakciu,
- zápal parenchýmu pankreasu vedie k fibróze,
- fibróza s jazvením tkaniva vedie k
- strate buniek - exokrinných, endokrinných a duktálnych (buniek pankreatických vývodov).

Podporuje to klasický patologickoanatomický obraz CP so *zápalovou infiltráciou* makrofágmi, neutrofilmi a lymfocytmi, s *atrofiou* acinárnych buniek, *proteínovými zátkami* vo vývodoch pankreasu, s *aktiváciou hviezdicových buniek* (stellate cells, produkujúcich kolagén) a s následnou parenchýmovou *fibrózou*. Fibróza je charakteristická masívnou infiltráciou fibroblastmi a denznou extracelulárnou matrix, tvorenou kolagénom typov I a II, typickým pre hojenie rán – jedná sa teda o fibrózu ako prirodzený následok hojenia zápalu (adaptačný mechanizmus). Zvláštnu pozornosť si zasluhuje patogenéza CP spojená s vyššou hladinou imunoglobulínu 4 (IgG4) v sére.

Zápal a fibróza sú následkami chronického dráždenia noxami (napr. alkoholom). Tieto etiologické činitele zo skupiny TIGAR-O (tab. 2) vedú k uvoľneniu metabolitov z poškodených rezidentných buniek pankreasu, ktoré pritiahnu zápalové bunky a tie následne produkujú cytokíny, rastové faktory a iné mediátory zápalu a poškodenia (imunopatogenéza - pozri odsek Akútna pankreatitída). Permanentný zápal navyše udržiava oxidačný stres, ktorý sa postupne pripája k ničeniu tkaniva pankreasu.

V minulosti sa AP a CP považovali za oddelené klinické jednotky (odlišné choroby), v súčasnosti sa na ne nahliada skôr ako na spektrum: opakované AP s neúplným ústupom zápalu môžu viesť k obrazu CP – tento koncept sa nazýva SAPE (Sentinel Acute Pancreatitis Event hypothesis):

- Etiopatogenetické faktory, menované v klasifikácii TIGAR-O, sa na vzniku CP často podieľajú spoločne (napr. alkohol a fajčenie zo skupiny T môžu pôsobiť v geneticky predurčenom teréne [skupina G] a pod.) (Tab. TIGAR-O).
- SAPE zodpovedá patogenetickej teórii opakovaných úderov (a two-hit hypothesis model) (SAPE = sentinel acute pancreatitis event):
  - konštelácia rizikových faktorov vedie k prvej epizóde AP (1.úder), ktorá môže byť pacientom

- rozpoznaná, ale aj
- nerozpoznaná (klinicky nemá, pacient nevyhľadá pomoc).

Tabuľka 16.1. 2 TIGAR-O klasifikácia			
<b>Toxická</b>	Alkohol	<b>Autoimunitná</b>	Autoimunitná pankreatitída
<b>Metabolická</b>	Fajčenie		IgG4 systémové ochorenie
	Hyperkalcémia		
	Hyperlipidémia		
<b>Idiopatická</b>	S včasným vznikom	<b>Rekurentná</b>	Post-nekrotická
	S oneskoreným vznikom		Chronický alkohol
	Tropická		Diabetes mellitus
			Rádioterapia
<b>Genetická</b>	<b>Autozómovo dominantne</b>	<b>Obštrukčná</b>	Benígna
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PRSS-1</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Choledocholitiáza, stenózy, pankreas divisum</li> </ul>
	<b>Autozómovo recesívne</b>		Malígna
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CFTR</li> <li>• SPINK-1</li> <li>• Iné</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Karcinóm duodena</li> <li>• Karcinóm pankreasu</li> </ul>

V oboch prípadoch však aktivuje imunitnú odpoveď spôsobom, uvedeným vyššie a detailne v odseku o AP.

- Zápalová odpoveď sa môže vyvinúť dvojako:
  - Vedie ku kompletnému vyliečeniu poškodenia tkaniva pankreasu a k ústupu zápalu, alebo
  - zápal pretrváva. Dochádza k tomu obvykle preto, lebo neprestal pôsobiť etiologický činiteľ (alkohol), ale sa opakuje druhý a ďalšie údery - obvykle z rovnakej skupiny TIGAR-O, ako prvý. Táto sekvencia dejov sa nazýva SAPE. Každý piaty pacient s AP má rekurenciu (RAP) a u každého tretieho pacienta s RAP sa vyvinie CP.
- Vyššie-uvedené anatomicke zmeny majú funkčné koreláty:
  - mení sa koncentrácia a sekrécia pankreatických enzýmov
    - je zvýšená bazálna sekrécia proteáz, amylázy a lipázy a znížená sekrécia inhibítora trypsínu, čo spôsobuje zvýšenú pohotovosť k intrapankreatickej aktivácii enzýmov a k spusteniu autodigestie a zápalovej odpovede;

- zvyšuje sa aj citlivosť / odpovedavosť na stimuláciu cholecystokinínom s rovnakými dôsledkami;
- transport enzýmov vo vnútri bunky je spomalený;
- dochádza ku nebezpečnej kolokalizácii zymogénnych granúl s tráviacimi enzýmami a lyzozómov;
- pri alkoholovej etiológii sa niektorými udáva deficit litostatínu – proteínu, ktorý zabraňuje precipitácii bielkovín v pankreatických vývodoch >1. rádu. Následkom je tvorba pankreatolitov, ktoré zvyšujú intrapankreatický tlak a zacyklujú vyššie-spomenuté kaskády;
- viskozitu pankreatickej šťavy môže ďalej zvyšovať vyššia koncentrácia hexóзамínu, ktorá sa zistila v niektorých štúdiách.

Výsledkom je pankreatická šťava s vyšším obsahom bielkovín, nižším obsahom bikarbonátov, nižším celkovým objemom a vyššou viskozitou.

## 16.5. Klinický obraz, priebeh a diagnostika CP

Klinický obraz je charakteristický bolesťou, hnačkou (niekedy so steatoreou, kreatoreou a aj vyšším obsahom škrobov v stolici), stratou hmotnosti, prejavmi diabetes mellitus 1. typu, zriedkavejšie ikterom. Diagnostika exokrinnej pankreatickej nedostatočnosti na potvrdenie CP bohužiaľ nedosiahla štandardizovanú podobu, ktorá by bola aplikovateľná, štandardizovaná a bežne aplikovaná v bežnej klinickej praxi. Endokrinná nedostatočnosť sa prejavuje ako DM, obvykle závislý od liečby inzulínom – v tomto prípade sa označuje ako DM 3. typu. Na potvrdenie diagnózy CP sa používajú zobrazovacie metodiky – natívna snímka brucha, USG, CT, EUS, MR, MRCP, ERCP, zriedkavo iné.

### 16.5.1. Fyzikálne vyšetrenie

#### 16.5.1.1. Anamnéza

Keď sa vychádza z tabuľky TIGAR-O, môže byť systematicky vedená rodinná, toxická, aj osobná anamnéza.

*Príznaky terajšieho ochorenia* (subjektívne opísané ťažkosti) sú pri pozornom vypočutí obvykle dostatočne typické na to, aby mohli vzbudiť podozrenie na CP, napriek tomu ubehne od ich prednesenia lekárovi po diagnózu 30 - 60 mesiacov. Príznak, ktorý privedie pacienta k lekárovi, sa nazýva vedúci; najčastejším vedúcim príznakom je bolesť - prítomná u 90% prípadov CP. Z väčšiny príznakov sa po odobratí heteroanamnézy a objektívnom vyšetrení stanú znaky, preto sa tu budú popisovať spolu.

**Bolesť** je obvykle intenzívna, prolongovaná, tlaková, lokalizovaná v

- epigastriu v 70%,
- ľavom mezogastriu v 50%,
- chrbte v 40%,
- v pravom podrebrí v 30%,
- v okolí pupka s pásovým obkružením trupu (ako opaskom), alebo bez neho, v 25%.

Príčiny bolesti sú zápal pankreasu, zvýšený intrapankreatický tlak, zápal pankreatických nervov, bolesť však môže mať aj extrapankreatické príčiny – napr. stenózu duodena, alebo dokonca určité zmeny v centrách mozgu. Podľa výskumu s elektrickou stimuláciou pankreasu sa zdá, že miesto a

iradiácia bolesti súvisia s miestom najintenzívnejšie prebiehajúcich patologických procesov v pankrease – ak sú napr. prevažne v chvoste, bolesť je v ľavom mezogastriu a epigastriu, kým stimulácia hlavy pankreasu vedie k bolesti vpravo od umbiliku. Bolesť je intenzívna (severe pain) u polovice pacientov, ostatní ju opisujú ako stredne intenzívnu, alebo miernu. Väčšinou sa zjavuje alebo zintenzívňuje tak tesne po jedle (postprandiálne), ako pri žiadnej inej príčine, čo je diferenciálno-diagnostický tip. Ak vzniká neskôr, ale do 30 minút, je potrebné odlíšiť CP od angina abdominalis (dyspragia intestinalis), ktorú spôsobujú stenózy v mezenterickom tepnovom riečisku. Sú však aj pacienti, ktorých bolesť nemá s jedlom žiadnu spojitosť a má tendenciu byť trvalá. Návaznosť na pitie alkoholu je ešte menej jasná; ak je prítomná, časovo sa umiestňuje do „popoludnia po predchádzajúcej noci“ (afternoon after night before). U pacientov so silne prandiálne naviazanou bolesťou dochádza kvôli vyhýbaniu sa jedlu k včasnému hmotnostnému úbytku, ktorý nemusí byť spôsobený exokrinnou nedostatočnosťou a malabsorpciou. Bolesť absentuje u menej ako 10% pacientov s CP, nezriedka však časom vymizne - po viac, ako 10 rokoch trvania bolestivej formy CP; vtedy obvykle v klinickom obraze prevládnu prejavy pankreatickej nedostatočnosti. Úľavu od bolesti okrem liekov prináša poloha vsede a predklone, alebo s kolenami pritiahnutými k hrudníku vleže na boku, alebo genupektorálna poloha. Niektorým pacientom pomáha od bolesti prikladanie teplých predmetov na oblasť najväčšej bolesti, čo môže časom viesť k zmenám na koži, ktoré sa nazývajú *erythema ab igne*.

**Hnačka** (diarea)<sup>4</sup> je prejavom malabsorpcie z exokrinnej pankreatickej nedostatočnosti, preto je obvykle spojená so steatoreou a azotoreou až keratoreou – zmenami stolice viditeľnými, cititeľnými a vyštriteľnými. Keďže exokrinný pankreas má desaťnásobnú rezervu, k malabsorpcii dochádza v pozdnej fáze CP - po 10 až 20 rokoch, keď sekrécia enzýmov poklesne pod 10% (Graf). V porovnaní s inými príčinami malabsorpcie rovnakého stupňa je hmotnosť stolice pri CP menšia následkom menšieho obsahu vody – nejedná sa teda o typickú vodnatú hnačku charakteristickú pre ostatné malabsorpčné syndrómy, ale o síce objemnejšiu, ale podľa Bristolskej škály formovanejšiu stolicu. Okrem vyššej frekvencie črevnej pasáže je stolica pri CP aj zmenená: vyznačuje sa odióznym zápachom, pláva na povrchu vody v toalete, sú v nej nestrávené zvyšky potravy, kvapky tuku, alebo môže byť spenená; ak lekár vykoná aspexiu, premení príznak na znak. Stolica môže byť navyše acholická a ílovitá v prípade, že CP spôsobí obštrukciu aj v distálnom choledochu, ktorý prechádza pankreasom; vtedy býva prítomný aj tmavší moč a pruritus kože.

**Chudnutie a malabsorpcia (exokrinná, exosekrečná nedostatočnosť).** Keď sa hnačka spojí so stratou hmotnosti, naplní sa definícia malabsorpčného syndrómu; preto by sa na CP malo myslieť v jeho diferenciálnej diagnostike. Signifikantný necielený hmotnostný úbytok, ako sa má chudnutie hodné diagnostiky označiť, môže byť spôsobený i) strachom z bolesti po jedle, ii) exokrinnou pankreatickou insuficienciou (nedostatočnosťou) s malabsorpciou, alebo iii) novovzniknutým ešte nekontrolovaným diabetom mellitom (endokrinnou nedostatočnosťou). Schudnutie môže byť výrazné a tým sa odlišuje od iných chorôb s podobnou bolesťou brucha ako pri CP. Chudnutie je tiež najprv príznakom, ktorý sa opakovaným vážením pacienta v ambulancii stáva znakom.

Na rozvoj malabsorpcie treba obvykle viac, ako 10 rokov trvania CP; ako prvá klesá sekrécia lipázy, proteolytických enzýmov neskôr – preto je najprv pozorovateľná steatorea, až potom azotorea a

---

<sup>4</sup> Častejšie u nás v klinickej praxi používané označenie hnačky ako diaroe je tu zamenené z mnemotechnických dôvodov

kreatorea. Okrem enzýmov klesá aj sekrécia bikarbonátu, čo má za následok prehĺbenie malabsorpcie kvôli inaktivácii enzýmov pri pH<4 v duodene a vyzrážaniu žlče. Zaujímavé je, že v tukoch rozpustné vitamíny sa vstrebávajú pomerne dobre – silne vyjadrená hypovitaminóza sa obvykle týka iba vitamínu D (aj to nie podľa všetkých klinicky významná).

**Endokrinná nedostatočnosť** - diabetes mellitus (DM) má pri CP prevalenciu 10%, no kumulatívne riziko je až 60%. Zjavuje sa v pozdnom štádiu CP, ktorá je obvykle už roky známa. Tvorí 5% - 10% všetkých prípadov DM, označuje sa ako pankreatogénny DM a je tiež klasifikovaný ako DM typu 3c<sup>5</sup> – z ktorého tvorí 80%. Jeho liečba je v porovnaní s DM typov 1 a 2 komplexnejšia vzhľadom na koexistenciu malabsorpcie a kvalitatívnej malabsorpcie (pre niektoré živiny). Na možnosť vzniku DM sa u pacientov so známou CP myslí často, na možnosť CP ako príčiny novodiagnostikovaného DM oveľa zriedkavejšie. Ketoacidóza a nefropatia sú zriedkavejšie, retinopatia a neuropatia rovnako časté, ako pri iných typoch DM.

#### 16.5.1.2. Objektívne vyšetrenie

Objektívne vyšetrenie v dobe, keď pacient netrpí bolesťou, nemusí o CP bez malnutrície vydať žiadne svedectvo. Počas záchvatu bolestí môže byť pacient schvátený, v niektorej z úľavových polôh, opísaných vyššie. V prípade stenózy choledochu býva prítomný ikterus; na koži brucha alebo chrbta môže byť vidieť erythema ab igne. Facies ethylica, iné stigmy alkoholizmu a chronického fajčenia, ako aj tabická chôdza z (napr. etylickej) neuropatie, môžu poukázať na príčinu CP.

*Malnutríciu* môže odhaliť už pohľad skúseným okom (tzv. eyeball test) – celková chudosť, absencia tukovej vrstvy, prepadnutá oblasť temporálnych svalov, úbytok pletencových svalov ramien a gluteálnej oblasti (sarkopénia), vyčnievajúce rebrá atď. Overí a kvantifikuje sa odvážením pacienta, odmeraním jeho výšky, vyjadrením týchto hodnôt v indexe telesnej hmoty - body mass index (BMI [kg/m<sup>2</sup>]). Súčasťou objektívneho vyšetrenia u pacientov s podozrením na malnutríciu by malo byť aj rozšírené antropometrické vyšetrenie: obvod v strede nedominantného ramena (Mid-Arm Circumference, MAC [cm]), hrúbka tukovej riasy v tom istom mieste (Triceps Skinfold Thickness, alebo Fat [TST, TSF], cm) a vypočítanie plochy svaly z týchto hodnôt.

Keď schudnutie dosiahne určitú mieru (vyjadruje sa v percentách úbytku z pôvodnej váhy za určité časové obdobie – pozri odsek klinická výživa), označuje sa ako „signifikantný hmotnostný úbytok“ a stáva sa dôležitým prognostickým markerom, pretože pacienti s CP so významným hmotnostným úbytkom majú prognózu horšiu, ako pacienti bez neho. Keďže pri CP je významný hmotnostný úbytok obvykle dlhodobý, stáva sa zo znaku samostatná diagnóza, zvaná malnutricia (pozri odsek Klinická výživa).

*Palpácia* nachádza citlivosť, alebo bolestivosť v epigastriu, alebo mezogastriu, niekedy sa podarí nahmatať pseudocystu pankreasu, alebo zväčšenú slezinu. Ak je hmatná pečeň a je tuhšej konzistencie, môže sa jednať o cirhózu rovnakej etiológie, ako CP. *Perkusia* môže odhaliť emfyzém a dať ho do vzťahu k položkám v TIGAR-O, alebo pankreatický fluidothorax – charakteristický vyššou koncentráciou amyláz. Perkusia brucha môže odhaliť pankreatický ascites, tiež charakteristický

---

<sup>5</sup> Diabetes mellitus typu 3 je skupinou Iných špecifických typov DM, podskupinu 3c tvoria Choroby exokrinnnej časti pankreasu (ADA, Diabetes Care 2011; 34 Suppl 1: S62-S69)

zvýšenou koncentráciou amyláz. *Auskultácia* hrudníka veľkým prínosom okrem potvrdenia vyššie uvedených nálezov nebýva, na rozdiel od AP ani auskultácie brucha.

*Steatorea* je prejavom exokrinnej pankreatickej nedostatočnosti. Okrem vyššej frekvencie črevnej pasáže a objemu je stolica pri CP aj zmenená: vyznačuje sa ošklivým zápachom, pláva na povrchu vody v toalete, sú v nej nestrávené zvyšky potravy a kvapky tuku, alebo môže byť spenená.

### 16.5.2. Diagnostika CP

Doposiaľ neexistuje zlatý štandard na diagnostiku CP. Podozrenie na CP sa obvykle vyslovuje po fyzikálnom vyšetrení – lekár s pracovnou diagnózou CP odchádza z prvého stretnutia s pacientom; diagnózu si potvrdzuje pomocnými metodikami, v súčasnosti predovšetkým zobrazovacími. K precíznej diagnostike patrí aj kvantifikácia malnutície, exokrinnej a endokrinnej pankreatickej nedostatočnosti, pri ktorých hrajú nezastupiteľnú úlohu laboratórne metodiky. Biopsia pankreasu sa robí len v prípade podozrenia na karcinóm pankreasu – chronický zápal pri CP môže od neho byť inými metodikami včetně napr. CT nerozoznateľný; vtedy je veľmi užitočná EUS. Pre diagnostiku rozhodujúce pomocné vyšetrovacie metodiky sa delia na funkčné a štrukturálne testy, funkčné sa delia na priame a nepriame.

#### 16.5.2.1. Laboratórne vyšetrenia

Ak pacient nie je vyšetrovaný pri akútnom ataku pankreatitídy, hladina SAMS a lipáz nemusí byť zvýšená. Aj v asymptomatickej fáze však môžu byť prítomné vyššie hodnoty bilirubínu a tzv. cholestatických pečenných enzýmov (gama-glutamyl transpeptidázy [GGT], alkalického fosfatázy [ALP]) ako následok stenózy choledochu, alebo ako prejav abúzu alkoholu - v tomto prípade navyše v spojitosti s vyššími hodnotami aspartát aminotransferázy (AST) a alanín aminotransferázy (ALT) (typicky je  $AST > ALT$ ). Znížené hodnoty kalcia môžu byť následkom hypoalbuminémie, hypomagnezémie, alebo malabsorpcie, zvýšené prejavom primárnej hyperparatyreózy. Vyšší stredný objem erytrocytov (MCV) môže byť prejavom nutričných následkov chronického alkoholizmu, alebo aj nešpecifickým prejavom malabsorpcie pri CP.

Diagnostika CP pomocou vyšetrenia exokrinnej pankreatickej nedostatočnosti

- Nepriame funkčné testy
  - Trypsinogén v sére
  - Elastáza v stolici
  - Tuk v stolici
- Priame funkčné testy
  - Odber a analýza pankreatickej šťavy (bikarbonát, lipáza, iné) po stimulácii sekretínom, cholecystokinínom. Na odber sú potrebné
    - Endoskopia
    - Duodenálna sonda
    - Intraduktálny katéter
- Steatorea. Množstvo nestráveného tuku v stolici (steatorea) sa dá aj odmerať; ak sa to urobí za definovaných podmienok – striktná 3-dňová diéta so záťažou 100 g tuku denne a so zberom všetkej stolice, jedná sa o jedno z presných vyšetrení na diagnostiku exokrinnej pankreatickej insuficiencie s názvom koeficient absorpcie tuku; ak sa do stolice vylúči viac, ako 7g tuku za deň, špecifita vyšetrenia dosahuje až 100%. V praxi sa však používa veľmi zriedkavo kvôli nárokom na toleranciu vzhľadu a zápachu vzoriek. Je to na škodu, pretože

v diagnostickom armamentáriu na zistenie pankreatickej insuficiencie nie je nahradená príjemnejším a výpovednejším vyšetrením.

- Elastáza 1 v stolici (FE-1). Jedná sa o pre pankreas špecifickú proteázu, ktorá nie je degradovaná črevnými enzýmami. Je stabilná pri izbovej teplote počas 3 dní. Jej nízka koncentrácia (< 100 µg/g) v stolici svedčí s veľkou presnosťou pre exokrinnú nedostatočnosť. Menšiu presnosť má pri ľahších formách nedostatočnosti, kedy sú jej hodnoty < 200.
- Funkčné testy. Ďalšie testy na odhalenie exokrinnnej pankreatickej insuficiencie dosiahli vrchol obľuby na diagnostiku CP v poslednej tretine minulého storočia, v súčasnosti sa viac používa morfológická diagnostika a hľadajú sa biomarkery. Ako bolo spomenuté vyššie, funkčné testy sa delia na priame a nepriame:
  - Priame funkčné testy merajú parametre exkrécie pankreatických enzýmov a bikarbonátu v duodenálnej, alebo priamo v pankreatickej šťave po stimulácii pankreasu. Testy teda vyžadovali zavedenie nazoduodenálnej sondy do uvedenej oblasti. Jednalo sa o nasledovné testy:
    - Sekretínový test
    - Sekretínový-cholecystokinínový-pankreaozýmínový (ceruleínový) test
    - Lundhov test (stimulácia pankreatickej sekrécie sa robí jedlom).
  - Nepriame funkčné testy merajú pankreatické enzýmy, alebo ich rozpadové produkty v sére, moči, alebo stolici. Bežne sa používali
    - PABA test (ALTAB)
    - Chymotrypsín v stolici
  - Medzi modernejšie funkčné testy možno zaradiť aj dychový test, založený na požití pokrmu so 16 g tuku so značenými uhlíkmi (<sup>13</sup>C) v triglyceridoch.
  - Samozrejme, že v pokročilých štádiách odzrkadľuje stupeň deštrukcie tkaniva pankreasu aj testovanie jeho endokrinnnej funkcie – napr. oGTT.

#### 16.5.2.2. Štrukturálne testy (zobrazovacie metodiky)

- Natívna snímka brucha
- Ultrasonografia
- Počítačová tomografia
- Magnetická rezonancia a MRCP
- Endoskopická retrográdna cholangiopankreatikografia (ERCP)
- Endosonografia (EUS)

Od zhruba 80-tych rokov minulého storočia sa následkom prudkého rozvoja zobrazovacích techník a náročnosti laboratórnych do popredia diagnostiky CP dostávajú tie druhé. Aj pri CP je základným vyšetrením natívna snímka brucha, na ktorej je možné spozorovať kalcifikáty pankreasu. Ďalšie zobrazovacie metodiky sa dajú rozdeliť na neinvazívne a invazívne:

- Neinvazívne metodiky
  - USG – výhodou je všeobecná dostupnosť a neinvazívnosť, neprehliadne cystické lézie, kalcifikáty a väčšie zmeny pankreatického vývodu, na diagnostiku včasných štádií CP však má nízku senzitivitu.
  - CT – má vyššiu citlivosť, ako USG – a to vo všetkých smeroch; ani CT však nediodagnostikuje CT v dostatočne včasných štádiách.
  - MR (MR a MRCP) – má na diagnostiku CP podobnú výťažnosť, ako CT.

- Invazívne testy
  - EUS – jedná sa v súčasnosti o najspoľahlivejšiu metodiku na diagnostiku CP a na jej odlišovanie od karcinómu pankreasu. Veľkou pridanou hodnotou je možnosť odberu vzoriek tkaniva pod priamou kontrolou. Nie je však všeobecne dostupná, preto je zatiaľ rezervovaná pre prípady pretrvávajúcej diagnostickej neistoty.
  - ERCP sa na diagnostiku CP používa čoraz menej, pretože ho nahradili menej invazívne metodiky – hlavne MRCP; nedá sa totiž úplne vyhnúť riziku post-ERCP pankreatitídy. Stále je však metodikou voľby pri niektorých liečebných krokoch a pre odber cytologických vzoriek z dosiahnutých vývodov.

## 16.6. Klasifikácia CP

Systémov na klasifikáciu CP je viacero, najpoužívanejším je tzv. TIGAR-O systém, ktorý kategorizuje známe príčiny a rizikové faktory, ktoré prispievajú k vzniku CP. Názov TIGAR-O je akronymom anglických označení jednotlivých príčin a rizikových faktorov: T = Toxicko-metabolicky zapríčinená CP, I = Idiopatická (príčiny a faktory sú neznáme), G = Geneticky podmienená CP, A = Autoimunitne podmienená CP, R = Rekurentná a závažná CP a O = Obštrukčná CP. Napriek tomu, že táto (aj iné) klasifikácia poskytuje praktický rámec pre špecifickú a cieleňú liečbu CP, liečba ostáva výzvou a aj v súčasnosti sa jedná o veľmi náročné podujatie s obmedzenou účinnosťou.

## 16.7. Liečba CP

Bohužiaľ, o príčinnej liečbe CP nemôže byť s niekoľkými výnimkami (napr. autoimunitná CP) zatiaľ ani reči – predovšetkým kvôli tomu, že súčasné diagnostické metodiky CP zachytávajú v pokročilom štádiu, kedy sú už morfológické zmeny irreverzibilné. Preto je také dôležité rozvíjať prístup k definícii a menežmentu CP novým, konceptuálnym spôsobom. Ak má byť liečba CP v budúcnosti účinná, bude podmienkou včasná diagnostika na základe poznania rizikových faktorov a biomarkerov včasného poškodenia, ako aj presnejšie poznanie patogenézy.

V súčasnosti sa liečba obmedzuje na kupírovanie následkov pokročilých zmien pankreasu, predovšetkým bolesti a poruchy trávenia (maldigescie) a ich následkov, hlavne malnutrície.

### 16.7.1. Liečba malnutrície

*Liečba malnutrície* je založená na sledovaní nutričných parameteov nad rámec hmotnosti, alebo indexu telesnej hmoty (BMI). Za indikáciu na nutričnú intervenciu sa považuje už zistenie rizika malnutrície; za riziko malnutrície sa považujú

zmena chuti do jedla, prandiálne závislá bolesť a iné symptómy, ktoré predznačujú znížený príjem potravy. Malnutricia je definovaná podľa signifikantného poklesu hmotnosti alebo BMI, antropometrických parametrov (hrúbky kožnej riasy nad tricepsom, obvodu nedominantného ramena a pod.), alebo niektorých laboratórnych ukazovateľov a ich kombinácií – bielkovín, albumínu, cholesterolu, prealbumínu, absolútneho počtu lymfocytov a pod. Pomocou nízkotukovej pankreatickej diéty sa kalkulované dávky energie a živín dosiahnu len u pacientov, s miernymi formami CP a malnutrície; dávky sú aspoň 30 kcal/kg za deň, s bielkovinami v dávke aspoň 1-1,2 g/kg za deň. Po istom čase sa má skutočne dosiahnutá dávka energie a živín prepočítať a rozdiel od vypočítanej potreby doplniť formou výživových doplnkov – v súčasnosti hlavne formou popíjania, či sýkania nutričných roztokov (sipping, Oral Nutritional Supplements, ONS). Tieto prípravky sa dajú predpisovať na recepty, vyrábajú sa v mnohých chuťových variáciách, sú nutrične kompletne –

obsahujú všetky potrebné živiny vrátane vitamínov a stopových prvkov a ich efekt je dokázaný v metodologicky akurátnych štúdiách. Zaujímavým priaznivým vedľajším účinkom ONS je zvýšenie príjmu bežnej stravy.

### 16.7.2. Liečba bolesti pri CP

Bolesť je jedným z hlavných príznakov CP – vyskytuje sa u 85-90% pacientov - a môže sa stať chronickou, s veľkým dopadom na kvalitu života. Ak je prandiálne závislá, môže viesť k malnutriícii kvôli vyhýbaniu sa jedlám. Po vyšetrení pacienta s bolesťou pri CP sa treba pozastaviť pri otázke, či je spôsobená prevažne lokálnymi následkami CP, alebo má významnú centrálnu zložku. Liečba sa totiž podľa toho individualizuje. Na výber sú nasledovné liečebné prístupy:

- Životospráva a nutričná liečba
- farmakologická liečba
  - substitúcia pankreatických enzýmov
  - analgetiká
- endoskopická liečba
  - dilatácia stenóz pankretických vývodov
  - extrakcia / litotrypsia<sup>6</sup> konkrementov
  - zavedenie do pankreatického vývodu plastických drénov, alebo kovových samoexpandibilných stentov
- rádiologická intervencia
  - blokáda nervových pletení
  - Neurolýza alkoholom
- chirurgická liečba

V súčasnosti vo výskume bolesti pri CP prevláda tzv. neurogénny koncept, ktorý postuluje, že sa nejedná o typicky viscerálnu bolesť, spôsobenú zápalom tkaniva a zvýšeným tlakom v ňom, ale o bolesť neuropatickú, so štrukturálnymi zmenami pankreatických nervov a so zmenami neuroplasticity CNS s jeho irreverzibilnou senzitivizáciou (Obr Poškodenie nervov pri CP). Podľa predpokladaného mechanizmu vzniku bolesti u jednotlivého pacienta sa dá do istej miery voľiť aj personalizovaný prístup k liečbe bolesti.

Teoreticky je základom liečby bolesti odstránenie rizikových faktorov a faktorov, ktoré bolesť indukujú; keďže v praxi sa tento teoretický základ podarí naplniť len výnimočne, zostáva jadrom symptomatická liečba.

Odstránenie rizikových faktorov a induktorov bolesti:

- Abstinencia od alkoholu a
- ukončenie fajčenia cigariet sa dosiahnu veľmi zriedkavo, a to aj pri použití metód *lege artis*.
- Kortikosteroidy a imunosupresíva môžu mať význam pri autoimunitne mediovanej formách CP,
- hypolipidemiká v prípade, že sa na patogenéze podieľa metabolický faktor.

---

<sup>6</sup> dá sa robiť aj extrakorporálnym prístupom

- Stenózy pankreatických vývodov a pankreatikolitiáza sa odstraňujú endoskopickými metodikami, extrakorporálnou litotrypsiou, v krajnom prípade chirurgicky. Čím širší je pankreatický vývod, tým väčšiu nádej na dlhodobé odstránenie bolesti má chirurgický výkon (95% v porovnaní s 35% pri endoskopickom riešení).

Farmakologická liečba bolesti sa zameriava na všetky známe patogenetické mechanizmy a zahŕňa okrem rôznych typov štandardných analgetík (paracetamol, tramadol, opioidy) aj antidepresíva, anxiolytiká a experimentálne lieky typu clonoinu a nemsntinu. Niekedy má analgetický účinok aj suplementácia pankreatickými enzýmami (pozri nižšie) s inhibítormi protónovej pumpy, výnimočne sa siahá po oktreotide.

Z invazívnych prístupov k liečbe bolesti sa využívajú

- ERCP s litotrypsiou, alebo uvoľnením stenózy pankreatického vývodu a s drenážou,
- Rádiologicky, alebo EUS asistovaná injekcia roztoku alkoholu do nervového plexu (celiatického) s cieľom jeho blokády,
- Neuromodulačné metodiky (TENS, SNS, TMS),
- Chirurgická intervencia. Typ operácie sa volí podľa miesta najväčšej dilatácie pankreatických vývodov a ako bolo spomenuté, efekt závisí od miery tejto dilatácie. Používajú sa nasledovné operácie:
  - Longitudinálna pankreatikojejunostómia
  - Freyova resekcia pankreasu
  - Begerova resekcia
  - Whippleova resekcia
  - totálna pankreatektómia. Má sa k nej pristúpiť len v nasledovných prípadoch
    - pri hereditárnych syndrómoch s rizikom rakoviny
    - pri zlyhaní niektorej z vyššie-uvedených operácií
    - pri chorobe malých vývodov.
    - V niektorých centrách sa táto operácia spája s transplantáciou ostrovčekov pankreasu v jednej dobe (z resekátu sa izolujú bunky pankreatických ostrovčekov a instilujú sa do portálnej žily).

### 16.7.3. Liečba exokrečnej pankreatickej nedostatočnosti

V prípadoch diagnostikovanej exokrečnej endostatočnosti je indikovaná náhradná liečba pankreatickými enzýmami. Vývoj ich galenickej podoby bol svojho času veľkým výdobytkom a to tak po stránke obalu, ako aj obsahu kapsle. Obal mal byť odolný voči nízkemu pH v žalúdku, ale rýchlo sa rozkladať v duodene, kde sa uvoľnili mikročastice veľkosti s priemerom okolo 1 mm, obsahujúce pankreatické enzýmy. Ich dávka sa vyjadruje podľa obsahu medzinárodných jednotiek lipázy. Pokrokom bolo aj zistenie (v roku 1977), že v prípade absencie odpovede na liečbu enzýmami mnohokrát pomôže tlmenie produkcie žalúdočnej kyseliny pomocou v súčasnosti inhibítorov protónovej pumpy.

Dávkovanie pankreatických enzýmov sa riadi obsahom lipázy a odpoveďou na liečbu v zmysle ústupu hnačky, steatorey, nafukovania a bolesti, v dlhodobom horizonte chudnutia.

- Súčasne s hlavným jedlom sa odporúča podať prípravok obsahujúci pankreatické enzýmy v dávke 40 000 jednotiek lipázy, ak nedôjde k odpovedi, zvyšuje sa dávka na 80 000,

- S menšími jedlami sa podáva 20 000 – 40 000 jednotiek lipázy.

Samozrejmosťou súčasťou liečby exokrečnej nedostatočnosti je zisťovanie a dopĺňanie ňou podmienených deficitov a následkov, napr. v tuku rozpustných vitamínov, osteoporózy a i.

#### 16.7.4. Liečba endokrečnej pankreatickej nedostatočnosti

Liečba podtypu DM, ktorý je spôsobený CP, sa riadi bežnými pravidlami.

### 16.8. Ďalšie komplikácie CP

Pre úplnosť je potrebné doplniť výpočet komplikácií CP okrem spomínaných bolesti, exokrečnej a endokrečnej nedostatočnosti, o

- Dysmotilitu
- Lokálne následky zápalu a fibrotizácie pankreasu
  - Obštrukciu žľových ciest
  - Obštrukciu duodena
  - Fistuly
  - Tekutinové kolekcie
- Krvácanie
  - Následkom pseudocysty
  - Následkom pseudoaneuryzmy
  - Následkom varixov žalúdka v dôsledku trombózy v. lienalis
- Malignita, predovšetkým karcinóm pankreasu (CaP). Kumulatívne riziko vzniku karcinómu pankreasu je pri CP zvýšené 3-15- násobne v porovnaní s referenčnou populáciou. Na vznik CaP by sa malo myslieť pri nasledovných prejavoch:
  - Zmena charakteru bolesti
  - Úbytok hmotnosti, ktorý sa nezastaví pri nasadení / zvýšení dávky pankreatických enzýmov
  - Vznik obštrukcie žľových ciest
  - Vznik poruchy vyprázdňovania žalúdka
  - Novovzniknutá depresia
  - Migrujúca tromboflebitída, alebo flebotrombóza

Liečba karcinómu pankreasu resekciou je možná zriedkavo, pretože sa choroba väčšinou zachytí v štádiu, kedy došlo buď k lokálnej progresii, alebo k vzdialeným metastázam. Lokálna progresia, ktorá znemožňuje radikálnu resekciu, je infiltrácia okolitých tkanív, hlavne ciev v blízkosti pankreasu. Najčastejšie miesto vzdialených metastáz je pečeň. Účinnosť chemoterapie v súčasnosti nedovoľuje pomýšľať na dlhodobé prežívanie väčšieho percenta pacientov, liečba lokálne pokročilých, alebo metastazujúcich karcinómov je preto paliatívna.

### 16.9. Záver

Paradoxom CP je, že invazívne prístupy je potrebné použiť pri diagnostike vo včasných štádiách a pri liečbe v pokročilých štádiách. Diagnostikovať chronickú pankreatitídu v jej včasných štádiách je na jednej strane ťažké, pretože jej prejavy sa prekrývajú s množstvom iných chorôb; na druhej sa však jedná o šancu predísť liečbou komplikáciám, ktoré sú príčinou ťažkostí a zvýšenej úmrtnosti pacientov. V pokročilých štádiách CP je nezriedka potrebné siahnuť k invazívnym liečebným

prístupom včetně chirurgických, ich efekt je však obmedzený a prognóza ostáva napriek nim poznamenaná zhoršenou kvalitou života, zvýšenou morbiditou a mortalitou.

## 17. Klinická výživa – Nutricionistika (L. Skladaný)

### 17.1. Úvod

Výživa – nutrícia (nutrition) hrá kľúčovú úlohu tak v živote, ako aj v medicíne. Na jednej strane je implikácia choroba → výživa: akútne ochorenia a chronické choroby môžu ovplyvniť chuť do jedla a metabolizmus do tej miery, že vznikne malnutrícia - v tomto prípade nazývaná s chorobou-spojená malnutrícia (DRM – disease-related malnutrition<sup>7</sup>, ktorá sa často stáva rozhodujúcou pri prognóze a zároveň samostatným cieľom liečby. Na druhej strane je súvislosť výživa → choroba; zdravá vyvážená výživa je hlavným determinantom budúceho zdravia a naopak.

Klinická výživa sa zakladá na osvojení si niekoľkých základných konceptov:

- Ako sa udržiava energetická rovnováha (príjem a výdaj energie),
- Aké je zloženie tela, ako sa meria a ako sa udržiava homeostáza v jednotlivých kompartmentoch
  - Bielkoviny,
  - Tuky,
  - Cukry,
  - Voda,
  - Minerály,
  - Vitamíny,
  - Stopové prvky
- Malnutrícia z nedostatku substrátov – živín (hladovanie, simple starvation)
  - Zahŕňa aj podtyp s chorobou-spojenej malnutrície, pri ktorom choroba neinterferuje s metabolizmom, ale s príjmom potravy, ako napr.
    - Poruchy pohybu, súvisiaceho so zdovažovaním a príjmom potravy,
    - Poruchy prehĺtania,
    - a iné.
- Malnutrícia z chorobou-navodených zmien metabolizmu (stresového metabolizmu)
  - Nádorová kachexia
  - Sepsa
  - iné

### 17.2. Energetická a proteínová bilancia

Celkový energetický výdaj (Total Energy Expenditure – TEE) sa u zdravých jedincov skladá z pokojového výdaja energie (Resting Energy Expenditure – REE: tvorí zhruba 60% z TEE) a z aktivitou indukovaného energetického výdaja (Activity induced Energy Expenditure – AEE: 30% z TEE). Zostávajúcich 10% z TEE tvorí energia vydaná na spracovanie potravy – Diet induced Energy Expenditure – DEE). Meranie energetického výdaja (potreby energie na deň) sa vykonáva buď rovnicami (napr. Harris-Benedictovou rovnicou), alebo, presnejšie, meraním – tzv. kalorimetriou

Jednou z najdôležitejších otázok v nutricionistike je to, či sa jedinec nachádza v stave proteínovej homeostázy (syntéza a rozpad sú v rovnováhe), alebo dochádza ku strate bielkovín – katabolizmu

---

<sup>7</sup> Tam, kde sa to považuje za významné, sa uvádzajú anglické preklady pojmov, aby mohli byť použité ako kľúčové slová pri vyhľadávaní v odbornej literatúre

(syntéza je nižšia, ako rozpad). Dlhšie trvajúci katabolizmus má vždy neblahé následky na zdraví. Keďže základné stavebné zložky proteínov – aminokyseliny, sa vyznačujú prítomnosťou molekuly dusíka vo svojom reťazci, dá sa úhrnná proteínová bilancia vypočítať z príjmu a odpadu dusíka (nitrogen balance): bazálna požiadavka tela na príjem vysoko kvalitného proteínu je  $\geq 0,8$  g/kg/d (gramu na kilogram hmotnosti a deň). Pri príjme 1g/kg/d je odpad dusíka močom ekvivalentný strate 0,85 g/kg/d, stolicou 0,1 g/kg/d a kožou a inými cestami do 0,03 g/kg/d. Sú rovnice, ktoré dokážu z denného odpadu dusíka obsiahnutého v močovine (urea) v moči vypočítať tzv. protein catabolic ratio – číslo, ktoré vyjadruje, či je pacient v proteínovom anabolizme, alebo katabolizme.

Potreba ostatných živín (makronutrientov – cukrov, tukov a mikronutrientov – minerálov, vitamínov a stopových prvkov) sa obvykle zakladá na tabuľkových hodnotách, alebo klinickom kontexte.

### 17.3. Zloženie tela (Body composition)

Napriek tomu, že udržanie zdravého zloženia tela je najdôležitejším cieľom nutricionistiky, v bežnej praxi sa dá merať iba nepriamo zastúpenie jednotlivých zložiek – celkovej vody, kostnej hmoty, telesného tuku, netukovej hmoty tela (Fat – Free Mass, FFM) a jej zložiek, hlavne svalovej hmoty.

V bežnej klinickej praxi sa na odhad relatívneho zastúpenia týchto kompartmentov používa meranie hrúbky tukovej riasy – najčastejšie nad tricepsom, tzv. Triceps Skinfold Thickness, alebo Triceps Skinfold Fat (TST, TSF), obvod ramena v tom istom mieste (Mid-Arm Circumference – MAC); z týchto dvoch parametrov sa dá ľahko vypočítať plocha svaly v tomto mieste (Mid-Arm Muscle Area – MAMA), podľa ktorej sa odhaduje celková svalová hmota tela. Všetky tieto parametre sa používajú v bežnej praxi a ich patologické hodnoty dokážu predpovedať klinický priebeh rôznych chorôb.

Na meranie zloženia tela v bežnej klinickej praxi (zdôrazňuje sa „v bežnej“, pretože meranie zloženia tela sa dá robiť aj na vedecké účely sofistikovanými prístrojmi, tie sú však pre bežnú medicínu zatiaľ nedostupné) sa dajú použiť aj prístroje, z ktorých najdostupnejšia je tzv. bioimpedancia (BI).

### 17.4. Aktuálny profesionálny jazyk – základné pojmy a definície

Profesionálny jazyk a jednotné názvoslovie s definíciami sú základnými predpokladmi správneho prístupu k pacientovi s rizikom malnutrície, alebo s malnutríciou – preto bolo vydané odporúčanie Európskej spoločnosti pre parenterálnu a enterálnu výživu (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition – ESPEN) na ich používanie. Malnutrícia je v klinickej medicíne častá (vyskytuje sa u 40% pacientov, prijatých na hospitalizáciu na interné oddelenia), neliečená má vysokú úmrtnosť (až do 30%), no medzi diagnostickými závermi v písanej dokumentácii figuruje zriedkavo. Liečba malnutrície je štandardizovaná prinajmenšom tak, ako iné liečebné prístupy, bez diagnostiky však ostáva nevyužitou šancou. Veľmi zaujímavou časťou modernej nutricionistiky je vplyv výživy na mikrobióm hrubého čreva, vplyv diéty na chuť do jedla a prepojenie príjmu potravy so správaním človeka prostredníctvom komunikácie medzi črevom (jeho mikrobiómom), pečeňou a mozgom – tzv. gut-liver-brain axis.

#### 17.4.1. Nutricionistika (Nutrition science)

Nutricionistika je vedný odbor, ktorý sa zaoberá

- všetkými stránkami interakcií medzi
  - potravou,
  - živinami v potrave (nutrientmi),

- životom,
- zdravím,
- chorobami a
- procesmi, pomocou ktorých organizmus
  - prijíma,
  - absorbuje,
  - transportuje,
  - využíva a
  - vylučuje

zložky potravy.

#### 17.4.2. Preventívna nutricionistika

*Preventívna nutricionistika* sa zaoberá otázkami, ako potrava a živiny ovplyvňujú riziko vzniku chorôb – napríklad obezity, diabetes mellitus 2. typu, rakovín, kardiovaskulárnych chorôb a pod. Úzko súvisí s nutricionistikou vo verejnom zdravotníctve (public health nutrition science).

Podľa publikácie v najvplyvnejšom z periodík v medicíne s názvom „Potrava v antropocéne“ je civilizácia v kríze a prvýkrát v 200 tisíc-ročnej histórii ľudstva sa dostala ďaleko mimo hraníc synchronizácie s planétou a prírodou a ohrozuje jej samotnú existenciu; podstatnou zložkou je vzťah zdravej výživy ľudstva a udržateľných potravinových zdrojov.

Hlavné otázky, ktorými sa zaoberá súčasná preventívna nutricionistika, sú:

- Dosiahnutie (v populácii) vyrovnanej energetickej bilancie, t.j. takého stavu, kedy je vyrovnané množstvo energie prijatej v podobe potravy na jednej strane, v porovnaní s množstvom energie, ktorú telo vynaloží na bežnú existenciu – tzv. pokojový výdaj energie (resting energy expenditure, REE) a na telesný pohyb na strane druhej. Tento cieľ je nedosiahnutým zámerom (unmet need) preventívnej nutricionistiky verejného zdravotníctva sveta a Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO), pretože aj v súčasnosti každých 10-15 minút umrie dieťa na nedostatok potravy. Donedávna bol hlad spôsobený chudobou hlavnou príčinou globálnej úmrtnosti. V súčasnosti sa však zároveň s malnutríciou z hladu šíri svetom pandémia malnutrície z nadbytočného príjmu energie (v súvislosti s nadbytkom prijímanej energie a jeho následkami na zdraví sa však slovo malnutrícia v praxi bežne nepoužíva): od roku 2016 už za najväčšiu časť globálnej úmrtnosti sveta (prvýkrát v písanej histórii ľudstva) nezodpovedá hlad / nedostatok energie, ale príliš veľký príjem energie – prejedanie sa, ktoré, spojené s inaktivitou, má za následok pandémiu obezity a jej následkov v podobe tzv. neprenosných chorôb (non-communicable diseases, NCD). Ako neprenosné choroby sa označujú predovšetkým diabetes mellitus 2. typu, kardiovaskulárne choroby, malignity a nealkoholová tuková choroba pečene.

Malnutrícia – podvýživa (definovaná nižšie) sa najčastejšie vyskytuje v troch kontextoch:

- je globálnym problémom v regiónoch s nízkym hrubým domácim produktom (GDP), hlavne v Afrike a v niektorých krajinách Ázie
- je ukrytá v nižších spoločensko-ekonomických (chudobných) vrstvách vo všetkých krajinách vrátane tých najrozvinutejších
- je patogeneticky spojená s chorobami (tzv. disease-related malnutrition).

Prvé dva kontexty sú predmetom skúmania a riešenia na úrovni sociálneho lekárstva (public health) jednotlivých krajín a v globálnom meradle Svetovej zdravotníckej organizácie. Majú predovšetkým spoločensko-ekonomické príčiny (social determinants of health) a sú vyjadrením pretrvávajúcej nerovnosti v zdraví - medzi krajinami, ako aj medzi spoločenskými vrstvami v jednotlivých krajinách (inequalities). Bez politickej vôle je veľmi ťažké až nemožné dosiahnuť pokrok v ich odstraňovaní. Tretí kontext je predmetom nutricionistiky – medicínskeho odboru klinická výživa; tento je spojený s bežnou klinickou praxou.

Nadmerná výživa (ako bolo spomenuté, pojem malnutícia sa v tejto súvislosti ešte nevžil, používajú sa pojmy nadváha a obezita). Podľa Svetovej zdravotníckej organizácie sa nadmerná hmotnosť definuje podľa indexu telesnej hmoty (body mass index, BMI) nasledovne:

- nadváha:  $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$  až  $< 30 \text{ kg/m}^2$ ,
- obezita I. triedy (mierna [mild] obezita):  $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$  až  $< 35 \text{ kg/m}^2$ ,
- obezita II. a III. triedy (závažná [severe] obezita):  $BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$ .

Počet obéznych jedincov sveta prudko narastá v drvivej väčšine krajín na všetkých kontinentoch – za ostatných 50 rokov niekoľkonásobne: podľa Svetovej zdravotníckej organizácie bolo v roku 2016 na svete 1,9 miliardy jedincov s nadváhou, 650 miliónov z nich malo obezitu. Veľkou dilemou pre preventívnu nutricionistiku je, či je obezita dôsledkom genetickej predispozície jednotlivca (nature), alebo jeho konania pod vplyvom zvyklostí spoločnosti (nurture); ľudia sa postupom času z nevyhnutnosti viac a viac stravujú mimo dom, viac a viac v zariadeniach s rýchlym občerstvením – tzv. fast-foodoch), majú čoraz obmedzenejší prístup k zdravým potravinám, navyše na nich pôsobí reklama, ktorej cieľe nemajú so zdravou výživou pevnú väzbu. Vedeckých dôkazov podporujúcich obe strany dilemy „nature or nurture“ je veľké množstvo; niektoré authority – čítne vedenia Svetovej zdravotníckej organizácie sa však prikláňajú k názoru, že pandémia obezity je následkom spoločenských okolností, akými sú: postupná zmena prevahy fyzickej práce v spoločnosti za prácu sedavú, menej pohybu vo voľnom čase následkom trávenia času pri televízii, počítačoch a podobne, ktoré sú zodpovedné za pandémiu inaktivity, lacnejšie a dostupnejšie potraviny s vyššou energetickou hodnotou za jednotkovú cenu, primiešavanie cukru (predovšetkým fruktózy) do nápojov a polotovarov, čo spôsobuje závislosť na jeho konzumácii, reklama a marketing potravín, hlavne s obsahom návykových látok cukru a kofeínu a podobne; tieto authority považujú za hlavný dôkaz pre prevažne vonkajšie príčiny obezity jej šírenie formou, ktorá je charakteristická pre epidémie / pandémie infekčných chorôb. Ďalším argumentom je skutočnosť, že nadváhou alebo obezitou sú čoraz viac postihnuté aj deti: nadváhou trpí 41 miliónov detí vo veku do 5 rokov a 340 miliónov adolescentov.

Preto by malo byť hlavným cieľom preventívnej nutricionistiky zabezpečenie edukácie o energetickej hodnote jednotlivých živín, jedál a diét formou jasnejšieho značenia výrobkov, edukácia obyvateľov o zdraví prospešnom stravovaní a telesnom pohybe. Hlavnou prekážkou dosahovania cieľov preventívnej nutricionistiky je obchod s potravinami, s jeho nástrojmi reklamou, marketingom a politickým lobbíngom.

Veľmi inštruktívnym spôsobom je problematika príjmu potravy a jej zložiek –nutrientov (živín) spracovaná na voľne dostupnej internetovej stránke, na ktorej môže každý zistiť príjem potravy vo svojej krajine, jeho vývoj v priebehu rokov od roku 1961, pre niektoré krajiny dokonca od osemnásteho storočia, ako aj niektoré súvislosti – napr. medzi príjmom energie a jednotlivých

živín a ekonomickou situáciou krajiny (<https://ourworldindata.org/food-per-person>). Podľa tohto zdroja je zrejmých niekoľko skutočností. Predovšetkým, že energetický príjem stúpa vo všetkých regiónoch sveta – t.j. aj v tých, ktoré sú dlhodobo známe nedostatkom potravy, ako napríklad Afrika;

že pretrvávajúca znepokojujúca nerovnosť (inequality) v energetickom príjme medzi bohatými a chudobnými krajinami - takto rozdelenými podľa hrubého domáceho produktu (GDP); a, nemenej znepokojujúco, že pretrvávajúca značná nerovnosť v kalorickom príjme vo vnútri jednotlivých krajín medzi bohatými a chudobnými ľuďmi. Posledne menovaná nerovnosť sa vyjadruje tzv. koeficientom variácie (CV).

Energia sa má podľa pravidiel súčasnej fyziky vyjadrovať v SI jednotke kJ (kilo-joul), avšak v nutricionistike s plným vedomím autorít pretrvávajú používanie jednotky kcal (kilokalória). Je to spôsobené tým, že v týchto jednotkách je jednoduchšia kalkulácia energetickej bilancie pri lôžku chorého a zapamätateľnosť údajov. Napríklad

- bežná denná energetická potreba je 30 kcal/kg/d;
- (pre mnemotechnickú spojitosť tu uvádzame aj bežnú potrebu vody, ktorá je 30 ml/kg/d);
- jeden gram cukrov a jeden gram proteínov obsahuje 4 kcal energie, kým 1 gram tukov obsahuje 9 kcal energie (z proteínov sa energia získava iba v prípade, že je nedostatok energie z cukrov a tukov, ktoré sa považujú za palivo organizmu. Proteíny sú predovšetkým stavebnými látkami.)
- v najčastejšej forme nutričnej liečby – v perorálnych nutričných prípravkoch (oral nutritional supplements, ONS), je
  - v jednom mililitri 1 kcal (1 kcal/ml), ak sú tzv. izokalorické;
  - > 1 kcal/ml, ak sú hyperkalorické – používajú sa vtedy, keď je potrebné dodať energiu v obmedzenom objeme tekutiny,
- celková potreba energie pre určité vekové kategórie a pre určité úrovne fyzickej aktivity je uvedená v tabuľke 17.1:

Tabuľka 17.1. Celková spotreba energie podľa veku, pohlavia a fyzickej aktivity.				
Vek	Pohlavie	Sedavý spôsob života	Stredná telesná aktivita	Vysoká telesná aktivita
19-30	Muži	2 400 – 2 600	2600-2800	3000
	Ženy	1 800 – 2 000	2000-2200	2400
31-50	Muži	2200-2400	2400-2600	2800-3000
	Ženy	1800	2000	2200
> 50	Muži	2000-2200	2200-2400	2400-2800
	Ženy	1600	1800	2000-2200

Ďalším cieľom preventívnej nutricionistiky je

- dosiahnuť primeraný, zdraviu prospešný pomer prijímaných živín

Z populačného hľadiska je najdôležitejšie, aby ľudia jedli zdravo. Zdravý pomer živín je vyjadrený „pyramídou zdravej výživy“, alebo „zdravým tanierom“, ktoré grafickým spôsobom ukazujú, ktorých potravín je zdravé prijímať viac, ktorých menej a ktorým sa treba vyhýbať. O hlavných zložkách zdravej výživy sa veľa diskutuje bez definitívneho konsenzu, preto je odporúčiteľné nezabudnúť riadiť sa aj zdravým úsudkom, vzchádzajúcim z pozorovania, histórie regiónu, rodiny a podobne; jedlo je totiž predmetom obchodu, kde zisk nezriedka prevažuje nad zdravotnými záujmami. Úplná zhoda panuje iba v choroboplodnom potenciále pridaného cukru (> 10% denného energetického príjmu), prílišnom príjme soli (> 2,3 g/deň), alkoholu (> 1 jednotka denne), nasýtených tukov (> 10% všetkej dennej energie), červeného mäsa, tzv. HFSS potravín (high fat, sugar, and salt) – t.j. energeticky bohatých, výživovo chudobných, slaných jedál so skrytým cukrom, charakteristických pre tzv. rýchle občerstvenie a i. Nesporne zdravé sú zelenina a primerané množstvo ovocia. V súčasnosti je zdravé zloženie diéty obyvateľstva ďalším nedosiahnutým cieľom, spojeným s pandemiou obezity a NCD. Ani jedna „diéta“ nevedla v dlhodobějších štúdiách k dostatočnej adherencii (zotrvaní pri nej dlhšie, ako 2 roky). Výnimkou je prirodzená výživa v určitých regiónoch a, keďže lokálnym patriotizmom náš región v tejto súvislosti nevyniká (štúdie s tradičnou slovenskou stravou neprebehli, nie sú zaznamenané intenzívnejšie úsilie o jej propagovanie), azda najlepším príkladom je stredomorská strava; považuje sa za dokázané, že jej konzumovanie aj mimo regiónu pôvodu prispieva k nižšiemu výskytu kardiovaskulárnych a onkologických chorôb a k liečbe tukovej choroby pečene. Zdá sa, že bez dostatočnej dávky pohybu a adresovania širšieho kontextu zdravého životného štýlu (harmónia, duševná rovnováha), má každá diéta veľmi obmedzený efekt.

#### 17.4.3. Relatívne zastúpenie nutrientov

**Cukry.** V našich podmienkach je potreba relatívneho zastúpenia karbohydrátov (cukrov v širšom zmysle) v potrave aj v nutričnej liečbe 50-60% z celkovej energetickej potreby; z toho má škrob tvoriť viac ako polovicu (>25% z celkovej energetickej potreby) a cukor v užšom zmysle slova menej, ako polovicu (≤ 25% z celkovej energetickej potreby), pridaný rafinovaný cukor menej ako 10%. Cukry sa delia na:

- monosacharidy (glukóza, fruktóza, galaktóza),
- disacharidy (sacharóza, laktóza, maltóza),
- oligosacharidy (maltodextríny) a
- polysacharidy (škroby a vláknina).

Polysacharidy, hlavne vláknina, sú zdravou zložkou potravy. Bohužiaľ, v ostatnom storočí poklesol ich príjem o 30% na úkor vzostupu príjmu zdraviu škodlivých mono- a di-sacharidov o >20%, predovšetkým fruktózy (v sladených nápojoch a skryto v polotovarochoch).

**Tuky.** Odporúčaná dávka príjmu tukov je 30 – 35% z dennej energetickej potreby, pričom nasýtené mastné kyseliny zo zvieracieho tuku majú tvoriť < 10%, mononenasýtené (hlavná zložka Stredomorskej diéty) 20% a polynenasýtené (zo slnečníc, svetlíka, mnohé považované za esenciálne) >5%.

**Proteíny.** Ako je spomenuté inde, dávka bielkovín má byť 0,8-1g/kg/d a podiel proteínov na dennej energetickej potrebe 10-15%. Esenciálne aminokyseliny majú byť zastúpené v dávke 5-20 mg/kg.

#### 17.4.4. Klinická nutricionistika

*Klinická nutricionistika* sa zaoberá prevenciou, diagnostikou a liečbou malnutrície, ktorú spôsobili akútne ochorenia a chronické choroby, ako aj následkami nedostatku (alebo prebytku) energie a živín u jednotlivcov. Predpokladá znalosti o zložení tela a o metabolických zmenách, ktoré toto zloženie narúšajú, ako aj štruktúru zdravotnej starostlivosti, ktorá menežment malnutrície umožní. Hlavnými nástrojmi na plnenie cieľov klinickej nutricionistiky sú odporúčania (guidelines) a nutričný tím zostavený v zdravotníckom zariadení.

Členmi nutričného tímu sú i) asistent výživy so špecializáciou v špecializačnom odbore liečebná výživa, zodpovedný za prípravu prirodzenej výživy, ii) pediater, zodpovedný za výživu detí, iii) lekári so špecializáciami z rôznych odborov a iv) tzv. nutričné sestry. Nutričný tím vyhodnocuje výsledky skríningu malnutrície (Nutritional Risk Screening – NRS), tvorí odporúčania pre nutričnú podporu a liečbu a zabezpečuje výber nutričných roztokov. V náplni práce nutričného tímu je aj zabezpečovanie prístupov k enterálnej a parenterálnej výžive včetně ich domácoch variant: zavádzanie gastrických, duodenálnych a jejunálnych sond, perkutánnej endoskopickej gastrostómii (alebo jejunostómii), chirurgických gastrostómií (alebo jejunostómií, hlavne tzv. tenkoihlových, ktoré sa zavádzajú počas operácie z inej indikácie, ak sa predpokladá potreba enterálnej výživy). V prípade parenterálnej výživy sa podľa predpokladanej dĺžky liečby volia periférny cievny prístup, centrálné žilové katétre, permanentné centrálné žilové katétre, tzv. porty a iné dlhodobé cievne prístupy s podkožnými tunelmi a manžetami na prevenciu infekcií. V rézii nutričného tímu je edukácia pacientov a vydávanie edukačných materiálov na obsluhu nutričných prístupov a výber / používanie nutričných prípravkov.

#### 17.5. Malnutrícia

Malnutrícia je veľmi široký pojem. Sám osebe znamená iba toľko, že s výživou niečo nie je v poriadku; v klinickej medicíne je doteraz jednoznačne synonymom podvýživy (malnutrition = undernutrition), hoci – ako bolo spomenuté - v rozvinutých krajinách je najčastejším typom malnutrície nadváha a obezita.

Pre klinické účely je najdôležitejšie určiť, či sa jedná o malnutríciu jednoduchú, alebo malnutríciu spojenú so stresovým metabolizmom. Jednoduchá malnutrícia (starvation) vzniká z nedostatku substrátov – napr. pri hladovaní. Malnutrícia spojená so stresovým metabolizmom je typickou predstaviteľkou tzv. s chorobou spojennej malnutrície (DRM); hlavným problémom nie je nedostatok substrátov, ale chorobou navodená zmena metabolizmu. Kým pri prvej obvykle stačí doplniť substráty, druhá je na ich jednoduchú suplementáciu nezriedka rezistentná a progreduje aj napriek nej, kým sa nevylieči choroba, ktorá ju spôsobila.

Tabuľka 17.2. Dva hlavné typy malnutrície: jednoduchá a stresová.		
	Jednoduchá malnutrícia (z nedostatku živín > 72 h)	Stresová malnutrícia, DRM (zo zmeny metabolizmu pri chorobe)
Metabolický obrat	↓	↑
Katabolizmus proteínov	↓	↑
Syntéza proteínov	↓	↑
Dusíková bilancia	↓	↓↓
Glukoneogenéza	↓	↑
Ketogenéza	↑↑	≈
Glykémia	↓	↑
Retencia tekutín	-	↑↑↑
Albuminémia	-	↓↓
DRM – disease related malnutrition – malnutrícia spojená s ochorením		

### 17.5.1. Definícia

Malnutrícia je stav, vyplývajúci z poruchy

- príjmu, alebo
- spracovania potravy (výživy; intake or uptake of nutrition),

ktorý vedie k zmene zloženia tela, napokon s úbytkom

- netukovej (fat free mass) a
- bunkovej telesnej hmoty (body cell mass),

ktoré spôsobia narušenie funkcií tak

- telesných, ako aj
- mentálnych

s následne zhoršeným priebehom chorôb a inými negatívnymi klinickými dôsledkami.

Malnutrícia môže byť spôsobená hladovaním, chorobou, alebo ich kombináciou, hlavne vo vyššom veku (>80 rokov), <sup>8</sup>.

### 17.5.2.Diagnostika malnutrície

#### a) Stanovenie rizika malnutrície

V súlade s odporúčením Rady Európy z roku 2003 sa v zdravotníckych zariadeniach s ústavnou starostlivosťou má u každého pacienta na začiatku hospitalizácie vykonať skríniong nutričného rizika (Nutritional Risk Screening, NRS 2002). Je zameraný na včasnú identifikáciu jedincov, u ktorých je indikovaná nutričná podpora, alebo nutričná liečba. Vyhodnocuje sa bodmi v predtlačenom formulári, výsledné skóre určuje riziko a podmieňuje ďalšie kroky. Pozostáva z dvoch krokov: Iniciálneho skríningu a, v prípade jeho positivity, z finálneho skríningu.

Tabuľka 17.3. Skrínig malnutrície.			
1. krok – iniciálny skrínig		Ano	Nie
1	Je BMI < 20.5 kg/m <sup>2</sup>		
2	Schudol pacient za ostatné 3 mesiace?		
3	Znížil sa u pacienta príjem potravy za ostatný týždeň?		
4	Má pacient závažnú chorobu? (napr. intenzívna starostlivosť na JIS)		
Ano:	Ak je prítomná táto odpoveď aspoň raz, pokračuje sa druhým krokom – Finálnym skrínigom		
Nie:	Ak je takáto odpoveď na všetky otázky, opakuje sa tento skrínig raz týždenne		

Nevyhnutným úvodným krokom nutričnej intervencie je stanovenie rizika malnutrície ktorýmkoľvek z validizovaných skrínigových nástrojov. Validizovaných skrínigových nástrojov je viacero a nezáleží na tom, ktorý z nich si lekár, alebo organizácia vyberú; dôležité je používať ho následne u všetkých pacientov. Tu sa uvádza široko akceptovaný NRS 2002.

Po zistení zvýšeného rizika malnutrície sa pristupuje k jej presnejšej diagnostike (t.j. riziko malnutrície sa má stanoviť u každého pacienta a diagnostika malnutrície sa má vykonať len u pacientov so zvýšeným rizikom malnutrície).

#### b) Stanovenie diagnózy malnutrície u pacientov s predtým zisteným zvýšeným rizikom malnutrície

Tabuľka 17.4. Diagnostika malnutrície.			
Krok 2: Finálny skrining			
Porucha nutričného stavu		Závažnosť choroby (zvýšenie nutričnej potreby)	
Neprítomná Skóre 0	Normálny nutričný stav	Neprítomný Skóre 0	Normálna nutričná potreba
Mierna Skóre 1	Schudnutie > 5%/3mes alebo Príjem potravy < 50-75% normy/ostatný týždeň	Mierna Skóre 1	Fraktúra koxy Cirhóza, CHOPCH, DM, HD, onkologické ch
Stredná Skóre 2	Schudnutie > 5%/2mes Alebo BMI 18,5-20,5 kg/m <sup>2</sup> Alebo Príjem potravy 20-50% normy/ostatný týždeň	Stredne závažná Skóre 2	Abdominálna chirurgická intervencia, mozgová porážka, pneumonia, hematologické malignity <sup>3</sup> 3gické malignityintervencia, porážkaa pľúc, DM: diabetes mellitus, HD: hemodialýza, RM sa u .ájumami. nú medicínu zatiaó
Závažná Skóre 3	Schudnutie > 5%/1mes Alebo BMI < 18,5 kg/m <sup>2</sup> Alebo Príjem potravy 0-25% normy/ostatný týždeň	Závažná Skóre 3	Úrazy hlavy, transplantácia kostnej drene, intenzívna starostlivosť (JIS)
Skóre	+	Skóre =	Výsledné skóre
Vek:	> 70r pridaj 1 bod	=	Výsledné skóre/vek
Skóre ≥ 3: pacient je v riziku malnutrície a treba zostaviť nutričný plán			
Skóre < 3: opakovať skrining raz za týždeň. Ak sa chystá intervencia (operácia), môže sa zostaviť nutričný plán ako preventívna stratégia			
Skratky: CHOPCH: chronická obštrukčná choroba pľúc, DM: diabetes mellitus, HD: hemodialýza			

Podľa odporúčaní odborných spoločností, platných pre Európu, sa stanovuje diagnóza malnutrície nasledovne:

- a. **Alternatíva 1.** Diagnostika malnutrície podľa indexu telesnej hmotnosti (Body Mass Index, BMI). BMI < 18,5 kg/m<sup>2</sup>. BMI sa vypočíta vydelením hmotnosti v kilogramoch štvorcom výšky v metroch na bežne dostupných internetových kalkulatoroch. Uvedenú hodnotu určila Svetová zdravotnícka organizácia (WHO).

- i. Pre pacientov starších ako 65 rokov sa na diagnostiku malnutrície používa vyššia hodnota:  $\text{BMI} < 20 \text{ kg/m}^2$ .
- b. **Alternatíva 2.** Diagnostika malnutrície kombináciou viacerých metodík. Ďalšími dvomi akceptovanými spôsobmi na diagnostiku malnutrície sú kombinácie:
  - i. necieleného úbytku telesnej hmotnosti
    1.  $> 10\%$  za ostatných 6 mesiacov, alebo za akýkoľvek (aj nezistený) čas, alebo
    2.  $> 5\%$  za ostatné 3 mesiace, v kombinácii s jednou z dvoch nasledujúcich metód
  - ii.  $\text{BMI} < 20 \text{ kg/m}^2$  u pacientov s vekom  $< 70$  rokov a  $< 22 \text{ kg/m}^2$  u pacientov  $\geq 70$  rokov, alebo
  - iii. zistenie zníženej netukovej hmoty tela (Fat Free Mass, FFM)  $< 15 \text{ kg/m}^2$  u žien a  $< 17 \text{ kg/m}^2$  u mužov. FFM sa zisťuje buď tzv. bioimpedančnou analýzou (BIA), alebo pomocou duálnej absorpcie rentgenového žiarenia (DXA).

Pomocnými diagnostickými nástrojmi sú niektoré

- laboratórne parametre, napr. koncentrácia albumínu v sére  $< 30 \text{ g/L}$  za predpokladu, že pacient i) netrpí chorobou pečene, alebo ii) obličiek s poruchou ich funkcie, alebo pomocou
- moderných metodík na meranie zloženia tela za pomoci softvéru, použitému s počítačovou tomografiou (CT), magnetickou rezonanciou (MR), bioimpedančnou analýzou (BIA) a inými metodikami.

V USA používajú na diagnostiku malnutrície 6 vyšetrení, z ktorých na diagnózu postačí prítomnosť dvoch patologických: znížený príjem energie, strata hmotnosti, strata svalstva, strata podkožného tuku, akumulácia tekutiny a znížená sila stisku ruky. Je zjavná potreba zjednotiť tieto definície.

### 17.5.3. Klasifikácia malnutrície ako klinického konceptu

(včetně nadmernej výživy)

- Malnutrícia (synonym – podvýživa)
  - DRM so zápalom
    - Chronická DRM so zápalom (kachexia, napr. nádorová kachexia)
    - Akútna DRM (zahŕňa spojenie s ochorením aj s úrazom)
  - DRM bez zápalu (nekachektická DRM)
  - Malnutrícia bez choroby (non-DRM)
    - Malnutrícia z hladu
    - Malnutrícia podmienená socioekonomicky, alebo psychologicky
- Sarkopénia (úbytok svalovej hmoty)
- Frailty (krehkosť)
- Nadmerná výživa (overnutrition)
  - Nadváha
  - Obezita
    - Sarkopenická obezita
    - Centrálna obezita

- Malnutrícia mikronutrientov
  - Deficity
  - Prebytky
- Refeeding syndróm (prudká nutričná intervencia po dlhodobom hladovaní).

#### 17.5.3.1. Chronická DRM so zápalom – kachexia

Dôležitá na vyššie-uviedenej klasifikácii je nutnosť pozastavenia sa pri patofyziológii DRM. Niektoré choroby sú typicky spojené s DRM, ktorej hlavným mechanizmom vzniku je zápalová odpoveď organizmu - vcelku charakteristická pre danú chorobu. Iné choroby sa asociujú s DRM spôsobenou iným, ako zápalovým mechanizmom (napr. nedostatok pankreatických enzýmov, alebo bolesť pri chronickej pankreatitíde). Ich prognóza a liečba sa odlišujú.

Zápalová DRM – kachexia, je katabolický proces s cytokínovou búrkou, anorexiou a prudkým odbúravaním tkanív, typickými pre tú-ktorú chorobu. K zápalu a anorexii sa v patogenetickej kaskáde pridávajú negatívna energetická bilancia a inaktivita na lôžku, ktorých výsledkami sú rýchla strata svalovej hmoty (sarkopénia) a funkcie so závažnými dôsledkami. Vo vyššom veku je DRM závažnejšia z mnohých dôvodov; jedným z nich je, že starnutie je spojené so zápalom (age-related low-grade inflammation). V súčasnosti napriek výskumným snahám neexistujú špecifické liečebné modalitty, ktoré by cielili na patogenetické mechanizmy zápalom sprostredkovanej DRM; podstatná je liečba základného ochorenia a nutričná podpora.

Kachexia často sprevádza choroby v terminálnom štádiu:

- rakoviny,
- chronickú obštrukčnú pľúcnu chorobu (CHOPCH),
- chronické kongestívne zlyhanie srdca (CHD),
- chronická choroba obličiek (CKD),
- nešpecifické zápalové choroby čreva (IBD),
- cirhózu pečene.

Diagnóza DRM pozostáva z diagnózy malnutrície podľa vyššie-uvadených princípov, spojenej s chronickou chorobou a zápalom. Zápal je odzrkadlený chronicky mierne zvýšeným C-reaktívnym proteínom (>5–40 mg/l), zriedkakedy viac.

#### 17.5.3.2. Akútna DRM so zápalom

Pacienti s týmto typom DRM sú obvykle hospitalizovaní na jednotkách intenzívnej starostlivosti (JIS). Akútnou udalosťou môže byť polytrauma, rozsiahla popálenina, sepsa, systémový lupus erytematodes a pod. Tzv. stresový metabolizmus s katabolizmom je následkom týchto dramatických udalostí mimoriadne vyjadrený – hojivé sily organizmu sú vynakladané na odstránenie príčiny (infekcie) a reparáciu tkanív – ostatný organizmus včetně svalov slúži ako zásobáreň substrátov, preto dochádza k rýchlemu úbytku svalovej hmoty, lymfatického tkaniva a pod. Strata týchto pre telo vzácných tkanív sa môže za určitým stupňom stať hnacou silou ďalších patologických procesov, akými sú translokácia baktérií cez stenu čreva, supresia imunitnej odpovede a pod. Podstatné u týchto pacientov je vytvoriť nutričný plán ešte pred objavením sa zjavných znakov malnutrície (pokles hmotnosti, pokles BMI) a agresívne liečiť základnú chorobu. Podobne ako pri chronickej zápalovej DRM, akútne udalosti sú s patogenézou DRM spojené stereotypným spôsobom, preto sa dajú predpokladať a liečiť podľa šablón – napr. potreba energie a substrátov je pomerne špecifická pre

jednotlivé ochorenia. Zápal, katabolizmus a anorexia sú však často neprekonateľnou prekážkou dosiahnutia efektu nutričnej liečby a anabolizmus sa nedosiahne ani presne vedednou nutričnou intervenciou (správne zvolený prístup pre podanie výživy, dostatok energie, presné dávky substrátov včetně mikronutrientov a pod.).

#### *17.5.3.3. Chronická DRM bez zápalu*

Malnutrícia pri nej vzniká iným, než zápalovým mechanizmom: poruchou jedenia kvôli neurologickým chorobám s dysfágiou, alebo poruchou hybnosti horných končatín, z psychiatrických dôvodov pri anorexia mentalis a demencii, pri syndróme krátkeho čreva po resekciách a podobne. Vysoký vek môže pôsobiť aj nezápalovým mechanizmom – tzv. s vekom spojenou anorexiou. Sú aj choroby – napr. Crohnova – pri ktorých patogenetický mechanizmus kolíše medzi zápalovou a nezápalovou DRM. Nutričná liečba sa neborí s často neprekonateľnými metabolickými prekážkami ako pri zápalovej DRM, ale s inými, ktoré vyplývajú zo základnej choroby a sú tiež nezriedka veľké: krátke črevo, anorexia mentalis a pod.

#### *17.5.3.4. Malnutrícia bez choroby (non-DRM)*

Vo svete je stále veľa geografických oblastí so všeobecným nedostatkom potravy a vo všetkých spoločnostiach, kde je dostatok pre všetkých, existujú jedinci od týchto zdrojov odrezaní. Niekedy je nedostatočný príjem výživy spôsobený psychologicky (smútenie), psychiatrickou diagnózou (depresia), niekedy deficientnou dentíciou, uväznením, sebatrýznou včetně štrajkov s hladovkou a pod. Patogenéza a diagnostika týchto typov malnutrície sú jednoduchšie, liečba sa ľahko kalkuluje, no prekonanie spoločenskoekonomických, psychologických a behaviorálnych prekážok sú často veľkým problémom.

#### *17.5.3.5. Sarkopénia*

Jedná sa o svojbytný syndróm, charakterizovaný generalizovanou stratou svalovej hmoty a funkcie s neblahými zdravotnými následkami včetně zvýšenej úmrtnosti. Často sprevádza starnutie (primárna sarkopénia) a predchádza krehkosť (pozri tam), môže však byť spôsobená patogenetickými procesmi (sekundárna sarkopénia), ktoré sú spojené s chorobou, inaktivitou, alebo malnutríciou. Diagnostikovať stratu svalovej hmoty možno zobrazovacími metodikami (CT), stratu funkcie odmeraním rýchlosti chôdze, sily stisku a pod.

Je vcelku bežné, že ak je hlavným patogenetickým mechanizmom sarkopénie inaktivita (nedostatok pohybovej aktivity), spája sa s obezitou (sarkopenická obezita); ťažšie sa tu diagnostikuje, no má rovnako neblahé prognostické dopady, ako každá iná.

#### *17.5.3.6. Krehkosť (frailty)*

Krehkosť je stav zvýšenej vulnerability a zníženej rezervy organizmu, pôvodne opísaný v geriatrickej populácii: ako človek starne, ubúdajú mu rezervy na čelenie zdravotným výzvam. Na prvý pohľad krehkosť nie je možné poznať ľahko, pomocou určitých vyšetrení sa však dá dokonca kvantifikovať. Prítomnosť krehkosti ovplyvňuje prognózu – napríklad zo zápalu priedušiek sa v kombinácii s krehkosťou stáva život ohrozujúca udalosť. Ako klesá kapacita orgánov a systémov vysporiadať sa so stresormi typu úrazov a akútnych infekčných ochorení, výkonnostný stav pacientov sa po nich nedostáva do východiskovej úrovne a zostáva znížený dlhodobo, alebo navždy. Krehkosť je preto považovaná za predstupeň disability a je spojená aj s inými nepriaznivými klinickými výsledkami včetně úmrtnosti. Diagnostikovaná krehkosť napomáha predvídaníu týchto neblahých udalostí a podľa toho konať - napríklad prevenciou vo forme nutričnej intervencie a svalovej rehabilitácie,

informáciou pacientov a príbuzných o zvýšenom riziku komplikácií a podobne. Keďže krehkosť má silné prepojenie so svalovinou a tá s nutričným stavom, jej zaradenie do konceptu malnutrície je oprávnené. Podobne diagnostika sa zameriava na tieto domény. Prvú diagnostickú škálu predstavila Friedová u ambulantných geriatrických pacientov (Fried Frailty Scale) - obsahuje chudnutie, vyčerpanosť, slabnutie, spomalenie a zníženie fyzickej aktivity.

#### 17.5.3.7. Mikronutrienty

Medzi mikronutrienty patria vitamíny, minerály a stopové prvky. Ich deficity sa často prejavujú špecifickými syndrómami – príkladmi sú skorbut, rachitída, beriberi, Wernickeho-Korsakovov syndróm, kožné zmeny pri deficite zinku a pod. Mikronutrienty sú neodmysliteľnou súčasťou nutričnej liečby; ich dávkovanie je ľahko dohľadateľné, dostupné sú kombinované enterálne, aj parenterálne prípravky.

### 17.6. Nutričná starostlivosť (Nutritional care)

Nutričná starostlivosť (nutritional care) sa má poskytovať v systematickej sekvencii krokov:

1. skríning rizika malnutrície
2. vyhodnotenie nutričného stavu
3. diagnostické procedúry
4. plán nutričnej starostlivosti (liečby)
5. nutričná liečba
6. monitoring efektu nutričnej liečby
7. dokumentácia procesu

*Skríning rizika malnutrície* by sa mal vykonať u každého jedinca, ktorý príde do styku so zdravotnou starostlivosťou; u mladých zjavne zdravých jedincov postačuje zaznamenať, že sa na skríning pomyslelo a je negatívny. V opačnom prípade – u starších, alebo chorých pacientov, sa má skríning skutočne realizovať. Používajú sa na to vyššie-spomenuté validizované skríningové nástroje, z ktorých si pracovisko vyberie jeden.

*Vyhodnotenie nutričného stavu (výživy).* Začína sa fyzikálnym vyšetrením s týmto zameraním a končí určením nutričných potrieb.

- Fyzikálne vyšetrenie
  - o V anamnéze sa zameriavame na okolnosti a prejavy, ktoré bránia zadovážovaniu a príjmu potravy, snažíme sa kvantifikovať príjem a určiť zloženie potravy;
  - o Pri objektívnom vyšetrení sa dajú zistiť následky deficitov na vedomí, správaní, pohybe, koži, vlasoch a pod., určí sa hmotnosť, výška a BMI. Antropometrické vyšetrenie sa ďalej zameria na vrstvu tuku odmeria sa riasa nad tricepsom [TSF – triceps skinfold fat] nedominantného ramena a svalovinu (odmerna sa obvod ramena v mieste TSF a vypočíta sa plocha svalu [MAMA – MidArm Musce Area]).
- Potreba nutrientov sa dá vypočítať podľa zavedených rovníc (napr Harris-Benedictovej), alebo odmerať pomocou nepriamej kalorimetrie. Takto sa však k pacientom pristupuje v bežnej klinickej praxi veľmi zriedkavo. Na úvod by úplne stačilo osvojiť si mnemotechnicky ľahké dávkovania: jedinec potrebuje
  - o energiu v dávke 30 kcal/kg/deň,
  - o vodu v dávke 30 ml/kg/deň,

- proteíny 1g/kg/deň.

Pri DRM so silným zápalom (pacienti na JIS) a pri závažnom stupni malnutrície možno tieto čísla navýšiť, po dlhodobom hladovaní sa má začať opatrne (napr polovičnou dennou dávkou z vypočítanej), aby sa predišlo tzv. refeeding syndrómu. Koľko z vypočítanej celkovej dávky energie tvoria tuky a koľko cukry, sa určuje podľa základného ochorenia – vyšší podiel cukrov napr. zvyšuje tvorbu CO<sub>2</sub> a zhoršuje respiračnú nedostatočnosť, tuky sa výrazne obmedzujú pri pankreatitídach a pod. Pre potreby vedenia špecifickej nutričnej starostlivosti pri jednotlivých typov DRM boli publikované verejne dostupné smernice (guidelines) z dielne Európskej spoločnosti pre parenterálnu a enterálnu výživu (ESPEN Guidelines) pre:

- Intenzívnu starostlivosť (critical care),
- Chirurgické odbory a transplantáciu medicínu (Surgery / Transplantation),
- Onkológiu,
- Gastroenterológiu,
  - Choroby pankreasu,
  - Zápalové choroby čreva (IBD),
- Choroby pečene,
- Zlyhanie obličiek,
- Kardiológiu a pľúcne choroby,
- Infekciu vírusom ľudskeho imunodeficitu (HIV) a iných infekčných ochorení,
- Geriatriu,
- Popáleniny,
- Demenciu,
- Polymorbídnych pacientov,
- Neurológiu,
- A i.

*Diagnostické procedúry* vedú k stanoveniu diagnózy malnutrície. Záleží na pracovisku, ktoré procedúry a ktoré normy si osvojí. Používajú sa normy pre BMI, beztukovej hmoty (FFM), sarkopéniu podľa antropometrie (MAMA), počítačovej tomografie (CT, napr. plocha m. psoas vo výške 3. drierového stavca, alebo podľa softvéru na vypočítanie plochy všetkých svalov v tej etáži), svalovej sily (rýchlosť chôdze, sila stisku ruky). Existujú aj viac sofistikované vyšetrovacie metodiky na určenie zloženia tela (body composition analysis). Nie je tak dôležité, ktorú metodiku si pracovisko vyberie, ale či si nejakú vyberie: malnutricia je jednou z najpoddiagnostikovanejších diagnóz vôbec.

*Nutričný plán* by mal byť vytvorený kolektívom (tímom) profesionálov gramotných v kalkulácii nutričných potrieb a znalých postupov pri určovaní najvhodnejšej cesty podania výživy; plán by mal byť personalizovaný – t.j. mal by byť vytvorený s pacientom a jeho blízkymi, aby sa zohľadnili ich možnosti a priority. Mal by obsahovať aj predpokladanú dĺžku nutričnej liečby a momenty a spôsoby monitoringu jej efektu.

Ak nie je možné podať pacientovi vypočítané množstvo energie (kcal, kJ) a substrátov (makronutrientov – tukov, cukrov, bielkovín a mikronutrientov – vitamíny, stopové prvky) formou bežnej diéty, alebo posilnenej diéty (tzv. fortifikovaná strava, obohatená o bielkoviny, alebo tuky), pristupuje sa k nutričnej liečbe. Liečbou prvej voľby je enterálna nutričná liečba (Enterálna Nutricia,

EN), až v prípade, že jej prostredníctvom nie je možné dosiahnuť cieľové dávky nutrientov, doplní sa o parenterálnu nutričnú liečbu (PN). Enterálna výživa je rovnako efektívna alebo efektívnejšia, menej riziková a lacnejšia ako PN.

### 17.6.1. Enterálna výživa

#### 17.6.1.1. Indikácie EN

Indikáciami nutričnej liečby sú a) malnutrícia, diagnostikovaná podľa vyššie-uvedených pravidiel, b) vysoké riziko malnutrície, stanovené podľa skriningových nástrojov, c) predpoklad, že pacient nebude schopný prijímať žiadnu potravu 7 dní, alebo pod 60% kalorického príjmu počas 10 dní, alebo e) pri niektorých diagnózach ako súčasť ich liečby (napr. celiakia, zápalové ochorenia čreva – IBD a pod.).

#### 17.6.1.2. Kontraindikácie EN

Enterálna nutričná liečba je kontraindikovaná v prípade a) ileózneho stavu, b) ischémie čreva, c) peritonitíde, d) zvracaní a e) malabsorpcii, ďalej pri f) metabolickom rozvrate (diabetická ketoacidóza, kóma), g) šoku a zlyhaní srdca.

#### 17.6.1.3. Komplikácie EN

Medzi generické komplikácie EN patria aspirácia, gastrointestinálna intolerancia – ťažoba, nauzea, zvracanie, bolesti brucha, hnačka, poškodenia a upchatia sond a ťažkosti z ich polohy, alebo migrácie sond a metabolické komplikácie. Spomedzi nich si zvláštnu pozornosť zasluhuje tzv. refeeding syndrome. Jedná sa o syndróm, prvýkrát popísaný po druhej svetovej vojne u dlhodobo hladujúcich vojakov z ďalekého východu po tom, keď sa mohli vrátiť k potrave ad libitum. Syndróm sa navonok prejavoval ako kardiálne zlyhanie s edémami. V laboratórnom obraze sú typickými prejavmi hypofosfatémia, hypomagnezémia a hypokaliémia.

#### 17.6.1.4. Spôsoby podania EN

EN môže byť podávaná

- perorálne - formou vypočítanej, ale inak obvyčajnej
  - o potravu, ktorá má v zdravotníckych zariadeniach spĺňať podmienky HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Point): 300 kcal a 18 g proteínov v každom jedle, aspoň dva chody na obed a večeru, vegetariánska alternatíva ku každému jedlu, náhradné jedlá pre prípad vynechania kvôli vyšetreniam. Diéty v zdravotníckych zariadeniach:
    - štandardná,
    - so zmenenou textúrou (kašovitá, tekutá),
    - obohatená o proteíny, alebo energiu,
    - ochudobnená o energiu (redukčná),
    - špecifické pre určité diagnózy (diabetes mellitus, zlyhanie obličiek),
    - so zvýšenou frekvenciou jedál,
    - eliminačné diéty (bezlaktózové, bezgluténové),
    - diéty pre metabolické poruchy (fenyylketonúria).
  - o posilnených potravín (obohatených o niektoré makronutrienty – napr. bielkovinové prídavky, alebo o mikronutrienty),
  - o nutričných roztokov zvaných orálne nutričné suplementy (ONS) s presne definovaným zložením, nezriedka špecifickým pre diagnózu, alebo klinickú situáciu. Delia sa na niekoľko skupín:

- polymérne – s celými molekulami bielkovín,
- oligomérne – s rozštiepenými molekulami bielkovín na oligopeptidy,
- špecifické pre určité choroby, ako
  - obličkové zlyhanie,
  - zlyhanie pečene,
  - respiračné zlyhanie,
  - nádorová kachexia,
  - iné,
- prostredníctvom transnazálnych sond, ústiacich do žalúdka, duodena, alebo jejuna, ktoré sa volia v prípade predpokladu krátkodobej potreby EN, alebo
- cestou endoskopicky, v krajnom prípade chirurgicky zavedených gastrostómií (PEG), alebo jejunostómií (PEG-J, PEJ), ak sa očakáva potreba EN > mesiac.

Zavedenie sond do jejuna je problematické a okrem toho často dochádza k ich spätnej dislokácii z tenkého čreva do žalúdka. Ak je u pacienta indikovaný abdominálny chirurgický zákrok, je možné zaviesť počas neho tzv. tenkoihlovú jejunostómiu (fine-needle jejunostomy), ktorá sa po uplynutí potrebného času poľahky zruší extrakciou.

#### 17.6.2. Parenterálna výživa

Parenterálne sa výživa (PN) podáva do periférnych ciev (nižšie koncentrácie nutrientov), alebo do centrálnej žily (vysoké koncentrácie). Pri dlhodobej potrebe PN sa používajú centrálné žilové prístupy s čo možno dlhými podkožnými tunelmi, aby sa znížilo riziko infekcií (napr. tzv. porty).

Samozrejme, EN a PN je možné kombinovať, obvykle k tomu dochádza tak, že PN doplní EN, pomocou ktorej nebolo možné dosiahnuť cieľovú kumulatívnu dávku substrátov.

Vždy sa pri výbere spôsobu podania výživy postupuje od prirodzenej k arteficiálnym cestám, pričom predchádzajúci prirodzenejší stupeň sa neruší, ale dopĺňa o energiu podanú cestou arteficiálnou.

#### 17.6.3. Monitoring

*Monitorujú* sa prijatá dávka výživy, tolerancia (nežiaduce účinky), komplikácie a výsledok – zmena hmotnosti, zloženia tela, funkcie svalov a pod. Dávka nutrientov a tekutín sa má do zápisníkov o užívaní EN zaznamenávať denne, hmotnosť a funkcia svalov (napr. sila stisku) týždenne, laboratórne parametre podľa stavu – od denne v úvode hospitalizácie po raz za niekoľko týždňov pri ambulantných kontrolách. V zdravotníckych zariadeniach je najjednoduchšie a účinné zaznamenať požitá časť porcií pri zbere tanierov príslušným personálom do dokumentácie pacienta (celé, pol, štvrt, nič a pod.).

*Dokumentácia* je podstatná zložka správnej nutričnej starostlivosti.

Nutričná starostlivosť zdravotníckych zariadení by mala byť organizovaná, s definovanou štruktúrou a osobnou zodpovednosťou za jednotlivé segmenty - od dohľadu nad diétnym systémom zdravotníckeho zariadenia a kateringom, po nutričný tím a jednotku nutričnej starostlivosti. Prevalencia malnutrície sa má na klinickej jednotke vyhodnocovať v pravidelných intervaloch, užitočný spôsob je zapojenie sa do tzv. Nutričného dňa (Nutrition Day).

Ojedinele sa vyskytnú pacienti, ktorí vyžadujú tzv. totálnu nutričnú liečbu a to buď enterálnu, alebo parenterálnu. V takých prípadoch je dôležité identifikovať k pacientovi najbližšie príslušné Centrum domácej enterálnej, alebo parenterálnej výživy.

## 18. Úvod do ochorení pečene (M. Janičko)

Ochorenie všeobecne môžeme definovať ako poruchu funkcie alebo narušenie normálnej štruktúry orgánu. Tieto dva stavy môžu nastať dokonca nezávisle od seba, čo znamená že môžeme mať narušenie normálnej štruktúry pečene ale jej normálnu funkciu, alebo naopak narušenie funkcie pečene pri jej relatívne normálnej štruktúre (funkčné ochorenia). Funkčné ochorenia postihujú často orgány s rozvinutým nervovým systémom (autonómnym, ale aj centrálnym) a je veľmi pravdepodobné že štrukturálna porucha existuje aj pri týchto tzv. funkčných ochoreniach, no súčasný vedecký základ medicíny zatiaľ takúto štrukturálnu poruchu neodhalil.

V pozadí väčšiny ochorení nielen pečene je iba niekoľko najčastejších patofyziologických procesov ktoré sa dajú rozdeliť do nasledovných kategórií:

- **Zápal** – reakcia imunitného systému na cudzorodý (baktéria, vírus, plesň, parazit) alebo vlastný antigén (autoimunitné ochorenie) vedie k aktivácii zápalovej kaskády a poškodeniu tkaniva. V prípade pečene ide najčastejšie o vírusové hepatitídy typu A, E (akútne) a B, C (chronické), menej často bakteriálnu (abscesy, granulomatózna hepatitída) alebo parazitárnu infekciu. Autoimunitné poškodenie zahŕňa autoimunitnú hepatitídu či cholangitídu. Prudký zápal vedie často k akútnemu zlyhaniu pečene, avšak menej intenzívny ale dlhodobý zápal spojený s aktiváciou regenerácie vedie k cirhóze pečene a chronickému zlyhaniu.
- **Malignita** – malígna transformácia bunky vedie k strate kontroly nad jej bunkovým cyklom, k dediferenciácii a strate bunkového fenotypu, čo vedie k prudkej proliferácii takejto bunky a tým nárastu objemu malígneho tkaniva a jeho rozšíreniu do organizmu (metastázovaniu), čím vyčerpáva zdroje organizmu a narušuje jeho normálne fungovanie. V prípade pečene ide najčastejšie o hepatocelulárny karcinóm, metastázy iných nádorov alebo o cholangiogénny karcinóm.
- **Toxicita** - prítomnosť vonkajšieho toxínu (alkohol, amanitín, paracetamol a pod) alebo vnútorného toxínu (najčastejšie normálne metabolity ale v abnormálne vysokých dávkach – lipidové radikály, žlčové kyseliny, endotoxín) vedie jednak k priamemu poškodeniu parenchýmu alebo aj k aktivácii imunitného systému s následným poškodením parenchýmu. Najčastejšie ide o kombináciu oboch procesov ktorá vedie v závislosti od trvania expozície a intenzity poškodenia k akútnemu zlyhaniu (paracetamol, amanita) alebo k vzniku cirhózy pečene a chronickému zlyhávaniu (alkohol, tetrachlórmetán, sekundárna biliárna cirhóza).
- **Kongenitálne ochorenia** – anatomické abnormality (atrézia žlčových ciest, Caroliho syndróm alebo choroba) alebo genetické defekty metabolických procesov (deficit  $\alpha$ 1-antitrypsínu, Wilsonova choroba, hemochromatóza – pozri tab 1) vedú k poškodeniu buniek, tkanív a orgánov. Môžu prebiehať pod obrazom cirhózy s chronickým zlyháváním pečene alebo menej často aj ako akútne zlyhanie pečene (atrézia žlčových ciest, Wilsonova choroba)
- **Hypoxia a hypoperfúzia** – poškodenie buniek tkanív a orgánov na základe hypoxie alebo hypoperfúzie alebo ich kombinácie. Hypoperfúzia môže byť lokálna (trombóza v. portae, trombóza vv. hepaticae (Budd-Chiari), poškodenie a. hepatica) alebo globálna (šok akejkolvek etiológie). Hypoxia môže byť navyše zapríčinená ochorením pľúc a dýchacích ciest, eventuálne poruchou transportu kyslíka hemoglobínom. Najčastejšie ide o akútne poškodenie, avšak pri chronickej venostáze napr. pri kardiálnom zlyhávaní môže vzniknúť aj cirhóza pečene
- **Degeneratívne ochorenia** – najčastejšie postihujú orgány preťažované, alebo s obmedzenou schopnosťou regenerácie (mozog, kĺby, obličky). Pečeň má pomerne veľkú regeneračnú

schopnosť, preto ju prakticky degeneratívne ochorenia nepostihujú. Niekedy je však cirhóza pečene nesprávne označovaná ako degeneratívne ochorenie.

- **Trauma** – pečeň je najväčší solídny orgán dutiny brušnej, ktorý je zároveň relatívne fixovaný, čo ju veľmi predisponuje k traumatickému poškodeniu. Najčastejšie ide o tupé poranenie pečene pri dopravných nehodách.

Väčšinou ide o kombináciu viacerých vyššie uvedených procesov z ktorých jeden je dominantný v závislosti od etiológie ochorenia.

Každé ochorenie vedie, v prípade zodpovedajúcej doby trvania, k poruche funkcie postihnutého orgánu, tj. jeho **zlyhaniu**. Na základe doby ktorá uplynula od prvých príznakov (klinických alebo laboratórnych) do objavenia sa zlyhávania pečene, môžeme zlyhanie definovať ako:

1. **Fulminantné** – od prvých príznakov po zlyhanie uplynú menej ako 3 dni
2. **Akútne** – od prvých príznakov po zlyhanie uplynú menej ako 3 týždne
3. **Subakútne** – zlyhanie nastane do 6 mesiacov od prvých príznakov ochorenia
4. **Chronické** – zlyhanie nastane po viac ako 6 mesiacoch od prvých príznakov ochorenia.

Časové údaje sú orientačné a vyššie uvedené sú upravené aj z didaktických dôvodov.

V skutočnosti závisia od toho čo považujeme za prvý príznak (eleváciu aktivity transamináz, ikterus, koagulopatiu) a od aktuálnej revízie odporúčaní expertov.

Fulminantné, akútne a subakútne zlyhávanie pečene nastáva najčastejšie bez prítomnosti cirhózy, chronické zlyhávanie pečene je spojené práve s aktiváciou patologickej regenerácie a prítomnosťou cirhózy pečene (pozri ďalej).

## 19. Akútne poškodenie a zlyhanie pečene (M. Janičko)

### 19.1. Úvod a definície

Akútne zlyhanie pečene (acute liver failure - ALF) je **klinický syndróm**, ktorým sa prejavujú viaceré ochorenia spôsobujúce akútne poškodenie pečene s intenzitou dostatočnou na vyvolanie funkčného zlyhania pečeneňového tkaniva u pacientov bez predchádzajúceho ochorenia pečene. Klasicky sa definuje ako akútne zlyhanie pečeneňových funkcií, prejavujúce sa vznikom Hepatálnej encefalopatie do 3-4 týždňov od prvých príznakov poškodenia pečene (klasicky ikterus). Špeciálne sa obyčajne vyčleňuje fulminantné alebo hyperakútne zlyhanie pečene s časovým intervalom ikterus -> encefalopatia 3-7 dní.

**Akútne poškodenie pečene** (acute liver injury – ALI) je poškodenie pečene rôzneho rozsahu charakterizované náhlým vzostupom aktivity transamináz a/alebo bilirubínu u pacienta bez chronického ochorenia pečene. Vždy predchádza akútnemu zlyhaniu pečene avšak nie každé akútne poškodenie pečene dospeje do zlyhania.

Presná incidencia ALF nie je známa ale veľmi všeobecne sa odhaduje na 0,7 až 0,9 prípadu na 100 tisíc obyvateľov za rok. Je však potrebné počítať s významnými regionálnymi rozdielmi. V tejto incidencii sú započítaní iba pacienti s rozvinutým zlyhaním pečene a nie všetci pacienti s akútnym poškodením pečene.

### 19.2. Etiológia

Akútne poškodenie pečene môže nastať následkom širokého spektra hepatálnych inzultov a z toho vyplývajúcich patofyziologických mechanizmov:

- **Vírusy:** Hepatitídy A, B, B+D, E, veľmi zriedkavo C, CMV, EBV, HSV, vírusy hemoragickej horúčky, Paramyxovírusy
- **Toxické poškodenie:** Muchotrávka zelená (amanitín), iné huby (gyromitrín), toxín *Bacillus cereus*, Tetrachlórmetán
  - **Lieky:** typicky Paracetamol, Amiodaron, **idiosynkraticky** NSAIDs, Sulfonamidy, Amoxicilín/klavulanát
  - **Bylinné prípravky:** ženšien, kava-kava
  - **Návykové látky:** extáza, kokaín
- **Genetické ochorenia:** Wilsonova choroba, deficit alfa-1-antitrypsínu
- **Cievne ochorenia:** Ischémia pečene, Hypoperfúzia, Budd-Chiari sy., trombóza V. Portae, trombóza A. Hepatica
- **Autoimunitná hepatitída**
- **V súvislosti s tehotnosťou:** HELLP, akútne stukovatenie pečene gravidných
- **Onkologické ochorenia:** difúzna infiltrácia pečene lymfómom, leukémia, Hepatocelulárny karcinóm (zriedka)
- **Iné:** tepelný úpal, trauma, resekcia pečene

Najčastejšími príčinami sú vírusové infekcie spolu s toxickým poškodením pečene. V Európe je pozorovaný pokles ALF následkom infekcie vírusmi hepatitídy A, B a E, avšak v celosvetovom merítku je to stále najčastejší etiologický faktor.

### 19.3. Patogenéza

Mechanizmus samotného poškodenia pečene parenchýmu je do veľkej miery individuálny a závisí od konkrétneho vyvolávajúceho faktora. Vznik samotného poškodenia a následná reakcia organizmu a ich následky sú ďalej modulované:

- vnútornými faktormi: genetickou výbavou a epigenetickými zmenami v expresii génov, mikrobiómom, komorbiditami, stavom výživy.
- vonkajšími faktormi: súčasný príjem jedla, tekutín, iných liekov, vonkajšou teplotou a pod.

Vo väčšine prípadov sa v samotnom procese poškodenia uplatňuje jednak priame poškodenie parenchýmu a následne aj reakcia imunitného systému. Zánik hepatocytov nastáva buď apoptózou (väčšinou pri akútnych vírusových infekciách) alebo nekrózou (paracetamol). Následkom masívneho zániku hepatocytov vzniká:

- Hepatocelulárna nedostatočnosť
- Záplava organizmu prozápalovými cytokínmi s ovplyvnením mikro- a makro-cirkulácie a rozvojom multiorgánového zlyhávania (MOF) (hypotenzia, renálne zlyhávanie, kardiorespiračné zlyhávanie, ARDS)

Dominantným následkom akútneho poškodenia pečene je hepatocelulárna nedostatočnosť (zlyhanie), od ktorého sa odvíja aj symptomatológia ochorenia, menej výrazne je prítomná aj portálna hypertenzia. Pri hepatocelulárnom zlyhaní typicky nastáva vznik cholestázy a ikteru, porucha syntézy plazmatických proteínov, porucha metabolizmu lipidov, porucha metabolizmu glukózy, najmä glukoneogenézy, porucha inaktívácie splanchnických a systémových mediátorov a narušenie detoxifikačnej funkcie s kumuláciou amoniaku a rozvojom hepatálnej encefalopatie. Príčinou smrti pri ALF obyčajne bývajú buď:

- neurologické komplikácie – edém mozgu, cerebrálna herniácia alebo intrakraniálne krvácanie
- cytokínová búrka s ťažkým SIRS a multiorgánovým zlyhávaním
- infekčné komplikácie (pneumónia, katérové infekcie so septickým šokom)

Vzhľadom ku krátkemu času trvania inzultu (obyčajne jednorazové poškodenie), je regenerácia fyziologická a po prekonaní kritického obdobia dochádza k obnoveniu parenchýmu pečene iba s minimálnymi štrukturálnymi zmenami, častokrát až ad integrum.

### 19.4. Diagnostika a monitorovanie stavu

Podobne ako pri chronických chorobách pečene aj v prípade ALF je nutné zhodnotiť niekoľko oblastí, ktoré sa navzájom ovplyvňujú. Prvým krokom je anamnéza, nasleduje fyzikálne vyšetrenie a laboratórne a zobrazovacie metódy. Cieľom je odhadnúť:

- Intenzitu poškodenia pečene
- Stupeň narušenia funkcie a prognózu
- Príčinu ALF
- Prítomnosť komplikácií

V diferenciálnej diagnostike je potrebné:

- Odlíšiť primárne poškodenie pečene od sekundárneho poškodenia pri systémových procesoch – sepsa, systémová hypoxia a hypotenzia, septický šok a zlyhanie pečene v rámci syndrómu MOF. Toto môže byť komplikované, pretože pokročilé zlyhanie pečene môže samotné viesť týmto komplikáciám.
- Odlíšiť akútne zlyhanie pečene (v doteraz nepoškodenej pečeni) od zlyhania nasadajúceho na chronické pečeňové ochorenie (ACLF).

#### 19.4.1. Anamnéza a fyzikálne vyšetrenie

V rámci anamnézy je potrebné získať informácie o predchádzajúcich ochoreniach pečene (ALF je iba u pacientov bez predchádzajúceho ochorenia pečene), súčasných príznakov a dĺžke ich trvania a potencionálnych príčinách. Dôležité sú informácie o možnej expozícii toxínu (vrátane času a množstvom užitia) a epidemiologickej anamnézy (infekcie vírusovou hepatitídou v okolí pacienta, očkovanie proti Hepatitíde A a B).

Medzi príznaky udávané pacientom patria únava, malátnosť, subfebrilita a najmä ožltnutie kože a slizníc, ktoré môžeme pozorovať najprv na očných bielkach (pri vzostupe sérového bilirubínu nad 30-40  $\mu\text{mol/L}$ ) a tmavý moč. Môžu sa vyskytnúť tráviace ťažkosti (nauzea, vracanie, hnačky), bolesti brucha pod pravým rebrovým oblúkom, ale aj difúzne resp. krčce), svrbenie kože (eventuálne môžeme pozorovať exkoriácie po škriabaní), tvorba modrín (môžeme pozorovať petechie, sufúzie) a príznaky hepatálnej encefalopatie (pozri kapitolu Pokročilé chronické ochorenie pečene (ACLD)/cirhóza). Menej často (najmä pri vaskulárnych príčinách ako Budd-Chiari alebo trombóza portálnej žily) sú prítomné príznaky portálnej hypertenzie ako ascites, periférne opuchy, splenomegália.

#### 19.4.2. Laboratórne vyšetrenia

Poškodenie pečene odráža najmä sérová aktivita transamináz. Pri ALF pozorujeme v úvode obvyčajne aktivitu vyššiu ako 5x hornej hranice normy (ULN), častokrát až extrémne vysoké hodnoty (100-200x ULN). V priebehu ochorenia môže dôjsť k poklesu aktivity až takmer na normálne hodnoty. Aktivita cholestatických enzýmov je elevovaná v menšom rozsahu (do 5-10x ULN).

Funkčnú poruchu pečene odráža hladina sérového bilirubínu, kde pozorujeme konjugovanú hyperbilirubinémiu, hypoalbuminémiu, komplexnú poruchu koagulácie (pokles pro aj antikoagulačných faktorov - faktor V, VII, proteín C, proteín S, antitrombín III), predĺženie protrombínového času a vzostup INR, predĺženie aPTT. Zníženie syntetickej kapacity vedie aj k hypocholesterolémii ak nie je prítomná významná cholestáza, hypoglykémii (spolu s redukovanou zásobou glykogénu v pečeni) a zníženej koncentrácii alfa fetoproteínu. Zlyhanie biotransformačnej funkcie vedie k akumulácii amoniaku, ktorý je hlavným vyvolávateľom hepatálnej encefalopatie.

Na určenie etiológie ochorenia máme k dispozícii relatívne široké armamentárium laboratórnych vyšetrení, ktoré je potrebné indikovať v súlade s anamnézou. Prvým krokom je posúdenie pomeru AST:ALT ktorý často hovorí o povahe poškodenia (akútna hepatitída - ALT>AST verus nekróza – AST>ALT). Potrebné je vyšetriť serologické markery vírusových hepatitíd a ostatných vírusov (pozri kapitolu etiológia). V prípade podozrenia na toxické poškodenie pečene je možné vyšetriť hladinu paracetamolu a amanitínu, eventuálne mykologicky vyšetriť zvyšky požitých húb. Pri hemolytickej anémii je potrebné myslieť na fulminantnú formu Wilsonovej choroby a vyšetriť sérový ceruloplazmín a odpad medi v moči.

Sprievodným nálezom býva leukocytóza s neutrofíliou, anémia, niekedy hemolytická a trombocytóza. V prípade rozvoja disseminovanej intravaskulárnej koagulácie pozorujeme trombocytopéniu. Časté bývajú poruchy acidobázy (metabolická acidóza) a mineralogramu najmä hyponatrémia alebo hypokalémia či hyperkalémia.

V rámci skríningu komplikácií je dôležité sledovať renálnu funkciu (urea, kreatinín) a zápalové parametre (redukovaná syntetická kapacita pečene limituje vzostup CRP aj prokalcitonínu, preto je vhodné vyšetřovať interleukín-6, ktorý by mal byť bežne dostupnou metódou). Pri prijíme pacienta a neskôr podľa potreby vyšetřujeme kultivácie zo spúta, moču a hemokultúry.

#### 19.4.3. Zobrazovacie metódy

V úvode je dôležité realizovať USG brucha, kde môže byť prítomná hepatomegália, ascites. Zároveň je nutné vizualizovať prietoky cez v. portae, vv. hepaticae a a. hepatica v rámci vylúčenia cievnych príčin ALI a intra a extrahepatálne žľčové cesty za účelom vylúčenia obštrukcie. USG brucha môže odhaliť aj inú patológiu v dutine brušnej, ktorá môže viesť k sekundárnemu zlyhaniu pečene (akútna pankreatitída a pod.). V prípade nemožnosti vizualizovať dôkladne orgány, cievy alebo pri sporných nálezoch pri USG vyšetření je indikované bezodkladne CT vyšetřenie brucha.

Pre vysoké riziko infekčných komplikácií je nutné realizovať RTG-hrudníka už pri prijíme pacienta a myslieť na častejšie kontrolné snímky (á 3-4 dni podľa stavu). Pri kvantitatívnej poruche vedomia (letargia, somnolencia, sopor a kóma) je potrebné realizovať CT alebo MRI mozgu za účelom diagnostiky mozgového edému resp. inej patológie CNS.

Individuálne je potrebné zvážiť benefit transjugulárnej biopsie pečene, hlavne pri pochybnostiach o prítomnosti cirhózy alebo malígnej infiltrácii pečene alebo akútnej alkoholovej hepatitíde.

#### 19.4.4. Monitoring a prognóza pacienta

Vzhľadom k vysokej mortalite je nutné intenzívne sledovanie pacienta a včasná konzultácia centra s dostupným transplantačným programom pečene. Pacient má byť hospitalizovaný na JIS, ktorá umožňuje kontinuálne monitorovanie vitálnych funkcií (EKG monitor, TK, saturácia O<sub>2</sub>, dychová frekvencia a močový výdaj). Podľa možností je výhodné monitorovať intrakraniálny tlak. Pri pokročilom zlyhaní pečene sú časté hypoglykémie, preto je potrebné sledovať glykemický profil pacienta. Z laboratórnych vyšetření je potrebné denne realizovať krvný obraz, elektrolyty, acidobázu, transaminázy, protrombínový čas, bilirubín, renálne a zápalové parametre. Sledovanie hladiny amoniaku z artériovej alebo venóznej krvi umožňuje prispôbiť množstvo proteínom vo výžive. Pri intoxikácii paracetamolom aj bežne dostupný laktát a fosfát.

Na základe vyššie uvedených vyšetření je potrebné denne prehodnotiť prognózu pacienta, ktorá slúži najmä na rozhodnutie o preklade/konzultácii transplantačného centra. Tradične používané systémy (Kings college a Clichy – tab. 1) postupne strácajú svoju presnosť a dôraz sa kladie na kombináciu hepatálneho skóre (MELD) a skóre odrážajúce multiorgánovú dysfunkciu (SOFA). Pri intoxikácii paracetamolom majú zlú prognózu pacienti s artériovým laktátom > 3,5 mmol/L pri prijíme alebo 3mmol/L po objemovej resuscitácii a sérovým fosfátom >1,2 mmol/L na 2.-3. deň po intoxikácii. O zlej prognóze svedčí aj nízka hladina alfa-fetoproteínu.

Z morfológických parametrov je ukazovateľom zlej prognózy objem pečene pod 700 mL (cm<sup>3</sup>) pri CT vyšetrení s meraním objemu.

Tabuľka 19.1. Kritériá zlej prognózy a indikácie na transplantáciu pri akútnom zlyhaní pečene	
Clichy kritériá	Kings College kritériá
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ťažká dezorientácia alebo kóma (HE 3 alebo 4 stupňa) A</li> <li>• Faktor V &lt;20% ak vek &lt; 30 rokov</li> </ul> <p>ALEBO</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Faktor V &lt;30% ak vek &gt; 30 rokov</li> </ul>	<p><b>Paracetamol</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pH z artérie &lt;7,3 po objemovej resuscitácii a 24h od intoxikácie A</li> <li>• Laktát &gt; 3mmol/L ALEBO</li> <li>• 3 z 3: HE &gt; 3st., INR &gt;6,5, kreatinín &gt;300 umol/L</li> </ul> <p><b>Non-paracetamol</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• INR &gt; 6,5 ALEBO</li> <li>• 3 z 5: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Etiológia: neznáma, AIH, DILI</li> <li>○ Vek &lt;10 alebo &gt; 40 rokov</li> <li>○ Interval ikterus-encefalopatia &gt;7 days</li> <li>○ Bilirubín &gt;300 umol/L</li> <li>○ INR &gt;3,5</li> </ul> </li> </ul>

## 19.5. Nešpecifická liečba

Špecifická liečba je postavená na neutralizácii poškodenia pečene (antidótum pri otravách, protivírusová liečba pri hepatitíde B a pod.). Špecifická liečba je vždy doplnená nešpecifickou a podpornou liečbou zameranou na jednotlivé prejavy a komplikácie.

Nešpecifická liečba väčšinou nemá vplyv na samotné poškodenie pečene či jej regeneráciu s jednou výnimkou. N-acetylcysteín (NAC) je prekursor L-cysteínu, ktorého dostupnosť je limitujúcim faktorom pri syntéze glutatiónu. Preto podávanie NAC obnovuje spotrebované hladiny glutatiónu čo sa s úspechom využíva pri otravách paracetamolom. Tento efekt, ale aj ovplyvnenie metabolizmu glutamátu v astrocytoch a priamy protizápalový účinok zapríčiňujú, že je NAC efektívny aj pri ALF inej etiológie. Preto je odporúčanie podať NAC počas prvých 72 hodín od prijatia v dávkach 150 mg/kg počas prvej hodiny, 12,5 mg/kg počas nasledujúcich 4 hodín a 6,25 mg/kg počas ostatných 67 hodín.

Čiastočný účinok nezávisle na etiológii ochorenia má aj plazmaferéza s náhradou plazmy v pomere 1:1, pokiaľ sa realizuje počas prvých troch dní po prijatí pacienta.

### 19.5.1. Obehová a respiračná podpora

Po hospitalizácii pacienta na JIS je dôležité bezodkladne zabezpečiť centrálny žilový prístup, nakoľko sa vždy predpokladá zhoršenie stavu, trombocytopenia či porucha koagulácie. V úvode, najmä u pacientov bez kardiovaskulárneho ochorenia, je dôležitá intenzívna objemová resuscitácia spojená so snahou upraviť mineralogram a acidobázu. Veľmi často býva prítomná hypotenzia, ktorú je nutné korigovať najprv objemom kryštaloïdov a koloidov, ak nie je reakcia dostatočná tak aj

vazopresormi (preferenčne noradrenalin s titráciou dávky). Cieľom je udržať centrálny venózný tlak na úrovni 8-10cm H<sub>2</sub>O a stredný artériový tlak nad 70mmHg.

V každom prípade je nutné korigovať hyponatrémiu, ktorá zhoršuje neurologickú symptomatológiu. Na rozdiel od chronických ochorení pečene je možné podať hypertonický NaCl s cieľovou hodnotou natrémie medzi 140 a 145 mmol/L.

V prípade progresie HE alebo respiračného zlyhávania v rámci MOF je potrebné zaistiť dýchacie cesty intubáciou pred aspiráciou. V prípade progresie ARDS do respiračného zlyhania je indikovaná umelá pľúcna ventilácia.

### 19.5.2. Liečba komplikácií zo strany CNS

Hlavným patogenetickým mechanizmom postihnutia CNS pri ALF je zvýšenie intrakraniálneho tlaku na podklade opuchu mozgu pri rapidnej akumulácii amoniaku a zmenách v mikrocirkulácii, metabolizme astrocytov a permeabilite hematoencefalickej bariéry. Preto trvale elevovaná hladina arteriálneho amoniaku > 200umol/L je významným prediktorom intrakraniálnej hypertenzie. Klasické príznaky pri fyzikálnom vyšetrení sú okrem poruchy vedomia (hepatálna encefalopatia) aj dilatácia zreničiek a chýbanie alebo spomalenie fotoreakcie.

Na rozdiel od encefalopatie pri chronických ochoreniach pečene ju nevieme priamo ovplyvniť medikamentózne. Rifaximín nemá dôkazy o účinnosti pri ALF a laktulóza môže priebeh ešte zhoršovať svojimi nežiadúcimi účinkami (meteorizmus a porucha črevnej pasáže, minerálové abnormality). Pacienti s intrakraniálnou hypertenziou majú byť tlmení, ležať s hlavou elevovanou v 30 stupňovom uhle. Dôležitá je dôsledná kontrola glykémie a korekcia hyponatrémie (140 - 145 mmol/L). Pri progresii poruchy vedomia možno podať hypertonický roztok NaCl alebo manitol.

### 19.5.3. Koagulácia

ALF je charakterizované narušením pôvodnej rovnováhy medzi pro a antikoagulačnými mechanizmami a sformovaním novej oveľa krehkejšej rovnováhy, ktorá môže ľahko prejsť do krvácavého stavu (intrakraniálne krvácanie, krvácanie do GITu, kožné krvácanie a pod) alebo do trombofílie (DIC, trombóza portálnej žily). Protrombínový čas (PT) alebo INR sú dôležitými ukazovateľmi prognózy pacienta ale nie rizika krvácania. Liečba zameraná na úpravu PT je indikovaná iba v prípade krvácania alebo pred invazívnym výkonom, s tým že významnejšiu rolu pri riziku krvácania má trombocytopénia. Pri trombocytopénii < 30 000/uL je pred zavedením centrálnej venózne kanyly indikované podanie trombocytárneho koncentráту. Za účelom obnovenia koagulačných faktorov môžeme podať čerstvú mrazenú plazmu alebo koncentráty koagulačných faktorov ako napr. faktor I (fibrinogén), aktivovaný faktor VII, alebo komplex faktorov protrombínového komplexu (f. II, VII, IX, X). Pri predpokladanej významnej cholestáze je indikované preventívne podávanie vitamínu K, ktorý je potrebný pri syntéze pro- aj antikoagulačných faktorov.

Podávanie PPI rutinne ako prevencia stresových vredov žalúdka je kontroverzné a v súčasnosti ho nemožno odporúčať u pacientov so zachovaným per os príjmom a dôsledne zvážiť u intubovaných pacientov pre zvýšené riziko pneumónie a progresie HE.

### 19.5.4. Obličky

Renálne zlyhanie je pri ALF relatívne časté (40-80% pacientov). Je dôležité na toto riziko myslieť a predchádzať mu zabezpečením adekvátnej hydratácie a perfúzie obličiek, včasnej

a dôslednej liečby infekcií a vyhýbaní sa nefrotoxickým liekom (aminoglykozidy, kontrastné látky). Efektivita dopamínu v zlepšení renálnej perfúzie sa nepreukázala.

Pri zlyhaní obličiek v teréne ALF je potrebné znížiť prah uvažovania o mimotelovej eliminačnej liečbe (MEL). Okrem klasických indikácií ako uremický syndróm, hyperkalémia alebo výrazná retencia tekutín je možné o MEL uvažovať aj pri proťahovanej hyperamonémii a kóme, zle korigovanej acidóze a hyponatrémii. Vzhľadom k tomu že klasická hemodialýza zvyšuje intrakraniálny tlak, je vhodné preferovať kontinuálnu veno-venóznú alebo arteriovenóznú hemofiltráciu.

#### 19.5.5. Výživa

Energetické nároky pacientov s ALF sú podobné ako pri iných kriticky chorých pacientoch. Počet kalórií sa počíta obvyčajne podľa 1,1-násobku ideálnej hmotnosti pacienta. Cieľom je zabezpečiť príjem 25-30 kcal/kg/deň perorálne podľa tolerance pacienta preferenčne enterálne, ak pacient takýto príjem netoleruje (vracanie s rizikom aspirácie), je potrebné množstvo redukovať (nie úplne vynechať) a pridať parenterálnu výživu. Ak progreduje porucha vedomia je možné zvážiť zavedenie nasogastrickej sondy.

V zložení stravy je vhodné zachovať normálny pomer makronutrientov, možné je ľahko obmedziť tuky. Obsah bielkovín by mal byť v rozmedzí 1,2-1,5g/kg/deň, pri sledovaní tolerance jednak gastrointerstínálnej a jednak progresie HE a artériového amoniaku. V štandardnom systéme diét je to diéta č. 4. Dodatočné infúzie aminokyselín môžu viesť k nárastu sérového amoniaku a progresii HE, preto nie sú paušálne odporúčané.

V prípade potreby parenterálnej výživy je možné použitie štandardných tukových emulzií obsahujúce mastné kyseliny s dlhým a stredným reťazcom. U niektorých pacientov s mitochondriálnou dysfunkciou eventuálne aj tlmených propofolom však môže tuková zložka potenciovať poškodenie pečene, preto je potrebné monitorovať kreatín-kinázu a sérové hladiny triglyceridov s cieľom < 3mmol/L.

Vzhľadom k riziku hypoglykémii na jednej strane a centrálnej inzulínovej rezistencii na strane druhej je potrebná prísna glykemická kontrola infúziou glukózy a inzulínu s cieľom udržať glykémie v rozmedzí 8-11 mmol/L.

#### 19.5.6. Extrakorporálna podpora pečene a transplantácia

Z povahy akútneho poškodenia pečene vyplýva, že pokiaľ sa odstráni príčina a premostí kritické obdobie ťažkého zlyhania pečene tak samotná regenerácia pečene by mala obnoviť jej funkciu. Podobné dočasné riešenie by bolo výhodné aj v prípade čakania na darcovský orgán pri transplantácii pečene. Preto je veľmi lákavá myšlienka dočasnej extrakorporálnej podpory pečene. V experimente boli použité viaceré systémy albumínovej dialýzy (MARS) alebo bioarteficiálnej pečene (ELAD), avšak výsledky sú sporné a podľa súčasných odporúčaní je ich použitie limitované na klinické štúdie.

Transplantácia pečene je efektívna pri liečbe akútneho zlyhania pečene, avšak je spojená s významným rizikom a následkami. Prežívanie pacientov transplantovaných pre akútne zlyhanie pečene je oproti pacientom s elektívnou transplantáciou horšie až o 25%. Preto je dôležitá správna indikácia týchto pacientov, pri ktorej treba brať ohľad na nasledovné:

- Identifikovať pacientov s vysokou pravdepodobnosťou úmrtia pri konzervatívnej liečbe dostatočne skoro nato aby sa transplantácia stihla realizovať
- Identifikovať pacientov s vysokým potenciálom uzdravenia pri konzervatívnej liečbe bez potreby transplantácie
- Identifikovať pacientov s príliš nízkou pravdepodobnosťou priaznivého priebehu transplantácie.

Práve z týchto dôvodov je potrebné využívať externe validované prognostické parametre a modely (Kings College, Clichy a iné) a nespoliehať sa na vlastné skúsenosti (pozri kapitolu monitoring a prognóza pacienta). Súčasne je dôležité správne posúdiť kontraindikácie, hlavne s ohľadom nato že neexistuje liečebná alternatíva. Medzi kontraindikácie patrí multiorgánové zlyhávanie ale aj zlyhanie jedného dôležitého orgánu (srdce, pľúca), ďalej aktívna infekcia a tiež dlhšie trvajúce hlboké poškodenie CNS (fixovaná mydriáza, areflexia), aktívna malignita a AIDS.

### 19.5.7. Infekcia

Pacienti s ALF sú imunokompromitovaní a majú významne vyššie riziko infekcie. Prítomnosť infekcie výrazne komplikuje priebeh ochorenia najmä zvýšením rizika vzniku MOF a septického šoku. Medzi najčastejšie infekcie patrí pneumónia (cca 50%), infekcie močových ciest, infekcie spojené s venóznym prístupom a spontánna bakteriémia. U pacientov s potrebou dlhšej intenzívnej starostlivosti sa pridružujú plesňové infekcie.

V diagnostike sa nemožno spoliehať na klasické príznaky a zápalové parametre, pretože bývajú často negatívne (CRP aj prokalcitonín su syntetizované pečeňou). Potrebné je mať vysoký stupeň podozrenia na infekčné komplikácie už pri menších zmenách klinického stavu (subfebrilita, zhoršovanie vedomia, hypotenzia) najmä po predchádzajúcom zlepšení. Z laboratórnych vyšetrení možno odporúčať mikrobiologickú surveillance (pravidelné výtery z hrdla, moč alebo hemokultúry podľa klinickej situácie), sledovanie dynamiky bielej zložky v krvnom obraze a vyšetrenie Interleukínu-6. Vhodné je vyšetrovať aj serologické markery plesňových infekcií (manán, galaktomanán), ktoré sú síce často falošne pozitívne, ale málokedy falošne negatívne.

Preventívne podávanie antibiotík (systémových ani črevných) nie je odporúčané. Pri komunitných infekciách ako empirickú liečbu používame obvyčajne cefalosporíny 3. generácie, pri nosokomiálnej infekcii je vzhľadom k riziku polyrezistentného kmeňa nutné už iniciálne a empiricky začať liečbu karbapenémom alebo piperacilín/tazobaktámom. Ak podstúpil pacient invazívne procedúry tak aj v kombinácii s vankomycínom na pokrytie meticilín rezistentného stafylokoka.

## 19.6. Niektoré špecifické prípady Akútneho zlyhania pečene s výskytom v klinickej praxi

### 19.6.1. Otrava Muchotrávkou zelenou

Otravu touto hubou pozorujeme v sezóne leto/jeseň pravidelne niekoľkokrát. Najdôležitejší toxín tejto huby je  $\alpha$ -amanitín, ktorý je silným inhibítorom RNA polymerázy II, čím významne znižuje proteosyntézu čo vedie k zániku bunky. Inhibícia RNA polymerázy II je ireverzibilná a po naviazaní amatoxínu už nie je možné zániku bunky zabrániť, avšak nie všetky bunky sú poškodené ihneď. Dôležitý je aj enterohepatálny obeh, kedy sa amatoxín vylúčený žľazou späť vstreba v čreve a vedie k poškodeniu ďalších hepatocytov. Poškodzuje všetky bunky s vysokou replikáciou a možnosťou priameho kontaktu s toxínom (črevné, pečenné, renálne). Histologicky pozorujeme

v pečeni rozsiahle centrilobulárne nekrózy. Letálnou dávkou môže byť 50g huby, čo zodpovedá 1-3 plodniciam.

Prvé príznaky nastávajú po 6-24 hodinách a trvajú zhruba 24 hodín. Odrážajú poškodenie čreva, dominujú bolesti brucha, vracanie a vodnaté hnačky častokrát s prímiesou krvi. Môže byť prítomná zvýšená telesná teplota a znaky dehydratácie. Väčšina otráv inými hubami (nejedlými) sa prejavuje podobnými príznakmi avšak s oveľa kratšou latenciou, preto je neskorší nástup príznakov vždy podozrivý z intoxikácie muchotrávkou zelenou. Latentná fáza po odznení gastrointestinálnej symptomatológie trvá tiež približne 24 hodín. Toxín sa dostáva do pečene a býva už prítomná elevácia aktivity transamináz. Tri až štyri dni po konzumácii huby nastáva hepatorenálna fáza intoxikácie s príznakmi akútneho zlyhania pečene a obličiek (viď vyššie). Mortalita závisí od individuálnej vnímavosti, môže byť až do 50%, avšak v prípade včasnej liečby je zvyčajne nižšia ako 5%.

Laboratórne pozorujeme najmä veľmi vysoké sérové aktivity transamináz s postupným kompletným laboratórnym obrazom akútneho zlyhania pečene. Dostupné je vyšetrenie amatoxínu/amanitínu v moči. Dôležité je mykologické vyšetrenie zvyškov húb alebo zvratkov.

Prvým krokom je dekontaminácia, aj v prípade relatívne neskorej prezentácie pacienta (12-24hod od požitia) sa odporúča výplach žalúdka. Indikované sú vysoké dávky aktívneho uhlia – 20-40g každé 3-4 hodiny a laktulóza za účelom zrýchlenia črevnej pasáže. Odporúčaná je forsírovaná diuréza a čiastočne efektívna je hemoperfúzia pokiaľ je realizovaná do 30hodín od intoxikácie.

Špecifická liečba je relatívne účinná a spočíva v podávaní silibinínu (Legalon SIL™), ktorý blokuje vstup amatoxínu do bunky. Odporúčaná dávka je 5mg/kg iv. bolusovo nasledovaná 20 mg/kg/24hod kontinuálnou infúziou. V prípade nedostupnosti silibinínu je možné podať Penicilín G vo vysokých dávkach (1 milión jednotiek/kg/deň kontinuálnou infúziou). Nešpecifická liečba je uvedená v predchádzajúcej kapitole.

#### 19.6.2. Otrava paracetamolom

Paracetamol (tiež acetaminophen) je súčasťou veľkého množstva voľno-predajných liekov proti teplote, nachladnutiu a chrípke. Pôsobí ako účinné antipyretikum a analgetikum. Vzhľadom k formulácii lieku (500mg tablety) je relatívne jednoduché dosiahnuť minimálnu toxickú dávku pre zdravých jedincov (125mg/kg/24hodín). Dávka 250mg/kg spôsobí akútne zlyhanie pečene u 50% jedincov. Otrava paracetamolom je jednou z najčastejších príčin akútneho zlyhania pečene.

Paracetamol je v pečeni metabolizovaný tromi cestami, pričom toxický je iba jeden metabolit (N-acetyl-p-benzochinón imín – NAPQI). NAPQI je konjugovaný glutatiónom na netoxické metabolity. V prípade predávkovania sa paracetamolom dochádza k deplécii glutatiónu a akumulácii toxického NAPQI, ktorý poškodzuje bunkové membrány a vedie k nekróze hepatocytov.

Priebeh intoxikácie je charakterizovaný latentnou, väčšinou asymptomatickou, fázou do 24 hodín po požití, kedy ešte nedochádza k vzostupu aktivity transamináz, následne počas ďalších 24 hodín už registrujeme eleváciu aktivity transamináz a niekedy aj metabolickú acidózu. Na tretí deň po požití sa už objavujú príznaky ALF (viď vyššie). V prípade priaznivého priebehu dochádza k úprave transamináz po 5. dni od intoxikácie.

V diagnostike je dôležitá anamnestická informácia o požití lieku a vyšetrenie hladiny paracetamolu v sére, ktorú je potrebné vyšetriť najskôr 4 hodiny po intoxikácii.

Nešpecifická liečba začína dekontamináciou – výplach žalúdka a aktívne uhlie (20-40g každé 3-4 hodiny) a pokračuje symptomatickou a podpornou liečbou podľa príslušnej kapitoly. Špecifické antidótum je N-acetylcysteín, ktorý je prekursorom glutatiónu a vedie k rýchlemu obnoveniu jeho hladiny. Potrebu liečby umožňuje odhadnúť Rumackov-Matthewov nomogram. Väčšinou sa odporúča podať antidótum po požití 7,5g paracetamolu. N-acetylcysteín podávame v dávke 150mg/kg i.v. počas prvej hodiny, 50mg/kg počas nasledujúcich 4 hodín a 100mg/kg počas ďalších 16 hodín, riedený do 5% glukózy.

### 19.6.3. Poliekové akútne poškodenie pečene

Viac ako 1200 chemických látok je dávaných do súvisu s toxickým/liekovým poškodením pečene. Okrem klasických liekov sú to bylinné výživové doplnky, návykové látky a priemyselné chemikálie. Výskyt poliekového poškodenia pečene (DILI – drug induced liver disease) je odhadovaný na cca 10 prípadov na 100 tisíc obyvateľov ročne. Medzi 10 liekov najčastejšie spôsobujúcich DILI (okrem predávkovania sa paracetamolom) patrí 1) amoxicilín/klavulanát, 2) isoniazid, 3) nitrofurantion, 4) trimetoprim/sulfametoxazol, 5) minocyklín, 6) cefalexín, 7) azitromycín, 8) ciprofloxacín, 9) diklofenak, 10) levofloxacín.

#### 19.6.3.1. Patogenéza

Lieky zapríčiňujúce DILI obyčajne patria do dvoch kategórií. Prvou sú fakultatívne hepatotoxické lieky, kde je jasne dokázaný súvis s poškodením pečene, čiastočne alebo úplne preukázaný patomechanizmus a sledovateľná závislosť od dávky (paracetamol, kyselina valproová, metotrexát, síran železnatý používaný pri substitučnej liečbe sideropénie). Druhú kategóriu tvoria idiosynkratické (náhodné alebo chaotické) hepatotoxické reakcie, ktoré sú ťažko predikovateľné a nezávisia od dávky (NSAIDs, isoniazid, amoxicilín/klavulanát, statíny, amiodaron a iné). Navyiac idiosynkratické DILI môže nastať aj niekoľko mesiacov/rok po začatí užívania lieku a pretrvávať aj po jeho ukončení. Riziko vzniku hepatotoxikkej reakcie zvyšujú aj iné vonkajšie a vnútorné faktory ako genetická predispozícia, vek, komorbidity, súčasne podávaná liečba, alkohol a iné.

Reakcia na liek môže najčastejšie (>90%) vyvolať akútne DILI (ALI zapríčinené liekom) alebo chronické DILI (pokiaľ poškodenie trvá viac ako 1 rok), ktoré môže prechádzať až do cirhózy. Akútne DILI sa častejšie manifestuje iba laboratórnymi znakmi poškodenia pečene (prípade spolu s ikterom, menej často dochádza k rozvinutému ALF (okrem prípadov predávkovania paracetamolom). Podiel DILI (okrem paracetamolu) na ALF je zhruba rovnaký ako akútna hepatitída A a B spolu.

Medzi patogenetické mechanizmy vedúce k poškodeniu pečene patrí:

- **Toxicita spojená so žiadúcim účinkom lieku** – napríklad inhibícia HMGCoA statínmi vedie k poklesu hladiny mevalonátu, ktorý je prekursorom cholesterolu, ale aj ubiquinónu a hému, dôležitým komponentom mitochondriálneho dýchacieho reťazca.
- **Dysfunkcia mitochondrií** – vedie k poruche tvorby energie vo forme ATP (NSAIDs)
- **Tvorba reaktívnych metabolitov** – metabolická aktivácia. Procesom metabolizácie xenobiotík vznikajú reaktívne metabolity, najmä kyslíkové radikály, ktoré vedú k poškodeniu okolitých molekúl (DNA, lipidy, proteíny, glutatión).

- **Aktivácia imunitného systému a poškodenie parenchýmu zápalovou reakciou** -aktivácia imunitného systému má buď charakter imunoalergickej hepatitídy (aj s inými príznakmi precitlivelosti – kožný exantém, teploty, hypereozinofília) alebo autoimunitnej hepatitídy s pozitívou autoprotilátok.

### 19.6.3.2. Diagnostika

Dôležitá je podrobná anamnéza nielen terajšieho ochorenia, ale aj užívaných liekov a výživových doplnkov a časovej súvislosti s objavením sa DILI. Napriek určitým nedostatkom je veľmi výhodné overiť si potencionálnu hepatotoxicitu všetkých užívaných liekov v databáze LiverTox (<https://livertox.nih.gov>).

Pacienti sú často asymptomatickí, alebo udávajú nešpecifické príznaky ako únava, slabosť, nechutenstvo, nauzea, vracanie, teploty, svrbenie alebo kožný výsev. Ikterus môže byť v úvode následkom cholestázy (výrazne konjugovaná hyperbilirubinémia), neskôr aj následkom hepatocelulárneho zlyhania. Laboratórne dominuje najmä zvýšená aktivita transamináz a cholestatických enzýmov, ktoré niekedy dosahujú extrémne hodnoty.

Akútne DILI podľa laboratórneho obrazu (R pomer je pomer medzi ALT a ALP, pričom sú obe vyjadrené ako násobok hornej hranice normy) zvykneme deliť na hepatocelulárne ( $R \geq 5$ ), cholestatické ( $R \leq 2$ ) alebo zmiešané (R medzi 2 a 5). Toto delenie môže prispieť k identifikácii potencionálnej príčiny (lieku).

Najmä u chronických DILI prichádza do úvahy aj biopsia pečene.

Pokiaľ DILI progreduje do ALF môžeme pozorovať ostatné klinické a laboratórne znaky (viď príslušnú kapitolu).

Vzhľadom ku komplikovanej diagnostike je vhodné využívať rizikové skóre – RUCAM, ktoré integruje viaceré klinické príznaky, rizikové faktory a laboratórne nálezy.

Zhodnotenie závažnosti DILI závisí na prítomnosti symptómov a laboratórnych znakov zlyhania pečene (viď vyššie) a stupňa elevácie sérovej aktivity transamináz. Pacienti s  $ALT \geq 3 \times ULN$  a celkovým bilirubínom  $\geq 2 \times ULN$  pri vylúčení cholestázy alebo iných príčin majú zhruba 10% riziko úmrtia zapríčineného DILI (Hy's law).

### 19.6.3.3. Liečba

Prvým krokom je vynechanie zodpovedného lieku/prípravku ale v zásade aj rozsiahla redukcia ostatnej liečby najmä pri polypragmázii. Špecifická liečba zvyčajne nie je dostupná s výnimkou N-acetylcysteínu pri intoxikácii paracetamolom a L-karnitínu pri intoxikácii kyselinou valproovou.

Liečba glukokortikoidmi je veľmi sporná a nemá žiadnu oporu v evidence based medicine. Táto liečba môže prichádzať do úvahy ak progreduje cholestáza po vynechaní lieku u atopického pacienta, sú prítomné príznaky hypersenzitívnej reakcie (DRESS - Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) alebo laboratórny či histologický nález autoimunitnej hepatitídy spustenej liekom.

Ostatná nešpecifická liečba sa riadi zásadami uvedenými v kapitole akútne zlyhanie pečene.

#### 19.6.3.4. Niektoré vybrané toxické lieky

Najčastejším liekom zapríčiňujúcim DILI je **amoxicilín/klavulanát**. Poliekové poškodenie môže byť spôsobené samotným amoxicilínom ale častejšie je príčinou kyselina klavulanová. Hepatotoxicita je idiosynkratická, poškodenie pečene má cholestatický charakter a môže nastať až niekoľko týždňov po ukončení liečby. Poškodenie pečene je mierne alebo stredne intenzívne avšak boli popísané aj fatálne prípady. Poškodenie pečene vzniká pravdepodobne na imunoalergickom podklade, napriek tomu kortikoidy nie sú indikované a liečba je iba podporná.

Druhým najčastejším liekom spôsobujúcim DILI je isoniazid, ktorý je často používaný v liečbe tuberkulózy. Mierne zvýšenie aktivity transamináz sa vyskytuje až u 20% liečených pacientov, avšak nezriedkavé (1%) sú aj ťažké prípady ALF niekedy aj s fatálnym priebehom. Typicky sa DILI manifestuje po 2 týždňoch až 6 mesiacoch podávania. Hepatotoxicita je idiosynkratická s obrazom hepatocelulárneho poškodenia, typicky imitujúce hepatitídu s dominantnou eleváciou aktivity ALT. Predpokladaným mechanizmom toxicity je akumulácia niektorého z intermediárnych metabolitov isoniazidu. Riziko poškodenia je vyššie pri chronickom ochorení pečene, malnutrícii, vyššom veku alebo genetických variáciách niektorých enzýmov (komplex N-terminálnych acetyltransferáz alebo CYP 2E). Liečba spočíva vo vynechaní isoniazidu a podpornej liečbe podľa rozsahu poškodenia a symptomatológie (viď kapitola nešpecifická liečba ALF).

Nesteroidné antiflogistiká sú extrémne často užívané lieky účinné ako symptomatická liečba zápalu, bolesti alebo horúčky. Mierne zvýšenie aktivity transamináz sa vyskytuje do 15% pacientov, avšak manifestné poškodenie pečene s ikterom alebo ALF je zriedkavé (1-5 prípadov na 100 000 preskripcií). Hepatotoxicita je idiosynkratická a patomechanizmus poškodenia nie je celkom objasnený. V prípade miernej elevácie transamináz možno po vynechaní lieku očakávať úpravu do 1 až 3 mesiacov, avšak veľmi zriedkavo pri rozvinutom ALF môže byť priebeh až fatálny. V prípade pretrvávania elevácie transamináz pri vynechaní lieku možno zvážiť liečbu glukokortikoidmi.

Statíny patria medzi celosvetovo najčastejšie dlhodobo užívané lieky. Vzhľadom k počtu pacientov ktorí tieto lieky užívajú, boli hlásené viaceré prípady ALI. Mierne a klinicky nevýznamné zvýšenie aktivity transamináz sa vyskytuje do 3% pacientov užívajúcich vysoké dávky statínov. Je pravdepodobne zapríčinené akumuláciou niektorého toxického metabolitu alebo miernou inhibíciou syntézy ubiquinónu a hému a následným narušením energetického metabolizmu. Po určitom čase podávania dochádza k adaptácii metabolických procesov a normalizácii sérovej aktivity transamináz. Vynechanie statínu je v tomto prípade potrebné iba v prípade vzostupu ALT nad 10x ULN alebo objavení sa príznakov ALI. Idiosynkratické ťažké DILI spojené s ALF je popisované zriedkavo (1,2 na 100 000 pacientov). Toto poškodenie má často znaky indukovanej autoimunitnej hepatitídy vrátane pozitivity autoprotilátok. Ak pretrváva ALI aj po vynechaní liečbu indikovaná je imunosupresívna liečba ako pri autoimunitnej hepatitíde.

### 19.7. Literatúra

LATA, Jan, VAŇÁSEK, Tomáš a kol. Kritické stavy v hepatológii. Praha: Grada Publishing, rok. Počet strán s. ISBN.

LARREY, Dominique, URSIC-DEDOYA, Jose, MEUNIER, Lucy. Drug-induced Hepatotoxicity. In: SCHIFF, Eugene, MADDREY, Willis, REDDY, K. Rajender(eds). Schiff's Diseases of the Liver. 12th edition. Oxford: Wiley Blackwell, 2018, s.740-774.

European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *Journal of Hepatology*. 2017, č. 5, s. 1047–1081

## 20. Pokročilé chronické ochorenie pečene (ACLD)/cirhóza (M. Janičko)

### 20.1. Definície

Každé dlhodobé chronické ochorenie postihujúce pečeň spôsobuje poškodzovanie jej parenchýmu. Pečeň reaguje na svoje chronické poškodzovanie dvoma procesmi. Prvým procesom je regenerácia parenchýmu a druhým nahradzovanie funkčného parenchýmu väzivom. Tomuto procesu sa hovorí **fibrogenéza**. Je to dynamický proces náhrady fyziologickej extracelulárnej matrix patologickým väzivovým tkanivom. Nahromadenie väzivového tkaniva v pečeni je označované ako **fibróza**, čo je popis stavu prítomnosti väzivového tkaniva v pečeni. **Cirhóza pečene** je histologický pojem, ktorý popisuje akumuláciu väčšieho množstva väziva ktoré charakteristicky vytvára väzivové pruhy medzi portálnou oblasťou pečeneového lalôčika a centrálnou vénou. Keďže pojem „cirhóza“ je vo svojej podstate založený na histologickom obraze, bol do klinickej praxe zavedený pojem **pokročilé chronické ochorenie pečene (ACLD)** ktoré je charakterizované ako chronické poškodenie pečene (trvajúce viac ako 6 mesiacov), prejavujúce sa laboratórnymi, klinickými a morfológickými príznakmi charakteristickými pre cirhózu pečene bez nutnosti histologického potvrdenia.

### 20.2. Epidemiológia

Cirhóza pečene predstavuje významnú záťaž na zdravotný systém (tzv. health-burden). Na Slovensku je to 5-6 najčastejšia príčina úmrtia (podľa roku a metodiky) a medzi pacientami v druhej polovici ekonomicky aktívneho veku (40-65 rokov) predstavuje až 3. najčastejšiu príčinu úmrtia (> 10% úmrtí zapríčiňuje cirhóza pečene). Zároveň je to najčastejší dôvod transplantácie pečene (99%). Na Slovensku sa ročne vykoná cca 30-40 transplantácií pečene pri potrebe cca 60-70 transplantácií. Prevalencia cirhózy závisí od ochorení, ktoré k nej vedú ale predpokladá sa cca 2,5% prevalencia medzi celkovou populáciou SR.

### 20.3. Etiológia

Spektrum ochorení schopných zapríčiniť chronické poškodenie pečene je rozmanité. Napriek odlišným príčinám však prirodzený priebeh týchto ochorení v určitom bode konverguje do spoločnej cesty, vedúcej prostredníctvom fibrózy až do jej konečného štádia, t.j. cirhózy pečene.

V súčasnosti medicína pozná viac ako 100 definovaných nozologických jednotiek postihujúcich pečeň. Medzi hlavné príčiny fibrózy pečene v rozvinutých krajinách patrí vírusová hepatitída C, chronické exotoxické poškodenie najmä alkoholom a nealkoholová steatohepatitída. Na Slovensku je najčastejšou príčinou cirhózy pečene Alkoholová choroba pečene, približne v 60-80% prípadov, nasledovaná vírusovými hepatitídami v 10-20%. Na druhej strane, najčastejšou chronickou chorobou pečene je Nealkoholová steatóza pečene (v 60-70%), ktorá však so sebou nesie nižšie riziko progresie do cirhózy.

Veľmi často je u pacientov prítomných viacero potencionálnych príčin cirhózy súčasne – napr. chronická vírusová hepatitída a alkohol. V tomto prípade je riziko vzniku cirhózy násobne vyššie v porovnaní s prítomnosťou len jednej potencionálnej príčiny. Pokiaľ sa nepodarí objasniť príčinu cirhózy u konkrétneho pacienta hovoríme o kryptogénnej cirhóze. Prehľad ochorení ktoré môžu viesť k cirhóze pečene (pokročilému chronickému ochoreniu) je v tabuľke 20.1.

**Tab. 20.1. Možné príčiny – rizikové faktory cirhózy pečene.**

Skupina	Ochorenie	Podtyp
Infekcie	Chronická vírusová infekcia B	
	Chronická vírusová infekcia C	
Autoimunitné ochorenia	Autoimunitná hepatitída	
	Primárna biliárna cholangitída	
	Primárna sklerotizujúca cholangitída	
	Sarkoidóza pečene	
Toxické	Alkoholová choroba pečene	
	Sekundárna biliárna cirhóza	
	Iné enviromentálne toxíny	Tetrachlórmétán, Arzén, Paracetamol, Amanitín
Metabolické	Nealkoholová steatóza pečene	
	Wilsonova choroba	
	Hemochromatóza	
	Deficit alfa-1 antitrypsínu	
	Cystická fibróza	
	Porfýrie	Porfýria cutanea tarda
		Kongenitálna erytropoetická porfýria
		Erytropoetická protoporfýria
	Metabolické ochorenia detského veku	Mitochondriálne hepatopatie
		Hereditárna intolerancia fruktózy
		Galaktozémia
		Hereditárna tyrozinémia
		Gaucherova choroba
		Choroby z ukladania glykogénu (Typ III Coriho choroba, Typ IV Andersenova choroba)

## 20.4. Patogenéza

Vznik každého ochorenia závisí od súhry vonkajších a vnútorných faktorov. Vonkajšími faktormi môžu byť napr. vírusová infekcia, alkohol, diéta, pohybový režim a podobne, ktoré vplývajú na organizmus negatívne buď priamo alebo pôsobia ako spúšťač neprimeranej alebo narušenej odpovede organizmu. Medzi vnútorné faktory patria najmä vek, genetické variácie, epigenetické zmeny ale aj variabilita komenzálnej mikrobioty hostiteľského organizmu. Prítomnosť jednotlivých príčin cirhózy u daného jedinca preto nemôžeme považovať za istotu vzniku tohto ochorenia. Tieto etiologické faktory môžeme skôr považovať za rizikové faktory s rozdielnou mierou rizika. Napríklad riziko vzniku alkoholovej cirhózy u jedinca konzumujúceho rizikové množstvo alkoholu je asi 15% v priebehu 5 rokov. Jediniec infikovaný vírusom chronickej hepatitídy C má v priebehu svojho života asi 15-30% riziko vzniku cirhózy. Pacient s nealkoholovou steatózou pečene má 2-4% riziko vzniku cirhózy pečene v priebehu niekoľkých desaťročí.

Prvým krokom procesu, ktorý v konečnom dôsledku vedie až k vzniku cirhózy pečene je prítomnosť jedného alebo viacerých vonkajších rizikových faktorov, ktorý následne vyvolá odpoveď,

ktorá je modulovaná všetkými faktormi (rizikovými aj protektívnymi) na strane organizmu. Táto odpoveď je charakterizovaná patologickou regeneráciou, tzn. regeneráciou, ktorá je dlhodobo narušená prítomnosťou primárneho poškodenia.

Patogenéza poškodenia pečene jednotlivými nozologickými jednotkami bude spomenutá v príslušných kapitolách (a. Vírusové hepatídy, b. Nealkoholová tuková choroba pečene, c. Autoimunitné choroby pečene, d. Alkoholová choroba pečene), preto na tomto mieste spomenieme len základné koncepty.

### **Vírusové hepatídy**

V procese poškodenia tkaniva dominuje najmä aktivácia imunitného systému sprostredkovaná expresiou vírusových antigénov na povrchu hepatocytov (aktivácia cytotoxické T-lymfocytov, ktoré zapríčiňujú apoptózu hepatocytov prostredníctvom Fas receptora a produkcia cytokínov spúšťajúcich fibrogenézu - IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ ), avšak niektoré štúdie naznačujú, že môže existovať aj priamy cytopatický efekt vírusu. Akumulácia HbsAg proteínu v hepatocyte jednak zvyšuje citlivosť bunky na iné stimuly (endotoxín, IFN $\gamma$ ) ale je aj priamo toxická a zapríčiňuje nekrózu hepatocytu, ktorá je závislá od intracelulárnej koncentrácie kapsulárneho proteínu. Pri víruse hepatitídy C zatiaľ neboli publikované štúdie, ktoré by naznačovali cytotoxický efekt, avšak pozorované boli vírusom indukované zmeny metabolizmu podieľajúce sa na akumulácii tukových častíc.

### **Autoimunitná hepatitída**

Chronická autoimunitná hepatitída sa na rozdiel od vírusových hepatitíd vyznačuje narušením funkcie CD4 T-lymfocytov. Prítomnosť najmä B-lymfocytov a Th lymfocytov v bunkových infiltrátoch portálnych zón svedčí najmä o aktivácii protilátkovej imunity, avšak doteraz nie je určený cieľový antigén týchto protilátok. Význam autoprotilátok v sére nie je pre patomechanizmus známy, ale majú využitie v diagnostike tohto ochorenia.

### **Alkoholová choroba pečene**

Toxický efekt etanolu je sprostredkovaný najmä jeho metabolitmi, medzi ktorými má výsadné postavenie acetaldehyd, avšak aj samotná molekula etanolu môže pôsobiť toxicky. Metabolizmus etanolu mení redoxný potenciál hepatocytu, spomaľuje energetický metabolizmus a tvorbu glukózy, znižuje proteosyntézu a zvyšuje fragilitu lyzozómov. Acetaldehyd je významným zdrojom oxidatívneho stresu, spôsobuje vyplavenie katecholamínov a pri dlhodobo zvýšenej koncentrácii v krvi sa neenzymaticky viaže na bielkoviny krvi a bunkových membrán. Tieto zmeny vedú k zániku hepatocytov nekrozou ale aj apoptózou. Následná aktivácia imunitného systému vedie k spusteniu procesu fibrogenézy.

### **Nealkoholová tuková choroba pečene**

Zvýšené ukladanie tuku v pečeni vedie prostredníctvom viacerých mechanizmov k poškodeniu hepatocytov, tzv. lipotoxicitou. Lipotoxicita môže byť priama - nadmerné zaťaženie hepatocytu voľnými masnými kyselinami vedie k zvýšenej miere ich apoptózy, alebo nepriama - (i) oxidácia masných kyselín v hepatocyte vedie k zvýšenej tvorbe kyslíkových radikálov, (ii) nadmerná koncentrácia voľných masných kyselín narušuje funkcie endoplazmatického retikula čo vedie

k poruche posttranslačných úprav proteínov. Kumulácia týchto odchýliek vedie k aktivácii nekrózy a apoptózy hepatocytov a naštartovaniu fibrogenézy.

#### 20.4.1. Priebeh chronických ochorení pečene

Celý proces chronického ochorenia pečene má niekoľko fáz (Obrázok 20.2).

1. **Poškodenie** – na začiatku ochorenia je poškodenie tkaniva pečene, toto poškodenie nielen celý proces spúšťa, ale je potrebné aj počas jeho priebehu minimálne po štádium pokročilej kompenzovanej cirhózy. Poškodenie tkaniva je obvyčajne dlhodobé (roky) s nízkou intenzitou, kedy je dostatočný časový priestor na aktiváciu patologickej regenerácie. Akútne poškodenie pečene je charakterizované krátkodobým ale extrémne intenzívnym poškodením parenchýmu.
2. **Fibrogenéza** – proces patologickej regenerácie pečene parenchýmu spojený s nahradzovaním funkčného parenchýmu väzivom, ktoré narúša mikroštruktúru pečene
3. **Kompenzovaná cirhóza** – chronické ochorenie pečene spĺňa alebo v minulosti spĺňalo buď priame (histologické) alebo nepriame kritériá cirhózy pečene (morfologické, klinické alebo laboratórne) ale v čase hodnotenia nie sú prítomné žiadne klinické alebo laboratórne príznaky ochorenia.
4. **Dekompenzovaná cirhóza** – chronické ochorenie pečene s príznakmi hepatálneho zlyhávania a/alebo portálnej hypertenzie. Po ústupe týchto príznakov hovoríme o **rekompensácii ochorenia** t.j. návrate do štádia kompenzovanej cirhózy.
5. **Acute-on-chronic liver failure** – je relatívne nový koncept (z roku 2013), ktorý popisuje špeciálny podtyp akútnej dekompenzácie sprevádzanej zlyhaním viacerých orgánových systémov s vysokou mortalitou.
6. **Smrť alebo transplantácia pečene** – príčinou smrti pacientov s dekompenzovanou cirhózou pečene je buď priamo hepatocelulárne zlyhanie (vyčerpanie energetických zásob a zlyhanie metabolizmu, akumulácia toxínov s progresiou hepatálnej encefalopatie) alebo komplikácie (často krvácanie z pažerákových varixov, infekcia, kombinované zlyhanie pečene a obličiek, pečene a pľúc alebo pečene a srdca).

Dlhotrvalé poškodenie pečene vyššie uvedenými procesmi s relatívne nízkou intenzitou vedie k aktivácii regeneračných mechanizmov. Vzhľadom k permanentnému poškodeniu však táto regenerácia nie je plnohodnotná (ako napríklad pri niektorých krátkotrvajúcich akútnych poškodeniach pečene, poranení alebo resekcií pečene), ale aj tá prebieha patologicky. Počas regenerácie dochádza k nahradeniu významnej časti pečene parenchýmu fibróznym tkanivom, čo vedie k narušeniu mikro ale aj makroštruktúry pečene a pri dostatočnom množstve takéhoto fibrózneho tkaniva až k zlyhaniu pečenej funkcie. Celý tento proces sa nazýva **fibrogenéza** a jeho výsledkom je akumulácia väziva v pečeni – **fibróza** (pozri nižšie). Intenzita fibrogenézy nie je počas celého priebehu ochorenia konštantná. V závislosti od intenzity poškodenia môžu byť prítomné epizódy zvýšenej aktivity fibrogenézy (napr. vzplanutie vírusovej hepatitídy alebo alkoholová hepatitída pri nárazovej zvýšenej konzumácii alkoholu). Tieto epizódy môžu nastať prakticky v celom priebehu chronického ochorenia pečene.

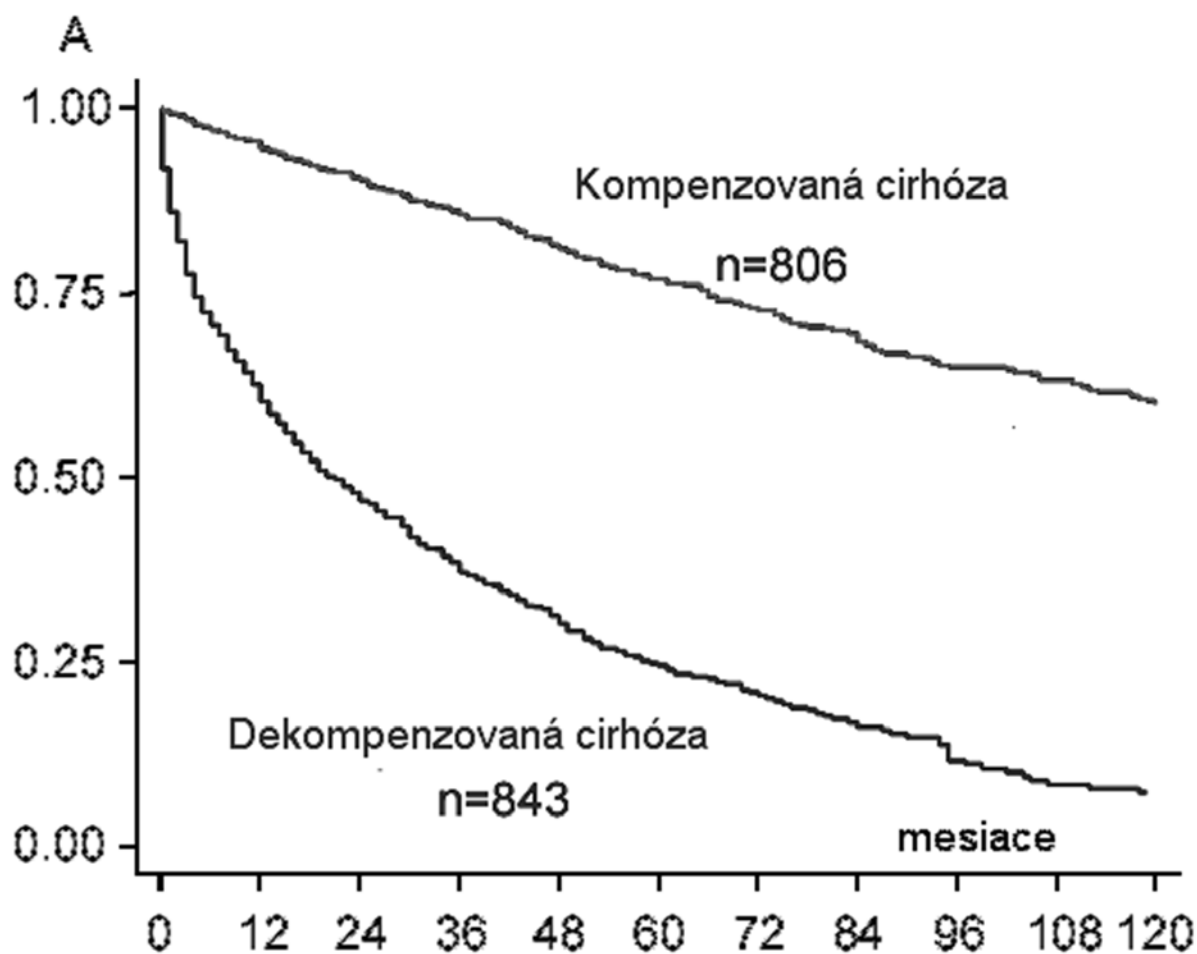
V prípade akumulácie výrazného množstva väziva v pečeni, ktoré na mikroskopickej úrovni vedie k tvorbe väzivových mostíkov medzi portálnymi priestormi a centrálnou vénou a na makroskopickej úrovni k zjazveniu pečene hovoríme o **cirhóze pečene**. Tento proces prebieha najčastejšie roky až desaťročia. Najkratší čas pre vznik cirhózy je minimálne niekoľko mesiacov najčastejšie pri niektorých cholestatických ochoreniach pečene. Vo väčšine prípadov je cirhóza pečene stav nezvratný, alebo dokonca spontánne progredujúci (nevyžaduje už prítomnosť vonkajšieho poškodenia) ale u menšej časti pacientov vplyvom účinnej kauzálnej liečby môže dôjsť k mikroskopickej a makroskopickej regresii cirhózy.

Prítomnosť cirhózy pečene v histologickom náleze z biptickej vzorky pečene nemusí znamenať aj klinicky alebo laboratórne manifestované ochorenie. V takomto prípade hovoríme o **kompensovanej cirhóze**. Vznik klinických príznakov funkčného zlyhávania alebo portálnej hypertenzie znamená prechod do ďalšej fázy ochorenia – tzv. **dekompensovanej cirhózy (respektíve cirhózy s komplikáciami)**. Hlavnými znakmi dekompenzácie cirhózy je objavenie sa príznakov hepatocelulárneho zlyhania pečene alebo portálnej hypertenzie(vid' nižšie):

- ascitu,
- varixového krvácania,
- hepatálnej encefalopatie
- metabolického zlyhania – tzn. ikteru, hypokoagulačného stavu, hypoalbuminémie

Z praktického hľadiska môžeme dekompenzáciu rozdeliť na **vaskulárnu**, kedy dominujú príznaky portálnej hypertenzie ako ascites a krvácajúce pažerákové varixy, alebo **metabolickú** kedy dominujú príznaky hepatocelulárneho zlyhania ako hepatálna encefalopatia a ikterus.

Prežívanie pacientov je výrazne odlišné vo fáze kompenzácie ako pri dekompenzovanom ochorení (Obrázok 20.1). Stredná doba prežívania je viac ako 12 rokov v kompenzovanej fáze ale iba približne 2 roky pri dekompenzácii. Zhruba u 5-7% pacientov ročne dochádza k dekompenzácii cirhózy.

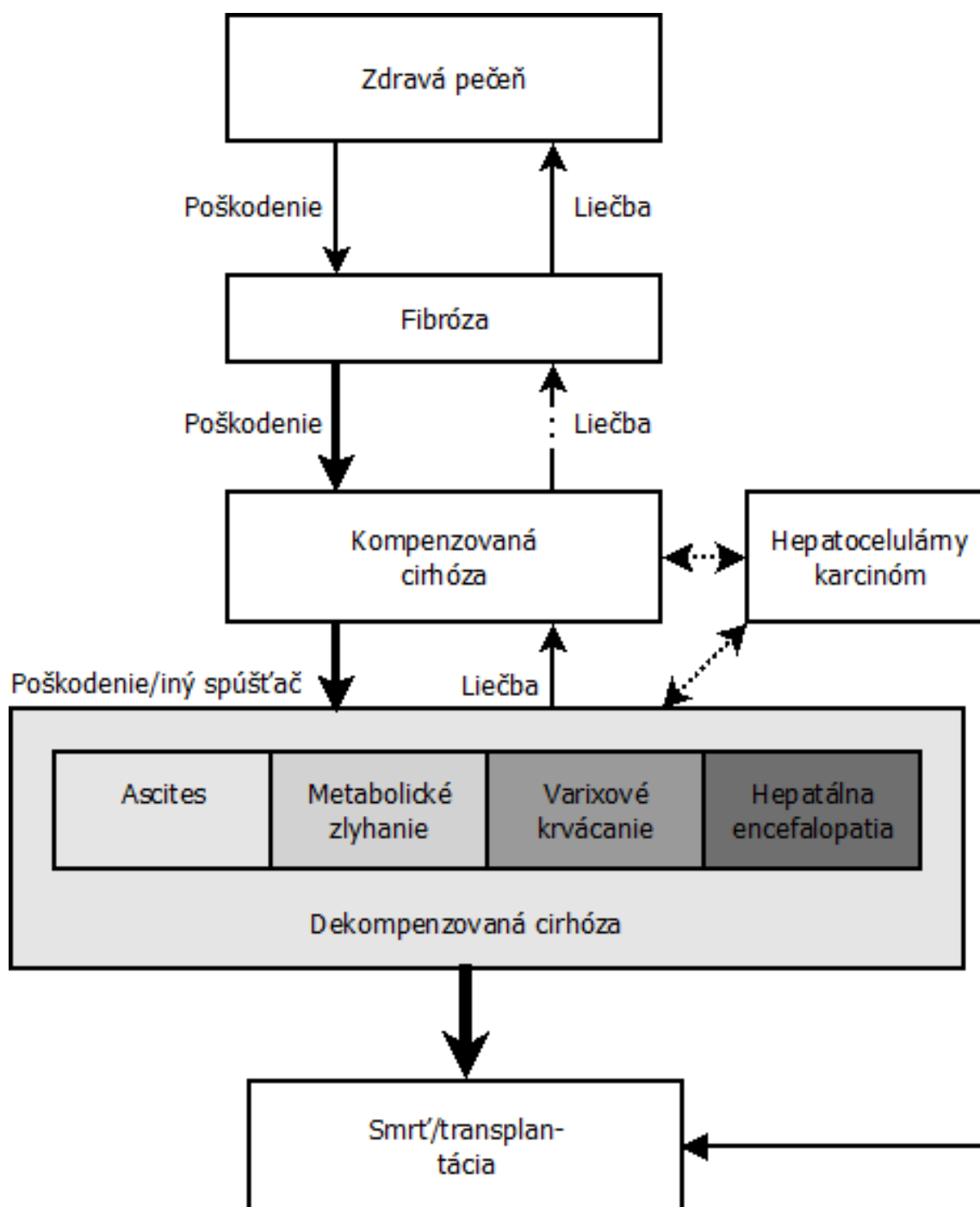


Obrázok 20.1. Prežívanie pacientov s kompenzovanou a dekompenzovanou cirhózou pečene

**Dekompenzácia cirhózy** môže nastať buď v dôsledku pokračujúceho poškodenia (neliečená hepatitída, konzum alkoholu) ale aj v prípade vyhasnutia pôvodného ochorenia v dôsledku novej toxickej noxy (akútna hepatitída A, liekové poškodenie, iná systémová infekcia). V tomto prípade môže úspešná liečba tejto noxy viesť k opätovnej rekompenzácii cirhózy.

V podskupine pacientov s dekompenzáciou cirhózy sa rozvinie zlyhanie ostatných orgánov – najmä obličiek, ale aj CNS, cirkulácie, pľúc, koagulácie. Títo pacienti sú charakterizovaní vysokou mortalitou a za účelom odlíšenia tejto vysokorizikovej skupiny pacientov bol zavedený termín acute-on-chronic liver failure (akútne zlyhanie pečene v teréne chronického ochorenia) – ACLF.

V patogenéze tejto agresívnejšej formy dekompenzácie cirhózy sa uplatňuje najmä nadmerná aktivácia systémovej zápalovej odpovede (SIRS) a v prípade jeho zvládnutia môže dôjsť k rekompenzácii pečenej funkcie.



Obrázok 20.2. Schéma priebehu chronického ochorenia pečene

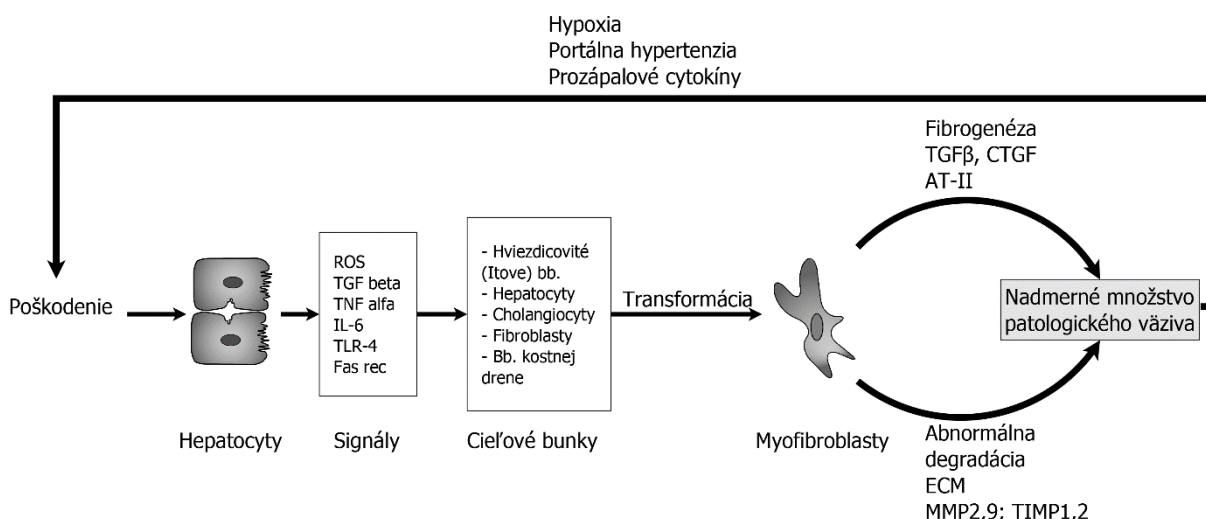
#### 20.4.2. Patofyziológia fibrózy

Typickou odpoveďou tkaniva pečene na takmer každé chronické poškodenie je proces známy ako fibróza. Jej účelom je náhrada poškodeného alebo zničeného tkaniva a lokalizácia prebiehajúceho patologického procesu väzivovou jazvou. Pri dlhodobom procese poškodzovania a ničenia parenchýmu dochádza k stupňovaniu tohto procesu, pribúdaniu väzivového tkaniva, čo v terminálnom štádiu zapríčini narušenie delikátnej architektúry pečene parenchýmu – t.j. cirhózu pečene. Hoci aj minimálne poškodenie parenchýmu zapríčini spustenie procesu tvorby väziva, až dlhodobá stimulácia, trvajúca väčšinou dekády, zapríčinená chronickou stimuláciou tohto procesu má za následok akumuláciu dostatočného množstva väzivového tkaniva schopného narušiť normálnu

funkciu pečene. Niekedy, napríklad pri liekovom poškodení alebo pri infekcii vírusom hepatitídy C po transplantácii pečene, však môže byť fibróza klinicky významná po uplynutí týždňov alebo mesiacov.

Proces fibrogenézy ako každý iný proces v ľudskom organizme má efektorové bunky, ktoré sú zodpovedné za tvorbu extracelulárnej matrix (ECM) a signály, resp. signálne molekuly, ktoré sú zodpovedné za naštartovanie a udržiavanie tohto procesu. Väzivové tkanivo ktoré je výsledkom tohto procesu je prítomné jednak v nadmernom množstve a má patologické zloženie.

Signály spúšťajúce proces fibrogenézy vydávajú poškodené bunky pečene, najmä hepatocyty. Pri ich poškodení dochádza k uvoľneniu kyslíkových radikálov, prozápalových (TNF-alfa, IL-6) a rastových cytokínov (TGF-beta) a k zvýšenej expresii Fas a TLR-4 receptorov na efektorových bunkách. Tieto signály vedú k aktivácii efektorových buniek, ktoré vznikajú najmä z hviezdovitých buniek pečene, ale aj ostatných hepatocytov, cholangiocytov, buniek kostnej drene a fibroblastov. Aktiváciou sa zmení fenotyp týchto buniek na myofibroblasty, ktoré sú potom zodpovedné za tvorbu väziva. Tento proces je schematicky znázornený na (Obrázok 20.3).



Obrázok 20.3. Schematické znázornenie procesu fibrogenézy.

V rozvoji cirhózy má významnú úlohu nielen samotné množstvo väziva ale aj jeho zloženie. Za normálnych okolností sú hepatocyty usporiadané pozdĺž sinusoíd od ktorých ich oddeľuje Disseho priestor, v ktorom sa okrem bunkových elementov (HSC a Kupfferove bunky) nachádza aj väzivová stróma podobná bazálnej membráne tvorená nefibrilárnym kolagénom typu IV, VI proteoglykánmi (napr. heparan sulfát) a glykoproteínmi (fibrinektín a laminín).

Proces fibrózy vedie okrem nárastu objemu ECM aj k zmene jej zloženia, na ktorom sa podieľa okrem iných hlavne fibrilárny kolagén typu I a III, fibronektín a laminín. Zmena v zložení je dôležitá z dvoch dôvodov. Jej množstvo a fyzikálne charakteristiky zapríčinia obštrukciu Disseho priestoru, vo väčšom množstve až disrupciu mikroarchitektúry pečene, a zároveň zmena molekulárneho zloženia spôsobí aj zmenu v signalizácii, ktorá sa podieľa na aktivácii a migrácii hviezdovitých buniek pečene.

### 20.4.3. Patofyziológia portálnej hypertenzie

Pojem portálna hypertenzia znamená zvýšený tlak krvi v portálnej žile. Normálny tlak krvi v portálnej žile je 5-10 mmHg. Pri ochoreniach pečene tento tlak významne stúpa z dvoch dôvodov. Prvým je útlak a narušenie siete pečeneých sinusoid väzivom (statická zložka). Druhým dôvodom je aktívna kontrakcia buniek v okolí sinusoid (bunky transformované na myofibroblasty), ktorá nastáva najčastejšie v reakcii na aktívne poškodenie. Dynamická zložka je významne vyjadrená pri akútnom poškodení pečene ale aj pri acute-on-chronic liver failure.

Obmedzením prietoku pečenu dochádza k **venostáze v portálnom riečisku** (v portae a jej prítoky), ktoré súhrnne označujeme ako splachnická oblasť. Zvyšuje sa produkcia vazodilatačných mediátorov, najmä NO, čo vedie k poklesu vaskulárnej rezistencie a zvýšeniu prietoku splachnickým riečiskom. Táto krv následne chýba v artériovom riečisku čím dochádza k takzvanej **efektívnej artériovej hypovolémii** so zníženými prietokmi a prietokovými tlakmi. Aktivácia baroreceptorov v stenách aorty, artérií a karotickom sinuse vedie ku **kompensačnej aktivácii** sympatoadrenálneho systému, systému renín-angiotenzín aldosterón a sekrécii antidiuretického hormónu. Následkom týchto javov je retencia tekutín a hyperkinetická cirkulácia prejavujúca sa tachykardiou a systémovou hypotenziou.

## 20.5. Diagnostika

Ako bolo uvedené vyššie, cirhóza pečene je podľa definície diagnóza histologická. Definitívnym potvrdením diagnózy je preto biopsia pečene, ktorá sa za týmto účelom však robí iba zriedka. Pri stanovení diagnózy sa najčastejšie spoliehame na nepriamu diagnostiku, ktorá je postavená na štyroch pilieroch:

- Symptómy a klinický obraz
- Laboratórne znaky zlyhávania pečenej funkcie
- Morfologické zmeny pečene pri zobrazovacích vyšetreniach
- Neinvazívne stanovenie tuhosti pečene

V rámci diagnostiky je potrebné následne ešte doplniť:

- skríning komplikácií – gastroscopické vyšetrenie za účelom diagnostiky pažerákových varixov, subklinickej hepatálnej encefalopatie, renálneho zlyhania
- etiologizáciu ochorenia.

### 20.5.1. Klinické príznaky

Klinické príznaky pokročilého ochorenia pečene môžeme rozdeliť na:

#### Príznaky základného ochorenia

Patrí tu veľká a rôznorodá skupina príznakov závislá od základného ochorenia. Chronické ochorenia pečene, ktoré ešte nedospeli do štádia cirhózy sa často prejavujú hepatomegáliou. Pri palpačnom vyšetrení pečene môžeme okrem samotnej hepatomegálie zhodnotiť aj hrboľatosť povrchu, palpačnú citlivosť a jej tuhosť (tab. 20.2) V prípade alkoholovej choroby pečene ide najmä o fyzické a psychické príznaky závislosti od alkoholu, príznaky alkoholového poškodenia CNS, alkoholová polyneuropatia, relatívny hyperkortizolizmus a podobne. V prípade chronických vírusových hepatitíd, ktoré prebiehajú vo väčšine prípadov asymptomaticky môže ísť najmä

o extrahepatálne príznaky charakteru kožných vaskulitíd, príznakov nefropatie a iných. Klinické symptómy a znaky sú bližšie spomínané v kapitolách venovaných jednotlivým ochoreniam.

Tab. 20.2. Fyzikálny nález pri palpácii pečene.		
Ochorenie	Palpácia	Veľkosť pečene
Akútna hepatitída	Hladký povrch, palpačná citlivosť, stredná tuhosť	Zväčšená
Chronická hepatitída	Hladký/zvlnený povrch, palpačná citlivosť, zvýšená tuhosť	Zväčšená, hlavne ľavý lalok
Fulminantná hepatitída	Hladký povrch, primeraná tuhosť, palpačná citlivosť	Postupné zmenšovanie
Cirhóza	Hrboľatý povrch, bez palpačnej citlivosti, zvýšená tuhosť	Menšia ale aj zväčšená
Nádory (primárne aj sekundárne)	Bez palpačnej citlivosti, hrboľatý povrch alebo identifikovateľný nodule, vysoká tvrdosť	Zväčšená
Stukovatenie pečene	Hladký povrch, nižšia tuhosť, bez palpačnej citlivosti	Zväčšená
Venostatická pečeň	Hladký povrch, zvýšená tuhosť, palpačná citlivosť	Zväčšená

### Príznaky zlyhávania pečene

Narušenie funkcie hepatocytov ovplyvňuje prakticky všetky metabolické funkcie organizmu. Mierne narušenie hepatocelulárnej funkcie sa prejaví najčastejšie kožnými zmenami (krehké biele nechty, palmárny erytém a pavúčikovité névy, Dupuytrenova kontraktúra) a narušením hormonálnej rovnováhy (hypogonadizmus, relatívna adrenálna insuficiencia).

Pokročilé hepatocelulárne zlyhanie je typicky spojené s poklesom syntetickej aj biotransformačnej funkcie pečene.

### Príznaky vyplývajúce z narušenia syntetickej funkcie pečene

Znížená syntéza koagulačných a antikoagulačných faktorov vedie k vyššiemu výskytu krvácania (hematómy, epistaxy, väčšie krvácanie z ďasien pri čistení zubov) ale aj trombózy (žilové trombózy dolných končatín, trombóza portálnej žily). Znížená miera syntézy albumínu sa podieľa na vzniku edémov, dominantne symetrických edémov dolných končatín a niekedy aj brušnej steny. Znížená miera syntézy ostatných proteínov a využitia aminokyselín vedie k rozvoju sarkopénie (muscle-wasting). Porucha lipoproteínového metabolizmu sa prejaví nízkou hladinou celkového a LDL cholesterolu v sére. Porucha syntézy glukózy sa vďaka obrovskej funkčnej rezerve zvyčajne

prejaví až vo veľmi pokročilom štádiu zlyhania pečene (preterminálny pacient). Vede k rozvoju klinicky manifestnej hypoglykémie.

Narušenie biotransformačnej funkcie sa prejaví poruchou konjugácie a exkrécie bilirubínu (konjugovaná hyperbilirubinémia), poruchou metabolizácie amoniaku (hyperamonémia vedúca k rozvoju hepatálnej encefalopatie) a porucha biotransformácie xenobiotík, čo vedie k nepredvídateľným nežiadúcim účinkom liekov u pacientov s dekompenzovanou cirhózou pečene.

### **Príznaky portálnej hypertenzie**

Portálna hypertenzia vedie k extrémnej vazodilatácii v splachnickej oblasti a vzniku portosystémových kolaterál medzi ktorými majú najväčší klinický význam pažerákové varixy (pozri nižšie). Medzi ostatné príznaky ochorenia pečene vyplývajúce z portálnej hypertenzie patria dilatované podkožné abdominálne žily (vv. epigastricae) tvoriace obraz „caput medusae“, splenomegália, narušenie funkcie tráviacich orgánov (nechutenstvo, malabsorpcia). Portálna hypertenzia sa veľkou mierou podieľa aj na vzniku ascitu (akumulácia transsudátu v peritoneálnej dutine), čo sa prejaví distenziou brucha, tlmeným poklopom a prítomnosťou tzv. undulačnej vlny (pozri nižšie).

Samotná portálna hypertenzia sa dá zmerať nepriamo meraním tlakového gradientu v hepatálnej žile (HVPg), čo je metóda invazívnej rádiológie. Normálne HVPg je do 6mmHg, hodnoty >6 mmHg indikujú portálnu hypertenziu a hodnoty >10mmHg indikujú klinicky významnú portálnu hypertenziu. Hodnoty HVPg >12mmHg sú rizikové pre vznik krvácania z pažerákových varixov.

### **20.5.2. Laboratórne vyšetrenie**

Laboratórne vyšetrenie pečene môžeme rozdeliť na dve skupiny testov. Prvá skupina hodnotí integritu hepatocytov (prítomnosť aktívneho poškodzovania pečene) a druhá skupina hodnotí funkciu pečene. Do prvej skupiny patrí najmä vyšetrenie transamináz (AST, ALT), cholestatických enzýmov (ALP, GGT/GMT) a bilirubínu, ktorý však odráža čiastočne aj funkciu hepatocytov. V prípade cirhózy pečene môžeme pozorovať ľahko zvýšenú (<3xULN) aktivitu transamináz, typicky AST>ALT a tiež aj ľahko zvýšené GGT. V niektorých prípadoch však môžu byť tieto výsledky aj v norme.

Narušenie hepatálnej funkcie sa laboratórne prejaví najmä poklesom sérového albumínu, predĺžením PT, vzostupom INR, poklesom koagulačných faktorov (iniciálne faktora V a VII), poklesom sérovej aktivity cholinesterázy ale vzostupom bilirubínu (konjugovaný bilirubín > 20% z celkového bilirubínu) a vzostupom sérového amoniaku. Znížená schopnosť pečene odbúravať imunoglobulíny sa prejaví polyklonálnou hypergamaglobulinémiou (najmä IgG).

Pri pokročilej fibróze zisťujeme v sére zmenené hladiny rôznych molekúl (biomarkerov), ktoré umožňujú neinvazívne odhadnúť či je prítomná cirhóza pečene. Sú to buď individuálne molekuly (ich vyšetrenie obyčajne nie je rutinne dostupné – N terminálny peptid prokolagénu III, laminín) alebo kombinácie rutinne dostupných vyšetrení. Medzi najčastejšie patrí APRI (AST k trombocytom), FIB-4 (vek, AST, ALT a trombocyty) či Forns index (vek, GMT, cholesterol a trombocyty). Napríklad APRI skóre > 1 má 76% senzitivitu a 72% špecificitu v predikcii cirhózy.

### **20.5.3. Morfologické zmeny pečene**

Progresiou chronického ochorenia pečene do štádia cirhózy sa mení makroskopický aj mikroskopický vzhľad pečene. Makroskopické zmeny sú prítomné pri všetkých zobrazovacích

vyšetreniach. Zmeny nie sú vždy vyjadrené rovnako pri všetkých pacientov. Najčastejšie môžeme pozorovať nasledovné zmeny:

- hypertrofiu ľavého laloka pečene a lobus caudatus (pomer priemerov lobus caudatus a lobus dexter > 0.65)
- hrboľatý/zvlnený povrch
- dilatovaná portálna žila (>13 mm)
- dilatovaná vena lienalis (>10 mm)
- spomalený ( $\alpha$ <15cm/s) alebo hepatopetálny prietok portálnou žilou
- nehomogénny parenchým pečene (denzita – CT alebo zvýšená a zrnitá echogenita – USG)
- redukovaná cievna kresba (USG), tortuózne vetvy a. hepatica
- portosystémové kolaterály
- ascites
- splenomegália

Mikroskopické zmeny parenchýmu sú popisované najčastejšie dvoma klasifikáciami, ktorými sú Ishakova klasifikácia a Metavir klasifikácia, ale takýchto klasifikácií existuje viac. Metavir popisuje progresiu fibrózy v štyroch stupňoch, Ishakova klasifikácia v šiestich (tab. 20.3).

Tabuľka 20.3. Mikroskopické zmeny parenchýmu pečene pri progresii fibrózy.			
Názov kategórie	Rozsah fibrózy	Stupeň Ishak	Stupeň Metavir
Žiadna fibróza	Primerané množstvo väziva v periportálnych priestoroch	0	F0
Ľahká fibróza	Expanzia väziva v niektorých portálnych priestoroch a krátke výbežky do lobulov	1	F1
	Expanzia väziva vo väčšine portálnych priestorov a krátke výbežky do lobulov	2	
Stredne závažná fibróza	Expanzia väziva vo väčšine portálnych priestorov a občasné väzivové premostenia susediacich portálnych priestorov	3	F2
Ťažká fibróza	Početné väzivové mostíky medzi portálnymi ale aj centrálnymi zónami.	4	F3
Cirhóza	Početné väzivové mostíky medzi portálnymi ale aj centrálnymi zónami, s občasnými regeneračnými uzlami	5	F4
	Početné väzivové mostíky medzi portálnymi ale aj centrálnymi zónami, s častými regeneračnými uzlami	6	

#### 20.5.4. Neinvazívne stanovenie tuhosti pečene

Hromadením sa väziva v pečeni sa zvyšuje mechanická elasticita parenchýmu pečene, čo je možné zmerať tranzientnou elastografiou (reakcia tkaniva na mechanické pulzy) alebo elastografia strižnou vlnou (Shear wave elastography – reakcia tkaniva na vysokofrekvenčné ultrazvukové pulzy). Výsledná hodnota môže byť prirovnaná k stupňu fibrózy tkaniva, alebo korelovaná priamo s prognózou pacienta. Zvyčajne sa výsledok vyšetrenia v kPa zaradí do kategórie fibrózy pečene podľa klasifikácie Metavir.

#### 20.5.5. Skríning komplikácií

Po stanovení diagnózy cirhózy pečene je nutné u všetkých pacientov realizovať skríning komplikácií (komplementárne vyšetrenia), najmä gastroscopické vyšetrenie s ohľadom na pažerákové varixy, vyšetrenie renálnej funkcie a vyšetrenie hepatálnej encefalopatie (pozri príslušné kapitoly).

#### 20.5.6. Etiologická diagnostika

Stanovenie etiológie cirhózy pečene je dôležité vzhľadom na kauzálnu liečbu. Diagnostiku najčastejších ochorení vedúcich k cirhóze pečene uvádzame v jednotlivých kapitolách o vírusových hepatitidách, nealkoholovej tukovej chorobe pečene, autoimunitných ochoreniach a alkoholovej chorobe pečene.

### 20.6. Hodnotenie prognózy/Staging cirhózy

Prognóza je kvalifikovaný odhad priebehu ochorenia, snaží sa odhadnúť riziko úmrtia alebo šancu na zotavenie. Doslovný preklad z gréčtiny znamená predpoveď.

V hepatológii rovnako ako v iných odboroch medicíny sa lekár stretáva s potrebou stanovenia prognózy pacienta. Určenie prognózy však nie je samoučelné, ale má dopad na návrh ďalšej terapeutickú stratégiu, napr. odporúčenie pacienta na transplantáciu, zavedenie TIPS prípadne indikáciu agresívnejšej medikamentózneho liečby s možnými vážnymi vedľajšími účinkami.

Prognóza ochorenia je prakticky riziko progresie ochorenia (dekompenzácie), riziko rozvoja komplikácií a konečne riziko smrti (Obr. 3). V prípade cirhózy pečene pacienti zomierajú buď na zlyhanie pečene alebo komplikácie ochorenia, to znamená že prognóza pacienta bezprostredne závisí od stavu pečene a prítomnosti komplikácií.

Tab. 20.4. Child-Pugh klasifikácia.

Premenná	1 bod	2 body	3 body
Albumín (g/l)	>35	28-35	<28
Bilirubín (μmol/l)	<34	34-50	>50
INR	<1,7	1,7-2,2	>2,2
Ascites	žiadny	Kontrolovaný liečbou	Refraktérny
Encefalopatia	žiadna	Subklinická alebo zmeny nálady	Somnolencia alebo kóma

V súčasnosti sú na odhad prognózy pacienta a ďalšej liečby používané najmä dva skórovacie systémy – Child-Pugh a MELD-Na. Child-Pugh skóre bolo odvodené empiricky a zahŕňa okrem parametrov hepatálnej funkcie (INR, albumín, bilirubín) aj prítomnosť ascitu a encefalopatie (tab. 20.4). Po spočítaní počtu bodov podľa hodnôt jednotlivých parametrov je možné pacienta zaradiť do triedy A, B alebo C a priradiť mu percentuálnu šancu prežívania v zodpovedajúcom časovom okne (tab. 20.5)

Tab. 20.5. Prežívanie pacientov v triedach podľa Child-Pugh skóre			
Body	Trieda	Ročné prežívanie	Dvojročné prežívanie
5–6	A	100%	85%
7–9	B	80%	60%
10–15	C	45%	35%

MELD-Na skóre rovnako okrem hepatálnej funkcie zahŕňa aj kreatinín ako parameter renálnej funkcie a sérovú hladinu Na, ktorá odráža nepriamo stupeň portálnej hypertenzie. Výhodou MELD-Na skóre je že na rozdiel od Child-Pugh skóre obsahuje iba objektívne merateľné premenné a poskytuje odhad prognózy v celom rozsahu hodnôt a nie iba v troch kategóriách. Nevýhodou je komplikovanejší výpočet, ktorý sa dá automatizovať formou webových kalkulačiek, napr.: <https://www.mdcalc.com/meldna-meld-na-score-liver-cirrhosis>.

Prognózu pacientov s dekompenzovanou cirhózou pečene zhoršujú aj pridružené zlyhania ostatných orgánov, čo vyjadruje koncept ACLF (viď vyššie). Za účelom kvantifikácie prežívania pacientov s pridruženým zlyháváním iných orgánových systémov boli vyvinuté skórovacie systémy ako CLIF organ failure skóre a CLIF ACLF skóre, ktoré sú však používané iba vo veľmi špecifických prípadoch.

## 20.7. Liečba cirhózy

Liečba v širšom slova zmysle znamená akúkoľvek farmakologickú a nefarmakologickú intervenciu zameranú na zlepšenie priebehu ochorenia. Zároveň je nutné v rámci liečby myslieť aj na potencionálne kontraindikácie liečebných postupov pridružených ochorení, ktoré môžu mať negatívny vplyv na pečeň.

Liečba cirhózy pečene môže byť kauzálna alebo symptomatická. Medzi liečebné možnosti zaraďujeme aj prevenciu možných komplikácií.

### 20.7.1. Kauzálna liečba

Kauzálna liečba je cielená na prvotnú príčinu vzniku cirhózy, je preto špecifická pre dané ochorenie (alkoholová choroba pečene, vírusové hepatitídy, nealkoholová tuková choroba pečene, autoimunitné ochorenia a iné). Účinná kauzálna liečba cirhózy pečene má v sebe potenciál viesť k rekompensácii dekompenzovanej cirhózy a k zmenšeniu objemu väzivového tkaniva v pečeni. Možnosti kauzálnej liečby budú popisované v rámci jednotlivých ochorení.

Inou formou kauzálnej liečby cirhózy pečene je antifibrotická liečba. Bohužiaľ v súčasnosti nie je dostupný žiadny liek s priamym antifibrotickým účinkom, hoci niekoľko je v rôznom štádiu vývoja.

Nešpecifickou kauzálnou liečbou cirhózy je transplantácia pečene. Vo všeobecnosti by mal byť každý pacient s dekompenzovanou cirhózou pečene predstavený na indikačnom multidisciplinárnom seminári pre transplantáciu pečene. Hraničné MELD skóre, kedy možno uvažovať o transplantácii pečene pre dekompenzovanú cirhózu je 15 a viac bodov. Ročné prežívanie po transplantácii pečene je v súčasnosti udávané medzi 72 a 87%.

Do určitej miery sem môžeme zaradiť aj tzv. hepatoprotektívnu liečbu, tj. farmaká alebo iné liečebné prístupy ktoré majú za cieľ spomaliť progresiu fibrózy bez ohľadu na jej špecifickú príčinu. Sú zamerané najmä na samotný proces fibrogenézy alebo v rôznej forme na ochranu hepatocytov alebo pečenevých štruktúr. Väčšinou ide o liečivá ktoré sú efektívne v úzko špecifikovanej indikácii, ktoré sú následne používané pri cirhóze pečene globálne. V súčasnosti je však efektivita takejto liečby veľmi sporná a neexistujú jednoznačné vedecké dôkazy, ktoré by oprávňovali jej paušálne používanie. Medzi tieto lieky zaraďujeme najmä silymarín, ktorý je veľmi efektívny v liečbe otravou muchotrávkou zelenou, ale nemá za sebou údaje ktoré by oprávňovali jeho použitie v iných situáciách. Podobná situácia je v prípade použitia ursodeoxycholovej kyseliny pri pokročilej cirhóze pečene.

### 20.7.2. Liečba a prevencia komplikácií

Prirodzený priebeh dekompenzovanej cirhózy a teda aj prežívanie pacientov do veľkej miery ovplyvňujú manifestácie zlyhania pečene alebo portálnej hypertenzie. Preto je prevencia a liečba týchto komplikácií zásadnou možnosťou konzervatívnej liečby cirhózy pečene. Špecifiká liečby každej z komplikácií sú uvedené v príslušnej podkapitole.

### 20.7.3. Symptomatická liečba

Symptomatická liečba má za úlohu tlmieť symptómy ochorenia, bez ambície zásadne ovplyvniť jeho prirodzený priebeh. Symptomatická liečba je špecifická pre každého pacienta a nemôže byť indikovaná paušálne. U pacientov s dekompenzovanou cirhózou pečene prichádza do úvahy najmä analgetická liečba pri rozsiahlom ascite, kedy preferujeme opioidné analgetiká, ďalej anxiolytická liečba (napr. benzodiazepíny), ktorá ale nesie so sebou riziko zhoršenia hepatálnej encefalopatie.

## 20.8. Syndrómy a komplikácie spojené s dekompenzovanou cirhózou pečene

### 20.8.1. Ascites

**Ascites** je prítomnosť voľnej tekutiny v dutine brušnej. Patrí medzi najčastejšie príznaky spojené s cirhózou pečene a často je to prvý príznak dekompenzácie. Objavenie sa ascitu signalizuje prudké zvýšenie rizika smrti, ktoré je 40% v horizonte jedného roka. Okrem cirhózy pečene je ascites prítomný pri viacerých iných ochoreniach (tab. 20.6) a preto je diagnostika príčiny vzniku veľmi dôležitá.

Ascites pri cirhóze pečene vzniká súčasným pôsobením viacerých faktorov. Dôležitá je prítomnosť portálnej hypertenzie, hypoalbuminémie a kompenzačnej reakcie organizmu na efektívnu artériovú hypovolémiu. Zhoršovanie prietoku krvi pečeňou (narušenie mikroarchitektúry sinusoid a vazokonstrikcia v pečeni) vedie k stáze krvi v portálnom riečisku a splanchnickej vazodilatácii, čo má za následok zvýšenú kapilárnu permeabilitu a chýbanie krvi s artériách - tzv. efektívnu artériovú hypovolémiu. Túto organizmus kompenzuje aktiváciou sympatoadrenálneho systému, systému renín-

angiotenzín aldosterón a zvýšenou sekréciou antidiuretického hormónu. Všetky tieto procesy vedú k vzniku ascitu

Tabuľka 20.6. Diferenciácia príčin ascitu				
	Makroskopický vzhľad	Bielkoviny	SAAG	Leu/1uL
Cirhóza	Žltý, číry alebo skalený	<25g/L (95%)	>11g/L	<250 (95%), SBP Neu > 250
Malignita	Hemoragický, menej často žltý, skalený	>25g/L (75%)	<11g/L	>1000
Peritonitída TBC	Rôzny	>25g/L (50%)	<11g/L	>1000(>70%Ly)
Bakteriálna peritonitída	Žltý skalený	>25g/L	<11g/L	Neutrofilia
Pravostranné srdcové zlyhanie	Žltý číry	rôzne	>11g/L	<1000(90%)

#### 20.8.1.1. Diagnostika.

Klinickým vyšetrením zisťujeme distenziu brucha (zväčšenie obvodu) vzniknutú v pomerne krátkom čase, s typickým nálezom tlmeného poklopu nad väčšinou brucha obojstranne s oblasťou tympanického poklopu periumbilikálne a v epigastriu (vzduch) pri polohe pacienta v leže na chrbte. Takisto môže byť prítomná undulačná vlna. Pacienti s chronickým ascitom majú často aj hernie brušnej steny, najčastejšie umbilikálnu herniu. Definitívne sa o prítomnosti ascitu presvedčíme ultrazvukovým vyšetrením, kde môžeme vizualizovať aj malé množstvo anechogénnej tekutiny. Pri USG vyšetrení zároveň vizualizujeme ostatné znaky portálnej hypertenzie (šírku a prietok portálnou žilou, šírku lienálnej žily, veľkosť sleziny). Rozsah ascitu je najlepšie posudzovať podľa kategórií Child-Pugh skóre, tj – (i) žiadny/minimálny pri USG vyšetrení, (ii) stredný, alebo kontrolovaný liečbou, (iii) rozsiahly ascites alebo refraktérny na liečbu. V klinickej praxi sa môžeme stretnúť s pojmom **tenzný ascites**, čo je rozsiahly ascites s výrazne zvýšeným intraabdominálnym tlakom a napätím brušnej steny, ktorý môže zapríčiniť až jej ruptúru.

Ďalším krokom v diagnostike je punkcia ascitu a laboratórne vyšetrenie. Makroskopicky môže byť ascites číry, žltej farby (nekomplikovaný transsudát), alebo skalený (chylózný alebo pri peritonitíde), tmavohnedý (perforácia žlčových ciest) alebo hemoragický. Laboratórne stanovujeme najmä pomer SAAG (serum-ascites albumin gradient = sérový albumín – albumín v ascite). V prípade SAAG > 11g/L ide o cirhotický ascites. SAAG <11g/L svedčí pre patológiu peritonea. Z biochemického panelu vyšetrujeme ešte celkové bielkoviny (<30g/L transsudát, >30g/L exsudát), glukózu (nižšia hladina ako v sére svedčí pre bakteriálnu infekciu), aktivitu amylázy (pankreatitída) a triglyceridy (chylózný ascites pri obštrukcii lymfatických ciest). V prípade podozrenia na TBC môžeme vyšetriť adenosín-deaminázu a laktát dehydrogenázu. Potrebné je vyšetriť aj leukocyty v ascite a ich diferenciálny rozpočet. Hladina 250 neutrofilov v 1 mikrolitri je hranica pre baktériovú peritonitídu

pri cirhóze (najčastejšie spontánnu). Ďalej je potrebné kultivačné vyšetrenie ascitu (najlepšie do odberových fľaštičiek používaných na hemokultúru) a cytologické vyšetrenie (malígne bunky).

#### 20.8.1.2. *Liečba*

**Liečba** ascitu môže byť kauzálna – t.j. liečba základného ochorenia, alebo symptomatická, ktorá je postavená na troch pilieroch: režimové opatrenia, medikamentózna liečba a mechanistické spôsoby drenáže tekutiny/zníženia portálneho tlaku. Medzi režimové opatrenia patrí telesné šetrenie, reštrikcia príjmu soli na 2g/24h, a reštrikcia príjmu tekutín na 1500 mL/24h. Medikamentózna liečba pozostáva z diuretickej liečby kombináciou spironolaktonu až do maximálnej dávky 400mg/24h a furosemidu v pomere 100mg spironolaktónu k 40mg furosemidu. **Refraktérny ascites** nereaguje na konzervatívnu liečbu. V takom prípade prichádzajú do úvahy opakované brušné punkcie (paracentézy) s drenážou ascitu. Pri objeme drénovanej tekutiny  $\geq 5000$  mL pri jednom sedení je nutné podať intravenózne plazmaexpander v rámci prevencie renálneho zlyhania. Najčastejšie používame albumín v dávke 6-8g na 1 liter evakuovaného ascitu. Medzi ďalšie spôsoby symptomatickej liečby refraktérneho ascitu patrí zavedenie peritoneálneho katétra za účelom častej maloobjemovej drenáže ascitu aj v domácich podmienkach, Denverov shunt (drenáž ascitu do v. cava) alebo drenáž ascitu do močového mechúra prostredníctvom automatickej pumpy. Všetky tieto spôsoby sú zaťažené vysokým rizikom komplikácií. Ďalšou možnosťou liečby ascitu je zníženie portálnej hypertenzie prostredníctvom Transjugulárneho Intrahepatálneho portokaválneho shuntu (TIPS), čo je vlastne trubička zavedená cez hepatálnu žilu a tkanivo pečene až do portálnej žily.

#### 20.8.2. Hepatorenálny syndróm

Pacienti s cirhózou pečene, a najmä dekompenzovanou cirhózou, majú zvýšené riziko prerenálneho a intrarenálneho zlyhania obličiek. Riziko postrenálneho zlyhania obličiek je porovnateľné s bežnou populáciou. **Hepatorenálny syndróm (HRS)** je funkčné zlyhanie obličiek pri prítomnosti cirhózy s ascitom so špecifickou patogenézou. Nie každé zlyhanie/insuficiencia obličiek pri cirhóze je hepatorenálny syndróm. Riziko vzniku HRS je asi 9% v horizonte 2 mesiacov a 18% v horizonte jedného roka.

##### 20.8.2.1. *Patogenéza*

Patofyziologicky ide o kombináciu prerenálneho a intrarenálneho zlyhania, avšak môže progredovať aj do štrukturálneho poškodenia obličiek charakteru akútnej tubulárnej nekrózy (ATN). Postupné zhoršovanie portálnej hypertenzie pri cirhóze pečene vedie k splanchnickej vazodilatácii, efektívnej artériovej hypovolémii a kompenzačnej aktivácii SAS, RAAS a ADH (porovnaj patogenézu vzniku ascitu). A priori redukovaná perfúzia obličiek je významne zhoršená extrémnou vazokonstrikciou renálnych arteriol čo vedie k zlyhaniu ich funkcie. V prípade dlhšieho trvania tohto stavu dochádza k štrukturálnemu poškodeniu renálnych tubulov a rozvoju ATN. Patogeneticky poznáme dva typy HRS.

- **HRS 1. typu** – HRS-AKI - cirkulačné zmeny sprevádzané renálnou vazokonstrikciou sú náhle a prudko zosilnené vonkajším spúšťačom – najčastejšie infekcia ascitu (spontánna baktériová peritonitída, krvácanie do GITu, veľkoobjemová paracentéza bez adekvátnej náhrady objemu). Zlyhanie obličiek progreduje rýchlo a je charakterizované zdvojnásobením hladiny sérového kreatinínu na viac ako 221  $\mu\text{mol/L}$  v priebehu dvoch týždňov.

- **HRS 2. typu** – HRS-nonAKI - cirkulačné zmeny progredujú postupne s progresiou splanchnickej vazodilatácie a vzostup kreatinínu je postupný a pomalý. Progreduje retencia tekutín a ascites rezistentný na diuretickú liečbu.

#### 20.8.2.2. Diagnostika

Prvým krokom v diagnostike HRS je potvrdenie poškodenia obličiek. Každý pacient s cirhózou pečene a ascitom má mať vyšetrený sérový kreatinín, ureu a 24 hodinovú diurézu. Pre zlyhanie obličiek sa zvyčajne používajú štandardné KDIGO-AKIN kritériá. V rámci špecifikácie HRS musíme vylúčiť postrenálnu obštrukciu, preexistujúce ochorenie obličiek (negatívny močový sediment, proteínúria <0,5g/24h a normálny vzhľad obličiek pri USG vyšetrení), nefrotoxickú liečbu. Pacient nesmie byť v cirkulačnom šoku. Prerenálne zlyhanie je nutné vylúčiť odsledovaním reakcie kreatinínu na zavodenie pacienta. Odporúča sa jednoznačne zavodenie albumínom (1g/kg hmotnosti počas 2 za sebou idúcich dní).

#### 20.8.2.3. Liečba

Pacient so zlyhaním obličiek má byť umiestnený na JIS. **Kauzálna liečba** HE je zameraná jednak na základné ochorenie a tiež je potrebné identifikovať a podľa možnosti odstrániť spúšťač. Dôležitá je agresívna antibiotická liečba infekcie a snaha o vyrovnanú bilanciu tekutín. Hyperhydratácia zvyšuje intraabdominálny tlak a zhoršuje prekrvenie obličiek. Základom **symptomatickej liečby** je vazokonstrikcia a plazmaexpanzia. Z vazokonstriktorov je najčastejšie podávaný terlipresín v dávke 2-3 mg/24h kontinuálnou infúziou. Noradrenalin má porovnateľnú efektivitu, jeho dávkovanie je variabilné, cieľom je vzostup stredného artériového tlaku o 10mmHg, alebo 24h diurézy >200mL. Plazmaexpanzia je dosiahnutá podávaním albumínu v dávke 20-40g/deň. U selektovaných pacientov s HRS 2. typu prichádza do úvahy zavedenie TIPS, avšak je nutné počítať s významným rizikom komplikácií (najmä HE). Transplantácia pečene je najefektívnejšou metódou liečby HRS nezávisle na odpovedi na medikamentóznú liečbu. Pacienti so zlyhaním obličiek a vysokým kreatinínom majú obvyčajne dostatočne vysoké MELD-Na skóre favorizujúce skorú transplantáciu. Hemodialýza je indikovaná u pacientov čakajúcich na transplantáciu pečene alebo u pacientov s primeranou šancou reštitúcie pečenevej funkcie. **Prevencia vzniku HRS** je potrebná pri veľkoobjemových paracentézach (plazmaexpanzia albumínom) a pri pacientoch so spontánnou bakteriálnou peritonitídou (okrem ATB liečby podanie albumínu 1,5g/kg v deň diagnózy a 1g/kg na tretí deň a následne dlhodobá profylaxia ATB norfloxacin 400mg/deň dlhodobo).

#### 20.8.3. Pažerákové varixy

Portosystémové spojky vznikajú u pacientov s pokročilou fibrózou pečene, kompenzovanou a dekompenzovanou cirhózou. Najčastejšie portosystémové spojky sú medzi v. gastrica sinistra a vv. esophageales (pažerákové varixy), v. rectalis superior a v. rectalis media+inferior (rektálne varixy) a periumbilikálne vény anastomozujúce s venami prednej brušnej steny (caput medusae). Portálnu hypertenziu môžeme zmerať nepriamo pomocou HVPG (viď vyššie).

##### 20.8.3.1. Diagnostika

Pomer počtu trombocytov ku priemeru sleziny alebo tuhosť sleziny umožňujú neinvazívny odhad rizika prítomnosti pažerákových varixov. Definitívnu diagnostiku umožňuje ezofagogastroskopické vyšetrenie, ktoré by malo byť realizované u každého pacienta s dekompenzovanou cirhózou. U pacientov s kompenzovanou cirhózou sa endoskopia nemusí realizovať ak je pomer Trc/priemer sleziny < 909 (Trc v mikrolitri/pozdĺžny priemer v milimetroch). Pri

endoskopii popisujeme varixy ako veľké (vyklenuté do lumenu zabierajúce viac ako 1/3 obvodu pažeráka, alebo malé. Zároveň môžeme sledovať aj červené škvrnky na povrchu, čo sú miesta s oslabenou stenou varixu a predstavujú rizikové znaky krvácania.

Krvácanie z pažerákových varixov sa prejaví hematemézou, melenou, hypotenziou až rozvojom hemoragického šoku. Dôležité je vyšetrenie krvného obrazu (pokles Hb a hladina Trombocytov) a koagulácie. Urgentná endoskopia pri krvácaní z horného GITu by mala byť realizovaná do 12 hodín od prezentácie pacienta.

#### 20.8.3.2. *Liečba*

**Nekrvácajúce** malé varixy bez rizikových znakov nevyžadujú špecifickú liečbu. Veľké varixy alebo varixy s rizikovými znakmi alebo varixy po predchádzajúcej epizóde krvácania liečime alfa+beta blokátorom (carvedilol) s titráciou dávky. Podľa veľkosti a vzhľadu varixov môžeme zvážiť aj preventívne endoskopické ošetrenie naložením gumičiek (endoskopická gumičková ligácia - EBL).

**V prípade krvácania** z pažerákových varixov ide vždy o urgentný stav. Pacient je hospitalizovaný na JIS alebo Oddelení intenzívnej medicíny. Potrebné je pacienta hemodynamicky stabilizovať intenzívnou objemovou resuscitáciou, podaním transfúzií erytrocytov (iba ak Hb <7g/dL, cieľom je Hb medzi 7 a 9 g/dL) a podľa potreby aj čerstvej mrazenej plazmy či trombocytov. Základom špecifickej farmakologickej liečby je terlipresín (1-2mg á 4 hodiny počas prvých 48 hodín, potom 1mg á 6 hodín 5 dní) a antibiotiká – najčastejšie treťogeneračné cefalosporíny. Urgentná endoskopia po stabilizácii pacienta má byť realizovaná do 12 hodín s ošetrením varixov EBL alebo endoskopickou sklerotizáciou. Pokiaľ nedôjde k zastaveniu krvácania je indikovaná kompresia Danišovým stentom alebo Sengstakenovou sondou a vykonanie tzv. rescue TIPS (zavedenie transjugulárneho intrahepatálneho portosystémového stentu).

#### 20.8.4. Hepatocelulárny karcinóm

Hepatocelulárny karcinóm (HCC) je primárny malígny nádor pečene pochádzajúci z hepatocytov. Celosvetovo je to 6. najčastejšie sa vyskytujúci nádor a druhá najčastejšia príčina smrti z onkologických príčin (najmä kvôli vysokému výskytu v juhovýchodnej Ázii). Okolo 90% prípadov HCC vzniká v teréne cirhózy pečene. HCC vznikne asi u 4% pacientov ročne, riziko však závisí aj od etiológie cirhózy. Cirhóza na podklade hepatitídy B zvyšuje riziko HCC asi 100 násobne, zároveň HCC vzniká pri chronickej hepatitíde B aj bez cirhózy.

##### 20.8.4.1. *Patogenéza*

Karcinogenéza HCC prebieha v súlade so známymi poznatkami o karcinogenéze všeobecne. V prípade vzniku v teréne cirhózy je prítomná obyčajne postupnosť **regeneračný uzol -> dysplastický uzol -> HCC**. V prípade vzniku v necirhotickej pečeni môže HCC vzniknúť de novo. Poškodenie parenchýmu vonkajšími faktormi, dlhodobá stimulácia regenerácie (a opakované časté mitózy hepatocytov) vedie k akumulácii neopravených mutácií DNA, ktoré postupne postihujú aj gény riadiace bunkový cyklus a diferenciáciu. Konkrétne v prípade HCC sú najviac zasiahnuté

- tumor supresorové gény (**p53, AXIN1, IGF2R, TSC1/TSC2**).
- Zo stimulačných génov sú to najmä mutácie v géne pre **Beta1-catenín, gény v kaskáde IL-6/JAK/STAT kinázy**).

Genetická variabilita ovplyvňuje (v tomto prípade znižuje) odolnosť bunky voči poškodeniu, znižuje efektivitu opráv DNA a znižuje efektivitu imunitného systému pri kontrole malígnych buniek.

Kombinácia týchto procesov vedie ku klonálnej proliferácii poškodenej bunky, ktorá stratila schopnosť apoptózy a tým k jej nekontrolovateľnému množeniu. Dediferenciácia takejto bunky navyše umožňuje jej šírenie a prežívanie v iných tkanivách organizmu (metastázy).

#### 20.8.4.2. Diagnostika

Klinická symptomatológia závisí od toho či nádor vznikol v cirhotickej alebo necirhotickej pečeni a od štádia malignity.

Pacienti **bez cirhózy** v počiatočnom štádiu sú zvyčajne asymptomatickí, v pokročilom štádiu sa môžu sťažovať na bolesť pod pravým rebrovým oblúkom, chudnutie, pocit skorej sýtosti alebo zvýšenú teplotu. Ďalej môžu byť prítomné príznaky portálnej hypertenzie alebo trombózy v. portae, obštrukčný ikterus. Ruptúra tumoru s krvácaním do peritoneálnej dutiny sa prejaví ako akútne brucho s hemoragickým šokom. 10 až 15% pacientov má v čase diagnózy metastázy (najčastejšie pľúca, lymfatické uzliny a nadobličky). Niekedy bývajú prítomné aj **paraneoplastické syndrómy** ako hypoglykémia, erytrocytóza, hyperkalcémia, hnačka, hlboké žilové trombózy alebo kožné zmeny (dermatomyozitída, pemfigus) U pacientov **s cirhózou pečene** dominujú príznaky hepatálneho zlyhávania, vznik HCC často vedie k relatívne náhlej a nevysvetliteľnej dekompenzácii ochorenia.

Pri laboratórnom vyšetrení okrem nálezov typických pre ochorenie pečene je často zvýšená hladina alfa-fetoproteínu (AFP). Elevácia AFP však nie je patognomická, sérové koncentrácie sú normálne až pri 40% menších HCC a senzitivita bežne používaných ULN je iba 60%. Hodnoty nad 40x ULN však majú špecificitu vyššiu ako 95%. Preto **AFP nie je vhodný ako skriningový nástroj avšak vysoké hodnoty prakticky potvrdia HCC pri diferenciálnej diagnostike.**

Zo zobrazovacích metód je v prvej línii USG brucha. V prípade nálezu ložiska pri tomto vyšetrení sa postupuje podľa veľkosti ložiska. Ak je ložisko menšie ako 1cm, je potrebné zopakovať USG vyšetrenie o tri mesiace. realizuje kontrastné USG vyšetrenie alebo kontrastné 4 fázové CT alebo MR vyšetrenie (obvyčajne s hepatocyt špecifickou kontrastnou látkou). V prípade sporného nálezu je možné doplniť CT angiografiu. Biopsia obvyčajne nie je potrebná pri ložiskách s typickou charakteristikou pri zobrazovacom vyšetrení (najlepšie podľa systematických kritérií LI-RADS – kategória 5) ale je prospešná pri atypických léziách.

Je potrebné zdôrazniť že rizikovní pacienti musia byť pravidelne preventívne vyšetrovaní USG pečene za účelom včasnej diagnostiky HCC (tzv. **surveillance**). Medzi rizikových patria pacienti s cirhózou pečene, pacienti s aktívnou chronickou hepatitídou B aj bez cirhózy a pacienti s chronickou hepatitídou C s pokročilou fibrózou po liečbe.

**V diferenciálnej diagnostike ložiskových zmien pečene** prichádzajú do úvahy ostatné maligne nádory pečene (fibrolamelárny karcinóm, cholangiogénny karcinóm, pečeneové metastázy, lymfóm, angiosarkóm), benígne nádory (regeneračné uzly, fokálna nodulárna hyperplázia, adenóm, hemangióm) a cysty/abscesy pečene.

#### 20.8.4.3. Staging a liečba

Výber liečebnej modality závisí od toho či je prítomná cirhóza alebo nie a od pokročilosti ochorenia, ktoré hodnotíme na základe:

- veľkosti a počtu ložísk
- funkcie pečene (bilirubín, portálna hypertenzia)

- celkového stavu pacienta (výkonnostný status, komorbidita)
- rizika metastazovania (invázia do v. portae, prítomnosť vzdialených metastáz).

Pri HCC sa nepoužíva typický systém TNM, pretože neodráža jeho špecifiká. Existuje niekoľko systémov, ktoré umožňujú sumarizovať prognózu pacienta a na základe toho odporučiť jednotlivé liečebné modalities. Celosvetovo je najpoužívanejší systém BCLC (Barcelona clinic liver cancer), ktorý má 5 štádií (veľmi skoré, včasné, stredne pokročilé, pokročilé a terminálne štádium).

Vo všeobecnosti môžeme liečbu rozdeliť na lokálnu, systémovú a transplantáciu pečene. Medzi lokálnu liečbu patrí **rádiofrekvenčná ablácia, resekcia** (obe s kuratívnym potenciálom) a **chemoembolizácia** (väčšinou bez kuratívneho potenciálu). Tieto liečebné modalities sa používajú v prvých troch štádiách a priemerná doba prežívania je viac ako 2,5 roka. **Systémová terapia** klasickými chemoterapeutikami je absolútne neúčinná, používajú sa novšie lieky, ktoré účinkujú ako ciele inibítory viacerých kinázových systémov (napríklad sorafenib). Táto liečba sa používa v 4 klinickom štádiu, kedy je priemerná doba prežívania okolo 1 roka. V piatom klinickom štádiu neexistuje liečba ktorá by ovplyvnila prežívanie a indikovaná je iba podporná a paliatívna starostlivosť. Priemerná doba prežívania je asi 3 mesiace.

Transplantácia pečene je pri HCC indikovaná vo veľmi včasnom a včasnom štádiu a má najvyšší kuratívny potenciál.

#### 20.8.5. Hepatálna encefalopatia

Hepatálna encefalopatia (HE) je dysfunkcia CNS zapríčinená zlyhaním pečene alebo závažným portosystémovým skratom. Prevalencia manifestnej hepatálnej encefalopatie sa odhaduje na 20% pri dekompenzovanej cirhóze, skrytá hepatálna encefalopatia môže byť prítomná až u 80% pacientov.

##### 20.8.5.1. Patogenéza

Hlavným faktorom, ktorý zapríčiňuje dysfunkciu CNS je amoniak, jeho hlavným zdrojom v organizme je črevo, kde je tvorený metabolizáciou glutamínu enterocyty a metabolizáciou proteínov črevnými baktériami. V menšej miere je amoniak tvorený katabolizáciou svalových bielkovín. Zdravá pečeň je schopná transformovať všetok amoniak prichádzajúci portálnou žilou na ureu. Amoniak nahromadený v sére následne narušenou hematoencefalickou bariérou prechádza do CNS, kde viacerými spôsobmi ovplyvňuje jej činnosť: (i) zvyšuje intracelulárnu osmolalitu astrocytov a vedie až k edému mozgu. Pri HE pri akútnom zlyhaní pečene je edém natoľko rozsiahly že môže viesť až k smrti pacienta, (ii) zvyšuje transport aminokyselín do mozgu a ovplyvňuje syntézu neurotransmiterov (dopamín, serotonin, GABA), (iii) priamo ovplyvňuje elektrickú aktivitu neurónov inhibíciou depolarizácie.

Tvorbu amoniaku, integritu a funkciu črevnej steny a hematoencefalickej bariéry významne ovplyvňujú syndróm systémovej zápalovej odpovede (SIRS), bakteriálna translokácia a priame toxické poškodenie čreva (zvýšenie interstínálnej permeability pre endotoxín).

##### 20.8.5.2. Klasifikácia Hepatálnej encefalopatie

Hepatálnu encefalopatiu rozdeľujeme podľa viacerých faktorov súvisiacich so vznikom, závažnosťou a časovým priebehom, ktoré ovplyvňujú jej diagnostiku a manažment.

**Podľa patogenézy** poznáme tradične:

- Typ A – pri akútnom zlyhaní pečene
- Typ B – pri závažnom portosystémovom skrate
- Typ C – pri cirhóze pečene

**Podľa prítomnosti identifikovaného spúšťača** rozdeľujeme encefalopatiu na spontánnu a precipitovanú, kedy odstránením spúšťača dôjde k úprave klinických príznakov. Spúšťačom môžu byť: lieky s tlmivým účinkom na CNS, alkohol, narušenie funkcie čreva (obstipácia, gastrointestinálne krvácanie, hnačka, vracanie), infekcia a iné narušenie homeostázy (alkalóza, hyponatrémia hypotenzia).

**Podľa časového priebehu** poznáme epizodickú HE (1 epizóda za 6 mesiacov), rekurentnú (viac ako 1 epizóda za 6 mesiacov) a trvalú.

**Podľa závažnosti** rozdeľujeme HE na skrytú (covert) – asymptomatickú HE, ktorá je diagnostikovateľná psychometrickými alebo neurologickými vyšetreniami a zjavnú HE s klinickými príznakmi. Intenzita zjavnej HE môže byť hodnotená podľa škály West Haven, ktorú používame najčastejšie pri klinickom vyšetrení:

- 1. stupeň – ľahké zmeny správania, poruchy spánku. Najčastejšie pozorované príbuznými, pri bežnom vyšetrení ťažko zistiteľné. Sťažené odpočítavanie čísel.
- 2. stupeň – dezorientácia v čase, inadequate reakcie, asterixis (flapping tremor horných končatín)
- 3. stupeň – somnolencia až sopor, ťažká dezorientácia, inadequate komunikácia, tvorenie viet
- 4. stupeň – kóma, nereagovanie na bolesť.

### 20.8.5.3. Diagnostika

**Klinické príznaky** sú prítomné až pri zjavnej HE. Často je prítomný kognitívny deficit (zhoršenie pozornosti, logického myslenia, pamäte a reakčného času) s progresiou do dezorientácie a kómy (viď vyššie. Zriedkavo je prítomný aj fokálny neurologický deficit, najčastejšie hemiparéza/plégia. Pri vyšetrení môžeme pozorovať typický tras – tzv asterixis alebo flapping tremor. Je to dôsledok momentálnej straty svalového tonusu s relaxáciou a následnou kontrakciou svalov. Najčastejšie je prítomný na rukách v extenzii, ale môže sa prejaviť na viečkach, jazyku ramenách a nohách.

Existuje viacero **psychometrických testov** zameraných na vyšetrenie hepatálnej encefalopatie. Najznámejšie sú test spájania čísel, obkresľovanie tvaru a stroop test, ktorý je dostupný vo forme mobilnej aplikácie (Encephalapp). Nešpecifický patologický nález je prítomný pri EEG vyšetrení. **Laboratórne** je prítomná vyššia hladina amoniaku, ktorá ale nie je patognomická a nekoreluje ani so stupňom HE. **Zobrazovacie metódy** majú význam v rámci vylúčenia iných patológií ako napr. intrakraniálne krvácanie.

### 20.8.5.4. Liečba

**Kauzálna liečba** HE je zameraná jednak na základné ochorenie a tiež je potrebné identifikovať a podľa možnosti odstrániť spúšťač HE (ATB liečba infekcie, zápcha, rehydratácia, úprava mineralogramu a acidobázy). Perzistujúca alebo rekurentná HE s častými relapsami môže byť aj indikáciou na transplantáciu pečene nezávisle na MELD skóre. Ak je prítomná závažná porucha

vedomia (West-Haven 3 a 4 stupeň, pacient má byť umiestnený na JIS. **Symptomatická liečba** je postavená na nutričnej podpore a farmakoterapii. Dôležité je vyšetriť stav výživy a stanoviť riziko malnutrície. U pacientov s vysokým rizikom malnutrície je indikovaná vysokokalorická strava (35-40kcal/kg). Pokiaľ to nie je možné dosiahnuť bežnou stravou, indikovaná je podporná polymérna enterálna výživa. Energia by mala byť hrazená najmä sacharidmi, príjem bielkovín by mal byť 1.2-1.5 g/kg hmotnosti/24h. Dôkazy o efektívnosti **farmakologickej liečby** sú dostupné iba pre nevstrebateľné disacharidy (laktulóza a laktitol) a antibiotiká, v súčasnosti najmä rifaximín. Laktulóza je indikovaná v dávke 30-45mL denne v troch dávkach. V prípade poruchy vedomia a nemožnosti per os príjmu aj cestou nazogastrickej sondy alebo klyzmy. Rifaximín sa používa v dávke 1100-1200 mg denne v dvoch dávkach. Dĺžka farmakologickej liečby závisí od odstránenia spúšťača, ak nebol identifikovaný, môže byť podávaná dlhodobo. **Sekundárna profylaxia** HE je odporúčaná u všetkých pacientov po prekonaní HE, najlepšie kombináciou laktulózy a rifaximínu.

#### 20.8.6. Koagulopatia pri cirhóze

Pečeň je hlavným miestom syntézy koagulačných faktorov a má zásadnú úlohu pri udržiavaní hemostatickej rovnováhy. Za normálnych okolností je v organizme prítomná rovnováha koagulácie a antikoagulácie, ktorá zabezpečuje jednak zrážanie krvi pri narušení integrity cievneho riečiska a jednak zabraňuje zrážaniu krvi intravaskulárne. Táto rovnováha je pomerne odolná voči vonkajším destabilizujúcim zásahom (SIRS, šok a podobne). Pokročilé ochorenia pečene vedú k poruche koagulačných ale aj antikoagulačných mechanizmov a tým k rebalancovaniu tejto rovnováhy, ktorá je však menej odolná. Narušené môžu byť všetky fázy zrážania krvi – primárna hemostáza (trombocytopenia, porucha funkcie trombocytov), hemokoagulácia (tvorba a stabilizácia fibrínu) a fibrinolýza. Napriek abnormálnym výsledkom bežných testov koagulácie (PT, aPTT) pacienta nemôžeme považovať za automaticky antikoagulovaného, nakoľko tieto testy čiastkových procesov hemostázy neodrážajú jej globálnu funkciu.

Pri **vyšetrení** koagulácie pozorujeme zvyčajne predĺžený protrombínový čas (PT) a INR, aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT), elevované D-diméry, trombocytopeniu a trombocytopatiu. Rovnako registrujeme pokles aktivity prokoagulačných faktorov (f. V, VII) a antikoagulačných faktorov (antitrombín III, proteín C a proteín S). Tieto zmeny však majú iba minimálny vzťah k riziku krvácania alebo trombózy. Riziko krvácivých komplikácií lepšie posúdia globálne testy koagulácie ako tromboelastografia, tromboelastometria alebo celkový čas krvácania.

V prípade že sú u pacienta prítomné iba laboratórne odchýlky bez krvácavých alebo trombotických prejavov tak nie je indikovaná žiadna **intervencia**, okrem substitúcie vitamínu K u pacientov s predpokladaným deficitom (cholestatické ochorenia pečene, malnutricia). V takom prípade môžeme podať vitamín K v dávke 10mg tri dni per os alebo 1x 10mg i.v. Ak nedôjde k úprave PT/INR nie je ďalšia substitúcia indikovaná.

**V prípade aktívneho krvácania** je nutné zvážiť rozsah krvácania, lokalizáciu a stupeň narušenia koagulácie. Dôležité je odlíšiť varixové krvácanie od ostatných lokalizácií, nakoľko dominantnou príčinou krvácania z varixov je portálna hypertenzia. Indikované je podanie vitamínu K a etamsylátu intravenózne. V prípade hyperfibrinolýzy (presakovanie krvi zo slizníc, difúzne slizničné krvácanie so žalúdka a pod) je indikované podanie kyseliny aminometylbenzoovej. Pri výraznejších poruchách hemokoagulácie sa podáva čerstvá mrazená plazma. Koncentráty koagulačných faktorov nie sú odporúčané paušálne, ale je nutné ich podanie zvážiť na individuálnom

základe. Je nutné monitorovať krvný obraz, transfúzia trombocytov(Trc) je jednoznačne indikovaná pri krvácaní a počte Trc < 50 000/uL. Individuálne je možné zvážiť podanie trombocytov aj pri vyšších hodnotách.

Pacienti s cirhózou majú významne zvýšené riziko trombotických komplikácií. Kumulatívna incidencia **trombózy portálnej žily** v priebehu celého ochorenia môže byť až 40%. Pacienti s cirhózou majú tiež zvýšené riziko žilovej trombózy v ostatných častiach venózneho systému. Na vznik trombózy portálnej žily je potrebné myslieť ak dôjde k rýchlemu rozvoju ascitu alebo zhoršeniu funkcie pečene (môže to byť jeden zo spúšťačov dekompenzácie). Prevencia vzniku trombózy (profylaktická dávka LMWH) nie je paušálne indikovaná, avšak pri cirhóze pečene nie je ani kontraindikovaná ak by mala byť podávaná z inej indikácie (fibrilácia predsiení a pod.). Pri akútnej trombóze portálnej žily je plne indikovaná antikoagulačná liečba, preferenčne LMWH. Dlhodobá antikoagulačná liečba pri chronickej trombóze portálnej žily bez alebo iba s čiastočnou rekanalizáciou či kavernóznou prestavbou musí byť zvážená individuálne, najmä s prihliadnutím na riziko krvácania z pažerákových varixov.

#### 20.8.7. Infekčné komplikácie

Pečeň je veľmi dôležitou súčasťou imunitného systému človeka. Pacienti so zlyhávaním pečene sú imunokompromitovaní a preto majú vyššie riziko infekcií, ktoré majú ťažší priebeh a vyššiu mortalitu v porovnaní s pacientami bez zlyhania pečene. Tento stav sa popisuje ako **syndróm imunodeficiencie asociovaný s cirhózou (cirrhosis associated immune dysfunction syndrome – CAIDS)**. Cirhotici s akoukoľvek infekciou majú v priemere 3,76x vyššie riziko smrti ako cirhotici bez infekcie. **Patogenéza** CAIDS je multifaktoriálna a zahŕňa zmeny v počtoch a funkcii leukocytov, eleváciu hladín Prostaglandínu E2 s jeho imunosupresívnym účinkom, fungovaní komplementu, poklesu opsonizácie, imunosupresívnu liečbu, priamy toxický efekt napr. alkoholu a pod.

Infekcie vzhľadom k riziku multirezistentným patogénom je nutné v čase diagnózy rozdeliť podľa miesta nákazy:

- Komunitné infekcie - manifestácia do 48h po prijíme, bez predchádzajúcej hospitalizácie v posledných 6 mesiacoch
- Asociované so zdravotnou starostlivosťou - do 48h po prijatí avšak iná hospitalizácia v predchádzajúcich 6 mesiacoch
- Nosokomiálne infekcie – vznikli po 48h od prijímu pacienta

Riziko infekcie multirezistentným kmeňom je v prípade nosokomiálnej infekcie takmer 4,5 násobne vyššie ako pri komunitnej infekcii.

Medzi 4 najčastejšie infekcie u cirhotikov patrí (1) spontánna baktériová peritonitída, (2) infekcia močových ciest, (3) pneumónia a (4) infekcie kože a mäkkých tkanív. Pre cirhózu je špecifická iba spontánna baktériová peritonitída (viď nižšie).

Diagnostika a liečba týchto infekcií prebieha štandardne, však vzhľadom na poruchu imunity pri cirhóze je potrebné ATB liečbu začať bezodkladne. Zároveň je v čase diagnózy nutné aj zhodnotiť závažnosť infekcie, systémovú zápalovú odpoveď a prognózu pacienta. Za týmto účelom je vhodné použiť SEPSIS-3 kritéria a SOFA alebo quickSOFA skóre a podľa výsledku pacienta prijať na JIS.

#### 20.8.7.1. Spontánna baktériová peritonitída

**Spontánna baktériová peritonitída (SBP)** je infekcia ascitu bez prítomnosti jednoznačného zdroja. **Sekundárna baktériová peritonitída** je infekcia ascitu v prítomnosti iného zdroja infekcie – napr. následok invazívneho výkonu – drenáže ascitu, perforácie čreva, apendicitídy, cholecystitídy, inkarcеровanej hernie a pod. Vyskytuje sa u približne 10% hospitalizovaných pacientov s cirhotickým ascitom, avšak je významne poddiagnostikovaná.

**Diagnostika** SBP je postavená na punkcii a vyšetrení ascitu. Každý novovzniknutý, alebo akútne zhoršený ascites má byť pungovaný. Príznaky typické pre peritonitídu sú u pacientov s cirhózou vyjadrené len mierne alebo vôbec. Patrí sem bolesť brucha, príznaky peritoneálneho dráždenia, defans musculaire, vracanie alebo paralýza čriev. **Prejavy** SIRS môžu byť prítomné častejšie (hypo a hypertermia, triaška, leukocytóza, tachypnoe resp. hypokapnia). U väčšiny pacientov pozorujeme zhoršenie funkcie pečene (HE, renálne zlyhanie, hyperbilirubinémia, koagulopatia). Kľúčové pre diagnostiku je vyšetrenie **diferenciálneho rozpočtu leukocytov v ascite**. Hranicou pre diagnózu je 250 neutrofilov v mikrolitri. Pozitivita kultivácie nie je podmienkou diagnózy ale odber by mal byť realizovaný za účelom zistenia citlivosti na ATB liečbu. Odber na kultiváciu by mal byť realizovaný do fľaštičiek na hemokultúru.

**Liečba** antibiotikami je indikovaná ihneď po potvrdení diagnózy. Empirická liečba závisí od miesta nákazy (komunitná alebo ostatné) a lokálnej epidemiologickej situácie. V prípade komunitnej infekcie je liekom voľby tretjogeneračný cefalosporín, v prípade nosokomialnej piperacilín/tazobaktám alebo meropenem. Efektivita liečby má byť prehodená pri kontrolnej punkcii ascitu po 48 hodinách od začiatku liečby. Jej zlyhanie je pravdepodobné ak nedôjde k poklesu neutrofilov aspoň o 25% v porovnaní s prvou paracentézou. Po obdržaní výsledkov kultivácie a citlivosti je nutná úprava (eskalácia alebo deeskalácia) liečby. Dĺžka liečby má byť aspoň 5-7 dní. Súčasťou liečby SBP je infúzia albumínu v deň diagnózy 1,5g/kg a na tretí deň liečby 1g/kg telesnej hmotnosti. U rizikových pacientov (celkové bielkoviny v ascite < 15g/L a bilirubín > 50 umol/L) je indikovaná **primárna profylaxia SBP** norfloxacinom 400mg denne dlhodobo. U pacientov po epizóde SBP je indikovaná **sekundárna profylaxia** norfloxacinom 400mg denne dlhodobo. Pacienti po prekonanej epizóde SBP majú vysokú mortalitu a je potrebné u nich zvážiť možnosť transplantácie pečene. Inhibítory protónovej pumpy môžu zvýšiť riziko vzniku SBP a preto je ich užívanie nutné obmedziť iba na jednoznačné indikácie.

#### 20.8.8. Pľúcne komplikácie cirhózy pečene

Ťažkou a častokrát smrteľnou komplikáciou dekompenzovanej cirhózy pečene sú pľúcne komplikácie súvisiace s narušenou hemodynamikou medzi ktoré patria portopulmonálna hypertenzia a hepatopulmonálny syndróm.

##### 20.8.8.1. Hepatopulmonálny syndróm

Hepatopulmonálny syndróm (HPS) je na rozdiel od portopulmonálnej hypertenzie charakterizovaný vznikom mikroskopických vazodilatácií pľúcnych kapilár s následnou abnormálnou oxygenáciou krvi v teréne portálnej hypertenzie alebo pokročilého ochorenia pečene. Je pomerne častou komplikáciou cirhózy pečene vyskytujúci sa asi u 25% pacientov. Výskyt stúpa s dĺžkou trvania ochorenia pečene, zároveň treba povedať že je často prehliadaný. Zároveň asi dvojnásobne zvyšuje mortalitu cirhotikov na čakacej listine pred transplantáciou oproti porovnateľným kontrolám bez HPS.

V patogenéze hrá zásadnú rolu produkcia vazodilatátorov – NO a TNF- $\alpha$  v reakcii na baktériovú translokáciu a uvoľnenie endotoxínu. Zároveň poškodená pečeň zlyháva v metabolizácii týchto vazodilatátorov. Následkom tejto vazodilatácie je ventilačno-perfúzny nepomer so zvýšenou perfúziou pri normálnej ventilácii čo vedie k „pretekaniu“ zmiešanej venózne krvi do artériového riečiska. Zároveň dochádza aj k obmedzeniu difúzne kyslíka zmenšením plochy alveolo-kapilárnej membrány.

Pri anamnéze a fyzikálnom vyšetrení sú prítomné symptómy dekompenzovanej cirhózy (viď vyššie). Zaujímavá je korelácia systémovej a pľúcnej vazodilatácie s prítomnosťou a počtom pavúčikovitých névov. Zároveň je prítomná pokojová aj námahová dýchavica. Medzi klasické príznaky patrí platypnea (zhoršenie dýchania vo vertikálnej polohe a zlepšenie v horizontálnej) a ortodeoxia (desaturácia kyslíkom  $>5\%$  vo vertikálnej polohe).

Základom diagnostiky je vyšetrenie arteriálneho ASTRUPu, možno porovnať odber v leže a v sede čím sa preukáže ortodeoxia.  $\text{PaO}_2$  je obyčajne  $<9,7\text{kPa}$ . Následne sa vypočíta Alveolárny-artériový (A-a) gradient (všeobecne nápomocný pri diferenciácii hypoxémie). Pri HPS je A-a gradient  $\geq 2\text{kPa}$ . Ďalšie vyšetrenia sú vhodné na vylúčenie inej príčiny dyspnoe (spirometria, DLCO, echokardiografické vyšetrenie) avšak pri HPS sú často negatívne. Intrapulmonálny skrat môže byť preukázaný pri kontrastnom echokardiografickom vyšetrení a HRCT vyšetrenie pľúc môže vizualizovať dilatované periférne vetvy pľúcnice a zvýšený pomer pľúcnice k bronchu.

Jedinou možnosťou definitívnej liečby je transplantácia pečene. Pri výrazne symptomatických pacientoch je možná dlhodobá domáca oxygenoterapia (ak  $\text{PaO}_2 \leq 7.32\text{kPa}$  alebo  $\text{SaO}_2 \leq 88\%$ ). Neexistuje žiadna, ani symptomaticky účinná medikamentózna liečba.

#### 20.8.8.2. Portopulmonálna hypertenzia

Je definovaná ako pľúcna artériová hypertenzia pri pacientoch s portálnou hypertenziou bez iných potencionálnych príčin pľúcnej hypertenzie. V patogenéze sa uvažuje najmä o pôsobení vazokonstrikčných molekúl (serotonín, interleukín-1, endothelín-1), ktoré sú za normálnych okolností metabolizované v pečeni a neprenikajú do pľúcneho riečiska. Prevalencia je na rozdiel od hepatopulmonálneho syndrómu veľmi nízka (cca 2% cirhotikov)

Pacienti sa zvyčajne sťažujú na ponámahovú dýchavicu, ortopnoe, bolesti na hrudníku event. Hemoptoe. Klinicky môžeme zistiť akcentovanú druhú ozvu nad pulmonálnou chlopňou a systolický šelest pri trikuspidálnej regurgitácii. Prvým krokom pri vyšetrení je echokardiografia, ktorá umožňuje odhadnúť tlak v pľúcnici a zároveň vizualizuje funkciu ľavej komory. Ďalej je nutné vylúčiť ostatné príčiny pľúcnej hypertenzie (pľúcne vyšetrenie, spirometria + DLCO, VQ sken, polysomnografia, autoprotílátky). Definitívnym potvrdením je pravostranná srdcová katetrizácia. Diagnostickým kritériom je stredný tlak v pľúcnici  $>25\text{mmHg}$  a takmer normálny ( $<15\text{mmHg}$ ) tlak v zaklinení pľúcnice.

Jedinou **kauzálnou liečbou** je transplantácia pečene, avšak prítomnosť ťažkej pľúcnej hypertenzie (systolický tlak v pľúcnici  $>60\text{mmHg}$ ) veľmi zvyšuje perioperačné riziko, čo nebolo pozorované pri ľahkej a strednej pľúcnej hypertenzii. **Pri symptomatickej liečbe** sa snažíme znížiť objemové preťaženie pacienta diuretikami. Na rozdiel od idiopatickej pľúcnej hypertenzie sú v tomto prípade kontraindikované čisté vazodilatátory ako napr. blokátory kalciových kanálov, takisto sú kontraindikované neselektívne betabloktáry alebo TIPS používané na zníženie portálneho tlaku.

Rozšírená liečba zahŕňa lieky s komplexným účinkom používané pri idiopatickej pľúcnej fibróze ako napríklad analógy prostacyklínov, antagonisty endothelínových receptorov alebo PDE-5 inhibítory. V liečbe je nutné zvážiť antikoaguláciu pre zvýšené riziko pľúcnej trombózy/embólie.

### 20.8.9. Malnutrícia

Poruchy výživy sú častým problémom pacientov cirhózou pečene. Malnutrícia sa vyskytuje u 20% pacientov s kompenzovanou a 50% pacientov dekompenzovanou cirhózou pečene. Podvýživa sa najčastejšie prejavuje stratou tukového a svalového tkaniva (sarkopénia) avšak pribúda pacientov s Nealkoholovou steatohepatitídou u ktorých dominuje najmä sarkopénia pri nadmernom množstve tuku. Prítomnosť podvýživy alebo izolovanej sarkopénie je významným negatívnym prognostickým ukazovateľom a významne zhoršuje prognózu týchto pacientov.

Malnutrícia vzniká následkom:

- **(1) zníženého príjmu potravy** - anorexia, bolesť, nauzea a vracanie, pocit predčasnej sýtosti, zápcha, zmeny chuti, hepatálna encefalopatia a v neposlednom rade aj diétne odporúčania
- **(2) poruchy vstrebávania** - portálna hypertenzia, bakteriálne prerastanie tenkého čreva.
- **(3) vysokej kalorickej spotreby** - hyperkinetická cirkulácia, chronicky aktivovaný zápal pri baktériovej translokácii, vysoké straty bielkovín pri drenáži ascitu, chronických krvných stratách. Zhruba tretina pacientov je hypermetabolických s bazálnym energetickým výdajom zvýšeným o viac ako 20% nad normu.
- **(4) nízkej efektivity metabolizmu** - nízke zásoby glykogénu v pečeni, skorý nástup katabolizmu a mobilizácia svalových aminokyselín za účelom syntézy glukózy.

#### 20.8.9.1. Diagnostika

Z anamnézy môžeme získať dôležité údaje o zníženom príjme a jeho príčinách, pri fyzikálnom vyšetrení používame najčastejšie antropometrické vyšetrenia - Body Mass index (BMI), kde však rozmedzie treba prispôbiť tomu či pacient má alebo nemá ascites. Vysoké riziko malnutrície je v prípade BMI <18,5 (bez ascitu), <23 (s miernym ascitom) a <25 s rozsiahlym ascitom. Pri opuchovom stave sa tiež môže použiť hrúbka kožnej riasy nad tricepsom alebo obvod ramena nedominantnej HK. Funkčné vyšetrenie sily stisku ruky dynamometrom je tiež spoľahlivým ukazovateľom sarkopénie. V prípade CT vyšetrenia abdomenu by súčasťou popisu malo byť aj zhodnotenie plochy m.psoas ako ukazovateľa sarkopénie. Syntéza týchto informácií je možná v štruktúrovaných dotazníkoch ako Subjective Global Assessment alebo špecificky pre cirhózu upravená verzia - Royal Free Hospital nutrition prioritisation tool. V súčasnosti sa do popredia dostáva globálne zhodnotenie výživy, kondície, funkčného stavu (podobne ako pri onkologických ochoreniach) a odolnosti voči stresu -tzv krehkosť (frailty).

#### 20.8.9.2. Liečba

V manažmente výživy u pacientov s cirhózou pečene je dôležitá správna motivácia a edukácia pacienta. V zásade jediným diétnym odporúčaním pri cirhóze pečene môže byť dostatočný kalorický príjem a príjem soli <2g denne. Dokonca ani Hepatálna encefalopatia 1. alebo 2. stupňa nie je dôvodom na obmedzenie bielkovín.

**Makronutrienty.** Pacienti s cirhózou pečene potrebujú prijať 35-40 kcal/kg denne. Príjem proteínov by mal byť 1,2-1,5g/kg telesnej hmotnosti. Tieto hodnoty sa dajú dosiahnuť správne rozvrhnutou bežnou stravou bez špeciálnych diétnych obmedzení. Odporúčame rozdeliť stravu do 6

jedál (raňajky, desiata, obed, olovrant, večera a druhá večera), eventuálne pridať aj tzv. polnočný snack. Anorexiu môžeme ovplyvniť vhodnou symptomatickou liečbou (výber analgetík, prokinetiká) a optimálnou úpravou jedál. V prípade nedostatočného energetického príjmu u pacienta so zachovaným perorálnym príjmom je indikovaná enterálna energeticky koncentrovaná podporná enterálna výživa polymérnymi prípravkami. V prípade nedostatočného príjmu bielkovín sú indikované doplnkové aminokyseliny s rozvetveným reťazcom. U kriticky chorých pacientov s nemožnosťou per os príjmu je nutné začať enterálnu výživu čo najskôr formou nasogastrickej alebo nasosejunálnej sondy aj ak sú prítomné pažerákové varixy. Ak aj napriek tomu nie je možné dosiahnuť dostatočný energetický príjem (intolerancia, vracanie, aspirácie a pod), je indikovaná doplnková parenterálna výživa.

**Mikronutrienty.** Dekompenzovaná cirhóza vedie k deficitu rôznych vitamínov a stopových prvkov. Napriek tomu nemáme jednoznačné dôkazy o pozitívnom účinku substitúcie týchto látok. Najčastejšia je snaha korigovať hypokoagulačný stav podávaním vitamínu K. Vo veľkej väčšine prípadov je to však zbytočné, nakoľko problém je v samotnej syntéze koagulačných faktorov. U niektorých pacientov však dominuje porucha sekrécie žľazových kyselín, ktoré sú dôležité pre vstrebávanie vitamínov rozpustných v tukoch (A,D,E,K) a preto môže mať substitúcia vitamínu K pozitívny efekt. Racionálnym prístupom je podať vitamín K, odsledovať efekt a pokračovať v jeho podávaní iba ak je prítomný. Pacienti s chronickým zlyhaním pečene majú častejšie aj deficit vitamínu A, D a E. Vzhľadom k úzkemu terapeutickému oknu pri potencionalnej toxicite vitamínom A a E nie je ich paušálna substitúcia odporúčaná. Hladina vitamínu D by mala byť substituovaná nad 30 ng/mL. Substitúcia vitamínov rozpustných vo vode je napriek nedokázanému benefitu v klinických štúdiách, vzhľadom na minimálne nežiadúce účinky a častý deficit indikovaná v perorálnej forme.

Častým problémom najmä dekompenzovanej cirhózy sú poruchy mineralogramu. Hyponatrémia je najčastejšie dilučného charakteru, preto nie je dôvod zvyšovať príjem sodíka v potrave, čo vedie k zhoršeniu retencie tekutín a prehĺbeniu hyponatrémie. Ovplyvnenie hyponatrémie je ťažké, bežne odporúčanou reštrikciou príjmu tekutín sa obyčajne významný vzostup koncentrácie sodíka nedosiahne. Agresívnejšie postupy (hypertonické roztoky s diuretikom, vaptany) sú indikované len pri ťažkej hyponatrémii s poruchou vedomia.

## 20.9. Literatúra

LARREY, Dominique, URSIC-DEDOYA, Jose, MEUNIER, Lucy. Drug-induced Hepatotoxicity. In: SCHIFF, Eugene, MADDREY, Willis, REDDY, K. Rajender(eds). Schiff's Diseases of the Liver. 12th edition. Oxford: Wiley Blackwell, 2018, s.740-774.

European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. Journal of Hepatology, 2018. č. 2, s.406-460.

American Association for the Study of Liver Diseases, European Association for the Study of the Liver. Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. Journal of Hepatology, 2014. č. 3, s.642-659.

HRUŠOVSKÝ, Štefan. Praktická hepatológia. 3. vydanie. Bratislava: Herba, 2015, 304 s.

## 21. Vírusové hepatitídy (S.Dražilová)

### 21.1. Definícia

Vírusové hepatitídy predstavujú skupinu ochorení pečene spôsobených hepatotropnými vírusmi. Ako **primárne hepatotropné** vírusy označujeme tie, ktoré po vstupe do organizmu kolonizujú prevažne pečenné tkanivo. Označujeme ich veľkými písmenami abecedy – A, B, C, D, E, G.

**Sekundárne hepatotropné** vírusy majú síce afinitu k pečeni ale napádajú aj iné orgány a hepatálne prejavy sú len súčasťou multiorgánového postihnutia. Tu patrí cytomegalovírus, Epstein-Barr vírus, parvovírus B19 a iné.

**Podľa klinického priebehu** rozdeľujeme **hepatitídy na akútne a chronické**. Pri akútnej hepatitíde dochádza k plnej normalizácii stavu do šiestich mesiacov. Akútna infekcia môže mať asymptomatický priebeh, alebo ide o symptomatickú akútnu hepatitídu s typickými prodromálnymi príznakmi podobnými chrípke a následným ikterom. O chronickej infekcii hovoríme, ak pretrvávajú známky infekcie dlhšie ako šesť mesiacov. Pri chronickom priebehu sú klinické príznaky nevýrazné, pacienti sa sťažujú na únavový syndróm, ktorý je často lekármi prehliadaný. Pri fulminantnom priebehu sa objavia prejavy hepatálnej encefalopatie spojené s poklesom koagulačných faktorov vo veľmi krátkom časovom období (maximálne do 8 týždňov) od objavenia sa prvých symptómov pečenného ochorenia.

**Podľa spôsobu prenosu** rozdeľujeme hepatitídy na enterálne prenosné hepatitídy a parenterálne prenosné hepatitídy. **Enterálne prenosné hepatitídy** sa šíria fekálne – orálnou cestou, častou kontaminovanými potravinami a vodou. Označujeme ich ako choroby špinavých rúk. Pri **parenterálnom prenose** je predpokladom pre vznik infekcie preniknutie vírusu prostredníctvom niektorej z telesných tekutín do krvného obehu postihnutej osoby. Parenterálne prenosné hepatitídy veľmi často prechádzajú do chronického štádia.

Hepatitída A (HAV) a E (HEV) je typicky enterálne prenosná, parenterálny prenos je pri hepatitíde A a E možný, ale zriedkavý. Hepatitída A nikdy neprechádza do chronicity, pri hepatitíde E je možný chronický priebeh u imunokompromitovaných pacientov. Hepatitída B (HBV) a C (HCV) sú parenterálne prenosné hepatitídy s častým chronickým priebehom. Vírus hepatitídy D (HDV) nie je schopný samostatnej existencie, ale je viazaný na prítomnosť vírusu hepatitídy B. Vírus hepatitídy G je málo známy. Základné charakteristiky primárnych hepatotropných vírusov uvádza tabuľka č.21.1.

Primárne hepatotropné vírusy sú s výnimkou vírusu hepatitídy B zaraďované medzi RNA vírusy, vírus hepatitídy B patrí medzi DNA vírusy.

### 21.2. Diagnostika

Diagnóza vírusových hepatitíd je postavená na laboratórnom vyšetrení, ktoré zahŕňa:

- vyšetrenie hepatálnych enzýmov
- serologický dôkaz antigénov a protilátok
- nadstavbovú diagnostiku postavenú na metódach molekulárnej biológie zameranú na detekciu RNA alebo DNA vírusu

Pre akútnu hepatitídu je typický tzv. hepatitický typ poškodenia pečene s extrémnou eleváciou aminotransferáz, nezriedka 10 až 100 násobne nad referenčnú normu. ALT spravidla prevyšuje hodnotu AST. Pacienti majú hepatocelulárny ikterus charakterizovaný hyperbilirubinémiou, stúpajú

hodnoty celkového aj konjugovaného bilirubínu, bilirubín je prítomný v moči pacientov. Pri chronickej hepatitíde sú hodnoty ALT zvýšené len nepatrne a intermitentne, bilirubín v sére je v referenčnom rozmedzí a stúpa až ako prejav hepatálnej insuficiencie u pacientov s cirhózou pečene, do ktorej u časti pacientov ochorenie progreduje. Závažnou komplikáciou cirhózy pečene je hepatocelulárny karcinóm, ktorý ale u pacientov s chronickou hepatitídou B a C vzniká bez ohľadu na cirhotickú prestavbu.

Tabuľka č.21.1. Základná charakteristika primárne hepatotropných vírusov

Vírus	Skupina	Priemerná inkubačná doba	Prenos	Klinická forma
<b>HAV</b>	pikornavírusy	28dní	enterálne *parenterálne	Akútna hepatitída Fulminantná hepatitída
<b>HBV</b>	hepadnavírusy	120dní	parenterálne	Akútna hepatitída Fulminantná hepatitída Chronická hepatitída
<b>HCV</b>	flavivírusy	45dní	parenterálne	Akútna hepatitída Chronická hepatitída
<b>HDV</b>	RNA virión	15-60dní	parenterálne	Akútna hepatitída Chronická hepatitída
<b>HEV</b>	hepevírusy	40dní	enterálne *parenterálne	Akútna hepatitída Fulminantná hepatitída Chronická hepatitída u imunokompromitovaných
<b>HGV</b>	flavivírusy	15-180dní	parenterálne	Chronická hepatitída

\*parenterálny prenos je pri HAV a HEV možný, ale zriedkavý

## 21.3. Hepatitída B

### 21.3.1.Epidemiológia

Hepatitída B je celosvetovo veľmi rozšírená infekcia. V súčasnosti je infikovaných 350-400 miliónov ľudí. **Prevalencia hepatitídy B** sa celosvetovo veľmi líši a je ovplyvnená predovšetkým predominantným vekom, v ktorom dochádza k infekcii.

Krajiny podľa prevalencie hepatitídy B možno rozdeliť do troch skupín:

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

Inkubačná doba hepatitídy B je dlhá, od 45 do 160 dní, priemerne 120 dní. Vírus hepatitídy B je prítomný v širokej škále telesných sekrétov, iba krv, sperma a sliny boli preukázané ako infekčné. Hepatitída B sa prenáša 3 základnými **spôsobmi prenosu**:

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

Prenos z matky na dieťa sa označuje ako vertikálny prenos, prenos krvnou cestou a sexuálnym stykom ako horizontálny prenos.

Najčastejší spôsob prenosu je pravdepodobne **sexuálny styk**. Zvlášť rizikový je pravidelný sexuálny kontakt s osobou infikovanou vírusom hepatitídy B, časté striedanie partnerov a homosexuálny pohlavný styk.

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

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

Dnes sú všetky krvné preparáty testované na výskyt HBs antigénu (HBsAg), napriek tomu existuje minimálne riziko vzniku hepatitídy B v tzv. diagnostickom okne hepatitídy B.

Existujú tri cesty **prenosu infekcie z infikovanej matky na dieťa**: transplacentárny prenos v maternici, prenos počas pôrodu a prenos po pôrode pri starostlivosti o dieťa a dojčení. K perinatálnej infekcii dôjde najčastejšie počas pôrodu. Rizikovým faktorom prenosu infekcie z matky na dieťa je HBeAg pozitivita u matky a vyššia virémia.

Kým v krajinách s vysokou prevalenciou hepatitídy B dominuje vertikálny prenos infekcie, v krajinách so stredne vysokou prevalenciou hepatitídy B sa kombinuje prenos vertikálny aj horizontálny a krajinách s nízkou prevalenciou naopak k infikovaniu dochádza v dospelosti predovšetkým u rizikovej populácie ako sú intravenózni narkomani, homosexuáli, hemodialyzovaní pacienti a podobne. (Tab 21.2)

Tabuľka č. 21.2. Prevalencia hepatitídy B vo svete

	Vysoká prevalencia hepatitídy B	Stredne vysoká prevalencia hepatitídy B	Nízka prevalencia hepatitídy B
Prevalencia chronickej infekcie	8 – 15%	2 – 7%	0,1 – 1%
Perinatálna infekcia	častá	zriedkavá	vzácná
Včasný detský vek v čase infikovania	veľmi častý	častý	vzácný
Adolescentný a dospelý vek v čase infikovania	zriedkavý	častý	veľmi častý
Geografická distribúcia	Juhovýchodná Ázia, Čína, pacifické ostrovy, subsaharská Afrika, Aljaška (Eskimáci)	oblasť Stredozemného mora, východná Európa, Centrálna Ázia, Japonsko, južná a Latinská Amerika, Blízky východ	USA, Kanada, západná Európa, Austrália, Nový Zéland

### 21.3.2. Etiopatogenéza

Infekcia vírusom hepatitídy B je spôsobená vírusom zo skupiny hepadna vírusov. Tento má zložitú antigénnu štruktúru. Kompletný virión sa nazýva Daneho častica. Skladá sa z vonkajšieho obalu a z jadra. Obal a jadro sú antigénne odlišné, obal produkuje povrchový antigén - HBsAg, jadro produkuje jadrový antigén HBcAg a ďalší antigén HBeAg. HBcAg sa v sére nedá stanoviť, lebo sa do séra nesecernuje. HBeAg je rozpustná forma HBcAg, je stanoviteľný v sére. V jadre sa nachádza cirkulárna dvojvláknová HBV DNA. Okrem Daneho častíc, čo sú kompletne virióny, sa v krvi nachádzajú mikrofilamenty a mikrosféry, čo sú zhluky HBsAg. Voči jednotlivým antigénom organizmus produkuje protilátky – anti HBs, anti HBe a anti HBc protilátky. Vírus podlieha rozličným mutáciám. Vírus hepatitídy B, ktorý produkuje HBe antigén sa označuje divoký typ vírusu. Najznámejšia mutácia je pre-core mutácia, ktorá spôsobuje, že sa neprodukuje HBeAg, ale zmenená bielkovina, ktorá ale vedie produkciu anti HBe protilátok. Vírus hepatitídy B nezabíja hepatocyty priamo, príčinou poškodenia pečene pri infekcii vírusom hepatitídy B je imunitná odpoveď na vírusové antigény, ktoré sa nadmerne exprimujú na povrchu hepatocytu. V patogenéze infekcie vírusom hepatitídy B hrá dôležitejšiu úlohu celulórna ako humorálna odpoveď. Táto vedie k rozpadu hepatocytu, následnej regenerácii, zápalu a fibrogenéze, ktorej konečným následkom je cirhóza pečene.

### 21.3.3. Klinický priebeh

Hepatitída B môže mať fulminantný, akútny alebo chronický priebeh. **Fulminantná hepatitída** vznikne asi u 0,5-1% pacientov, infikovaných vírusom hepatitídy B. Ide o klinickú situáciu, pri ktorej sa pri akútnom ochorení pečene objavia prejavy hepatálnej encefalopatie spojené s poklesom koagulačných faktorov vo veľmi krátkom časovom období (maximálne do 8 týždňov) od objavenia sa prvých symptómov pečeneového ochorenia. Pri fulminantnej hepatitíde B dochádza k premrštenej imunologickej odpovedi na cudzorodý antigén, ktorým je vírus hepatitídy B, pričom často nachádzame iba minimálne hladiny tohto vírusu a nie sú prítomné markery hepatitídy B. Pri fulminantnej hepatitíde B dochádza k masívnej cytolýze hepatocytov. K fulminantnému priebehu môže dôjsť aj u pacientov, ktorí majú diagnostikovanú chronickú hepatitídu B. K reaktivácii hepatitídy B s fulminantným priebehom môže dôjsť hlavne u pacientov, ktorí sú liečení imunosupresívnou liečbou vrátane chemoterapie. Najväčšie riziko reaktivácie chronickej hepatitídy B je pri a po ukončení chemoterapie. **Akútna hepatitída B** prebieha nezriedka aniktericky, hlavne u novorodencov a detí, u dospelých ľudí sa ikterus vyskytne iba v 30-50% prípadov. Najčastejším klinickým prejavom akútnej hepatitídy B je únava. Pacienti sa sťažujú na slabosť a nechutenstvo. Typickým laboratórnym nálezom je zvýšenie aminotransferáz, hlavne ALT, pri ikterickom priebehu bývajú zvýšené hodnoty celkového bilirubínu. Pri akútnej hepatitíde B sa objavia anti HBcIgM protilátky, a pozitivita HBs antigénu, neskôr sa pri divokom type vírusu objaví pozitivita HBe antigénu. Pri priaznivom priebehu akútnej hepatitídy B dôjde k strate HBe antigénu a vzniku anti HBe protilátok a neskôr vymizne zo séra HBsAg a objavia sa anti HBs protilátky, tieto protilátky sú protektívne. Hodnoty aminotransferáz sa upravujú na normu. Po prekonaní akútnej hepatitídy B zostávajú dlhodobo pozitívne anti HBc protilátky. K strate HBsAg a normalizácii ALT dochádza u pacientov s priaznivým priebehom akútnej hepatitídy B do 6 mesiacov od manifestácie infekcie. O **chronickej infekcii** hovoríme, ak u pacientov po 6 mesiacoch od začiatku akútnej hepatitídy B pretrváva HBsAg pozitivita, pri infekcii divokým typom vírusu hepatitídy B je prítomná aj HBeAg pozitivita. Rizikovým faktorom prechodu do chronicity je vysoká virémia v čase akútnej infekcie a nezrelosť imunitného systému. U dospelých pacientov, ktorí nie sú imunosuprimovaní, prechádza infekcia do chronicity v 1-5% prípadov. U novorodencov HBsAg aj HBeAg pozitívnych matiek prechádza infekcia do chronicity v 90% prípadov, u detí, ktoré boli infikované do veku 5 rokov progreduje infekcia vírusom hepatitídy B do chronicity v 30%. Chronická infekcia beží inaparentne, väčšinu pacientov diagnostikujeme náhodne pri laboratórnom vyšetrení. Môže progredovať do cirhózy pečene, v teréne cirhózy pečene môže vzniknúť hepatocelulárny karcinóm. Hepatocelulárny karcinóm sa však môže vyvinúť pri chronickej infekcii vírusom hepatitídy B aj v necirhotickom teréne.

Chronická infekcia vírusom hepatitídy B je dynamický proces, prebiehajúci vo viacerých fázach, reagujúci na interakciu medzi replikáciou vírusu a hostiteľskou imunitnou reakciou a nie všetci pacienti, ktorí majú chronickú infekciu, majú chronickú hepatitídu, nová terminológia tieto pojmy rozlišuje. Pri chronickej infekcii HBV hovoríme v závislosti od prítomnosti HBeAg, hladín HBV DNA, ALT a prítomnosti alebo absencie zápalu o **nasledovných fázach**:

- HBeAg pozitívna chronická HBV infekcia
- HBeAg pozitívna chronická hepatitída B
- HBeAg negatívna chronická HBV infekcia
- HBeAg negatívna chronická hepatitída B

Rozdiely medzi jednotlivými fázami aj staršiu terminológiu uvádza tabuľka č. 21.3.

Tabuľka č.21.3. Prirodzený priebeh HBV

	HBsAg	HBeAg	ALT	HBV DNA	stupeň zápalu	stará terminológia
HBeAg pozitívna chronická infekcia	+	+	v norme	>10 <sup>7</sup> IU/ml	žiadny/ minimálny	imunotolerančná fáza
HBeAg pozitívna chronická hepatitída	+	+	zvýšené	10 <sup>4</sup> -10 <sup>7</sup> IU/ml	stredný/ ťažký	imunoreaktívna fáza
HBeAg negatívna chronická infekcia	+	-	v norme	<2000IU/ml	žiadny	inaktívne nosičstvo
HBeAg negatívna chronická hepatitída	+	-	zvýšené	>2000IU/ml	stredný/ ťažký	HBeAg negatívna chronická hepatitída

#### 21.3.4. Komplikácie

##### 21.3.4.1. Cirhóza pečene

Chronická hepatitída B môže progredovať do cirhózy pečene. U HBeAg pozitívnych pacientov progreduje v priebehu roka do cirhózy 2-5,4% pacientov, kumulatívna 5 ročná prevalencia progresie do cirhózy pečene je 8-20%. U anti HBe pozitívnych pacientov má chronická hepatitída B závažnejší priebeh, ročná incidencia progresie do cirhózy pečene je 8-10%.

Progresiu chronickej hepatitídy B ovplyvňuje viacero faktorov, ktoré sú zhrnuté v tabuľke č. 21.4. Ide o faktory týkajúce sa správania vírusu aj pacienta.

Tabuľka č. 21.4: Faktory, ovplyvňujúce prechod chronickej hepatitídy B do cirhózy pečene

Faktory, týkajúce sa správania vírusu hepatitídy B
Genotyp vírusu hepatitídy B
Variety vírusu hepatitídy B (HBeAg pozitivita alebo anti HBe pozitivita)
Replikácia vírusu hepatitídy B
Koinfekcia alebo superinfekcia inými hepatotropnými vírusmi alebo HIV
Faktory, týkajúce sa pacienta
Pohlavie
Vek v čase určenia diagnózy
Stupeň fibrózy pečene
Rekurentné reaktivácie hepatitídy B
Dlhodobá normalizácia ALT
Konzumácia alkoholu

Starší pacienti ako aj pacienti s trvalou alebo intermitentnou replikáciou vírusu hepatitídy B častejšie progredujú do cirhózy pečene. Aj stupeň fibrózy pečene predikuje progresiu do cirhózy pečene. Aj recidivujúce reaktivácie hepatitídy B s nekroinflamačnou aktivitou pri histologickom vyšetrení pečene, špeciálne premošťujúce nekrózy urýchľujú progresiu chronickej hepatitídy B do cirhózy pečene. Aj koinfekcia alebo superinfekcia inými hepatotropnými vírusmi, či vírusom HIV vedie k častejšej progresii hepatitídy B do cirhózy pečene. Alkoholizmus ťažkého stupňa zvyšuje riziko prechodu hepatitídy B do cirhózy pečene 6-násobne.

Závažnou komplikáciou chronickej hepatitídy B je dekompenzácia cirhózy pečene. Najčastejším prvým klinickým prejavom dekompenzácie pri chronickej vírusovej hepatitíde B je ascites (v 70% prípadov) a krvácanie z ezofágových varixov (v 28% prípadov). Najhoršiu prognózu majú pacienti s viac ako jednou závažnou komplikáciou cirhózy pečene. Hepatálna encefalopatia a hypoalbuminémia sú indikátormi zlej prognózy u dekompenzovanej cirhózy pečene pri chronickej hepatitíde B. Liečba modernými nukleot(z)idovými analógmi však čiastočne zmenila prognózu pacientov s dekompenzovanou cirhózou pečene. U indikovaných pacientov s pokročilou cirhózou pečene je potrebné zvážiť vykonanie transplantácie pečene.

#### *21.3.4.2. Hepatocelulárny karcinóm*

Chronická infekcia vírusom hepatitídy B zvyšuje riziko vzniku hepatocelulárneho karcinómu a pravdepodobne existuje príčinná súvislosť medzi chronickou infekciou vírusom hepatitídy B a hepatocelulárnym karcinómom. Objaviteľ vírusu hepatitídy B Baruch Blumberg upozoril spolu so Smithom na túto skutočnosť roku 1969. Riziko vzniku hepatocelulárneho karcinómu je vyššie u pacientov s chronickou hepatitídou B a biochemickou aktivitou, pri vyššom stupni fibrózy, pri vyšších hladinách HBV DNA. Aj mužské pohlavie, starší vek a nízka hodnota albumínu predisponujú ku vzniku hepatocelulárneho karcinómu u pacientov s chronickou hepatitídou B. Hlavným diagnostickým cieľom je rozpoznať hepatocelulárny karcinóm čo najskôr, pretože medzi prežívaním pacientov s touto diagnózou a jeho pokročilosťou v momente diagnózy je silná nepriama závislosť. Metódou včasnej diagnostiky hepatocelulárneho karcinómu pacientov s chronickou infekciou vírusom hepatitídy B je surveillance. Surveillance je pravidelné opakovanie skríningu. Surveillance pozostáva z ultrasonografie pečene vykonávanej raz za pol roka. Cieľom je zachytiť nádor vo veľmi včasnom štádiu, kedy je možné úplné vyliečenie z tejto diagnózy vykonaním parciálnej resekcii pečene, transplantácie pečene alebo rádiovfrekvenčnej ablácie. Surveillance je potrebné vykonávať raz polročne nasledujúcim skupinám pacientov:

pacientom s chronickou hepatitídou B v štádiu cirhózy pečene, Child-Pugh A alebo B

- pacientom s chronickou hepatitídou B v štádiu cirhózy pečene, Child-Pugh C, u ktorých očakávame vykonanie transplantácie pečene
- necirhotickým nosičom vírusu hepatitídy B s aktívnou hepatitídou alebo familiárnym výskytom hepatocelulárneho karcinómu

#### *21.3.4.3. Extrahepatálne prejavy*

Vírus hepatitídy B môže navodiť extrahepatálne prejavy. V ich patogenéze sa uplatňujú imunitné mediované mechanizmy. Kľúčová je úloha HBeAg. Medzi najčastejšie patrí poškodenie obličiek v zmysle membránovej nefropatie (glomerulonefritídy), membránoproliferatívnej a mezangioproliferatívnej glomerulonefritídy, ktoré sa klinicky prezentujú ako nefrotický syndróm. Polyarteritis nodosa je život ohrozujúca extrahepatálna manifestácia hepatitídy B. Ide o vaskulitídu

postihujúcu malé a stredne veľké cievy. V úvode sa ochorenie klinicky prezentuje artériovou hypertenziou, eozinofíliou, abdominálnou bolesťou, polyartritídou, polyartralgou a váhovým úbytkom. Do plne rozvinutého klinického obrazu patria kožné príznaky (bolestivé podkožné uzlíky, livedo reticularis, ulcerácie), renálne príznaky (nefrotický syndróm), gastrointestinálne príznaky (hnačka, bolesti brucha) a postihnutie centrálného a periférneho nervového systému. 30 až 50% pacientov zomiera na komplikácie ako je malígna hypertenzia, perforácia a krvácanie do tráviaceho traktu, obličkový infarkt a orchiepididymitída. Ostatné extrahepatálne prejavy ako syndróm podobný sérovej chorobe, reumatická polymyalgia, polymyozitída, HLA B27 – ankylozujúca spondylitída, Guillain-Barreho syndróm a periférna neuropatia sú zriedkavé.

### 21.3.5. Diagnostika

Cieľom diagnostiky je určiť diagnózu a štádium ochorenia. Pri ikterickom priebehu a zvýšených hodnotách ALT je potrebné všetkých pacientov testovať na prítomnosť vírusu hepatitídy B. Ikterický priebeh a klinické prejavy sa objavujú hlavne pri akútnej hepatitíde a reaktivácii chronickej hepatitídy. Chronická infekcia beží spravidla inaparentne a pacientov je potrebné aktívne vyhľadávať. Na prítomnosť infekcie vírusom hepatitídy B je potrebné cielene testovať nasledujúce skupiny pacientov:

- pacientov so zvýšenými hodnotami **ALT**
- pacientov s rizikovým správaním pre prenos infekcie vírusom hepatitídy B
- pacientov s nevysvetliteľným únavovým syndrómom
- rodinných príslušníkov pacientov s hepatitídou B, vrátane detí matiek s chronickou hepatitídou B.

#### 21.3.5.1. Sérologické vyšetrenie

Skríningovým vyšetrením je vyšetrenie **HBsAg**. Pri jeho pozitivite je potrebná kompletná **serologická diagnostika**. V tabuľke č. 21.5 je sumarizovaný význam vyšetrenia antigénov a protilátok v diagnostike hepatitídy B. V tabuľke č. 21.6 sú sumarizované sérologické nálezy pri jednotlivých štádiách vírusovej hepatitídy B.

Tabuľka č. 21.5: význam vyšetrenia antigénov a protilátok v diagnostike hepatitídy B.

Parameter	Klinický význam
HBsAg	Prítomnosť vírusu hepatitídy B v organizme
HBeAg	Infekcia divokým typom vírusu hepatitídy B s replikáciou vírusu
anti HBs	Sérokoverzia po akútnej hepatitíde B Sérokonverzia pri chronickej hepatitíde B Vytvorenie protilátok po očkovaní proti hepatitíde B
anti HBe	Sérokonverzia po akútnej hepatitíde B Sérokonverzia pri chronickej hepatitíde B Infekcia mutovaným typom vírusu
anti HBc celkové alebo v triede IgG	Stav po prekonanej akútnej hepatitíde B Chronická hepatitída B Okultná hepatitída B
anti HBc v triede IgM	Akútna hepatitída B Reaktivácia chronickej hepatitídy B
HBV DNA	Replikácia vírusu hepatitídy B

Tabuľka č.21.6: Sumarizácia sérologických nálezov pri jednotlivých typoch infekcie vírusom hepatitídy B

	HBsAg	Anti HBs	HBeAg	Anti HBe	Anti HBc IgG	Anti HBc IgM	HBV DNA
Akútna hepatitída B	+	-	+	-	+	+	+
HBeAg pozitívna chronická infekcia	+	-	+	-	+	-	+
HBeAg pozitívna chronická hepatitída	+	-	+	-	+	-	+
HBeAg negatívna chronická infekcia	+	-	-	+	+	-	_*
HBeAg negatívna chronická hepatitída	+	-	-	+	+	-	+
Okultná chronická hepatitída	-	+	-	+	+	-	+
Prekonaná infekcia vírusom hepatitídy B	-	+	-	+	+	-	-
Úspešné očkovanie proti hepatitíde B	-	+	-	-	-	-	-

\*alebo minimálne hladiny HBV DNA

#### 21.3.5.2. Určenie stupňa fibrózy pečene 21.3.5.2

Má principiálnu úlohu pri manažovaní pacientov s chronickou hepatitídou B.

##### 21.3.5.2.1. Biopsia pečene

Stupeň fibrózy môžeme zistiť invazívne pomocou biopsie pečene s následným histologickým vyšetrením vzorky parenchýmu pečene. Pri histologickom vyšetrení vzorky pečeneového parenchýmu môžeme zistiť okrem fibrózy (staging) aj nekroinflamačné zmeny (grading). Aktivita (grading) vyjadruje intenzitu zápalovo nekrotických zmien a je meradlom aktuálneho stavu ochorenia. Štádium (staging) hodnotí rozsah fibrózy a prestavby v pečeni a ukazuje dlhodobú progresiu ochorenia. Existujú viaceré skórovacie systémy, najčastejšie používaná je klasifikácia podľa Ishaka alebo METAVIR.

##### 21.3.5.2.2. Neinvazívne vyšetrenie stupňa fibrózy 21.3.5.2.2

V súčasnosti preferovanou alternatívou je neinvazívne určenie stupňa fibrózy. Neinvazívne metódy rozdeľujeme do dvoch skupín: metódy postavené na laboratórnej diagnostike **biomarkerov fibrózy** vyšetrených z krvi pacienta a metódy využívajúce **fyzikálny princíp stanovenia elasticity pečene**.

#### 21.3.5.2.2.1. Meranie elasticity pečene 21.3.5.2.2.1

**Tranzientná elastografia** je neinvazívna metóda postavená na meraní elasticity pečene. Pečeňová elasticita sa meria špeciálnou sondou, ktorá zachytí objem pečene asi 100x väčší ako vzorka pečeňového parenchýmu, získaná pri biopsii pečene. Tuhosť pečene je vyjadrená hodnotami v kilopascaloch (kPa), ktoré zodpovedajú príslušným štádiám fibrózy pečene (Metavir skóre) pre konkrétne diagnózy, vrátane chronických vírusových hepatítid. Tuhosť pečene je stanovená na základe rýchlosti šírenia ultrazvukových vĺn pečňou. Tranzientná elastografia je neinvazívna, nebolestivá, trvá kratšie ako 5 minút a možno ju vykonať ambulantne alebo pri lôžku pacienta. Výsledky sú k dispozícii ihneď. Postupne sa vyvíjajú ďalšie zobrazovacie metódy merania elasticity pečene využívajúce ultrazvuk podobne ako tranzientná elastografia ako je dynamická elastografia (z anglického shear waves - SWE) a elastografia s ultrazvukovým tlakovým impulzom (z anglického acoustic radiation impulse force imaging - ARFI) alebo princípy magnetickej rezonancie ako je MR – elastografia. Dynamická elastografia využíva meranie priečných vĺn ultrazvukovým prístrojom. Elastografia s ultrazvukovým tlakovým impulzom využíva veľký akustický tlak zameraného ultrazvuku ku kompresii tkaniva. MR elastografia je tiež založená na meraní rýchlosti šírenia mechanických vĺn pečňou. Je presnejšia ako tranzientná elastografia, lebo zachytí väčší objem pečene. Umožní vyšetrenie extrémne obéznych pacientov a pacientov s ascitom, kde sú možnosti tranzientnej elastografie limitované. Jej nevýhodou je cenová náročnosť a všeobecné kontraindikácie magnetickej rezonancie.

#### 21.3.5.2.2.2. Laboratórne testy pre určenie fibrózy pečene 21.3.5.2.2.2

Sú zoskupené do skórovacích systémov, pričom pre výpočet sa používajú rôzne jednoduchšie alebo zložitejšie štatistické modely a matematické analýzy. Niektoré skórovacie systémy zahŕňajú iba štandardné laboratórne vyšetrenie, kombinované event. s ultrazvukom sleziny, iné obsahujú špeciálne laboratórne testy. Najviac používaný a validovaný **Fibrotest**, ktorý sa vypočítava z viacerých markerov fibrózy a zohľadňuje aj vek a pohlavie pacienta. Jednoduchší ale tiež prínosný je **APRI** index, vychádza len z AST a počtu trombocytov.

#### 21.3.5.3. Ostatné vyšetrenia

Nevyhnutnou súčasťou diagnostiky je komplexné zhodnotenie stavu pacienta, ktoré mnohokrát rozhoduje aj o výbere liečebnej modality. Cieľom je potvrdiť alebo vylúčiť **komorbiditu** (diabetes mellitus, renálna insuficiencia) a **koinfekcie** (HIV, HCV). Patria sem predovšetkým základné hematologické a biochemické vyšetrenia. U každého pacienta je potrebné vykonať **USG brucha** vstupne a následne v rámci surveillance. U pacientov s cirhózou pečene je potrebné stanoviť prognostické skóre ako sú **Child-Pugh** alebo **MELD** a vykonať **ezofagogastroduodenoskopiu** na prítomnosť pažerákových varixov.

#### 21.3.6. Liečba

Pacientov s **akútnou hepatítidou** nie je potrebné liečiť, u väčšiny z nich dôjde k sérokonverzii na anti HBs spontánne.

Pacienti s **fulminantnou hepatítidou B** sú liečení nukleot/z/idovými analógmi a majú byť hospitalizovaní v centre s možnosťou indikácie urgentnej transplantácie pečene.

### 21.3.7. Liečba chronickej hepatitídy B

#### 21.3.7.1. Cieľ liečby

Cieľom liečby je dosiahnuť biochemickú, virologickú, serologickú a histologickú odpoveď. Biochemická odpoveď je definovaná ako dlhodobá normálna hodnota ALT v priebehu aspoň jedného roka, pričom ALT by malo byť vyšetrované aspoň raz za 3 mesiace. Sérologická odpoveď závisí od toho, či je pacient pred začatím liečby HBeAg pozitívny alebo negatívny. Sérologická odpoveď pre HBeAg: u HBeAg pozitívneho pacienta je žiadanou sérologickou odpoveďou strata HBeAg a sérokonverzia (vytvorenie anti HBe protilátok), čo je spojené s lepším klinickým priebehom a zlepšením prognózy pacienta. Sérologická odpoveď pre HBsAg je strata HBsAg a vytvorenie anti HBs protilátok, ak je sérologická odpoveď pre HBsAg trvalá, ide o optimálnu terapeutickú odpoveď. Dlhotrvalá virologická odpoveď je charakterizovaná opakovaným nezistením HBV DNA polymerázovou reťazovou reakciou. Histologická odpoveď je definovaná poklesom nekroinflamačnej aktivity hodnotenej podľa Histology Activity Index alebo podľa Ishakovej klasifikácie aspoň o 2 body, ak súčasne nenastane zhoršenie stupňa fibrózy v porovnaní s histologickým nálezom pred začatím liečby.

**Dlhodobá supresia replikácie vírusu charakterizovaná nízkymi hodnotami HBV DNA** je hlavným liečebným cieľom pri oboch modalitách, pretože virémia predstavuje najsilnejší prediktor progresie ochorenia. **Strata HBsAg** je optimálny cieľ, dosiahnuteľný len u malej časti pacientov. Súčasné liečebné modalitty nevedú k plnému vyklírovaní vírusu z organizmu, nakoľko aj pri dosiahnutej supresii replikácie vírusu pretrvávajú v genóme hostiteľskej bunky zabudované tzv. konkovalentná DNA vírusu.

#### 21.3.7.2. Indikácie na liečbu

Nie všetkých pacientov s chronickou hepatitídou B liečime. Na liečbu sú indikovaní pacienti v závislosti od virémie, ALT a stupňa fibrózy a je potrebné ich vhodne vytipovať. Podľa odporúčaní európskej asociácie pre štúdium pečene sú na liečbu indikovaní pacienti s HBeAg pozitívnou aj negatívnou hepatitídou s HBV DNA >2000 IU/ml, ALT zvýšeným nad normu a/ alebo aspoň stredným stupňom zápalu alebo fibrózy. Pacienti s cirhózou pečene majú byť liečení bez ohľadu na HBV DNA a ALT. Pacienti s HBV DNA >20.000 IU/ml a aktivitou ALT zvýšenou >2x nad normu by mali byť liečení nezávisle od štádia fibrózy. Pacienti s chronickou HBeAg pozitívnou HBV infekciou, trvale normálnou aktivitou ALT a vysokou virémiou môžu byť liečení ak sú starší ako 30 rokov nezávisle od štádia fibrózy.

#### 21.3.7.3. Liečebné modalitty

K liečbe **chronickej hepatitídy B** sú k dispozícii dve liečebné modalitty: pegylovaný interferon alfa 2a a nukleotidové analogy.

**Pegylovaný interferon alfa 2a** je využívaný v liečbe chronickej hepatitídy B pre svoj imunomodulačný, antivírusový, aniproliferatívny a antifibrotický účinok. Liečba je podávaná subkutánne, je časovo limitovaná na obdobie jedného roka a spojená s veľkým množstvom nežiadúcich účinkov, ktoré limitujú jeho použitie len pre úzku skupinu pacientov bez komorbít, s nízkym stupňom fibrózy, vysokým stupňom zápalu a nízkou virémiou. Pegylovaný interferon alfa 2a sa podáva subkutánne v dávke 180 µg 1x týždenne po dobu jedného roka. Liečba pegylovaným interferonom alfa má veľa nežiaducich účinkov. Po aplikácii prvých dávok lieku sa objavuje chrípke podobný syndróm (flu like syndróm), v priebehu liečby sa môžu vyskytnúť aj iné závažné nežiaduce účinky ako sú bolesti hlavy,

myalgia, nauzea, neutropénia, trombocytopenia, poruchy funkcie štítnej žľazy, alopecia, depresia, bakteriálne infekcie.

Druhú možnosť predstavujú **nukleo/z/tidové analógy**, ktoré majú priamy antivírusový účinok. Medzi nukleozidové analógy patria lamivudín, telbivudín, entekavir a emtricitabín, medzi nukleotidové analógy patria adefovir a tenofovir disoproxil fumarát a tenofovir alafenamid. Ide o perorálnu liečbu, pacientmi dobre tolerovanú, vhodnú aj pre pacientov s cirhózou pečene vrátane cirhózy dekompenzovanej, starších pacientov, pacientov s komorbiditami. Liečba je ale podávaná dlhodobo, u väčšiny pacientov celoživotne, čo prináša riziko vzniku rezistencie na liečbu. Rezistencia na liečbu vzniká v dôsledku prítomnosti mutácií. Najčastejšie sa vyskytujú mutácie pri liečbe lamivudínom. Rezistencia na lamivudín sa vyskytuje po trojročnej liečbe u približne polovice pacientov, po štvorročnej liečbe u dvoch tretín pacientov a po päťročnej liečbe u 70% pacientov. Preto lamivudín označujeme ako nukleotidový analóg s nízkou bariérou rezistencie. V súčasnosti preferovanou alternatívou sú nukleo/z/idové analógy s vysokou bariérou rezistencie ako je tenofovir a entekavir. Rezistencia na entekavir je mimoriadne zriedkavá, rezistencia na tenofovir doteraz popísaná nebola. Výhody a nevýhody liečby nukleo/z/tidovými analógmi v porovnaní s interferonom uvádza tabuľka č.21.7.

Tabuľka č. 21.7: Výhody a nevýhody liečby nukleo(z)idovými analógmi v porovnaní s interferonom alfa/pegylovaným interferonom alfa 2a.

Výhody liečby nukleo(z)idovými analógmi v porovnaní s interferonom alfa/pegylovaným interferonom alfa 2a	Nevýhody liečby nukleo(z)idovými analógmi v porovnaní s interferonom alfa/pegylovaným interferonom alfa 2a
tabletová forma menej nežiaducich účinkov možnosť použitia v klinických situáciách, kde je interferon kontraindikovaný lepšia efektivita u starších pacientov	dlhodobá liečba možnosť vzniku mutácií so vznikom reaktívácie hepatitídy, hlavne u starších druhov nukleo(z)idových analógov celková cena liečby môže byť vyššia

Ukončenie liečby nukleotidovými a nukleozidovými analógmi je možné v jednom z nasledovných prípadov:

- pri vymiznutí HBsAg s alebo bez následnej sérokonverzie na anti-HBs
- u pacientov s HBeAg pozitívnou CHB bez cirhózy, u ktorých nastane trvalá HBeAg sérokonverzia a pokles HBV DNA na nedetekovateľné hodnoty po následnej minimálne 12 mesačnej liečbe
- u pacientov s HBeAg negatívnou CHB bez cirhózy, u ktorých nastane dlhodobá supresia HBV DNA s nedetekovateľnými hodnotami pretrvávajúcimi viac ako 3 roky

#### 21.3.7.4. Liečba špeciálnych skupín pacientov

Pacientov s **kompenzovanou cirhózou** môžeme liečiť pegylovaným interferonom, preferované sú ale nukleo/z/idové analógy. Pacienti s **dekompenzovanou cirhózou** sú indikovaní na urgentnú liečbu nukleo/z/tidovými analógmi. U **gravidných žien** je interferon kontraindikovaný, pacientky môžu byť liečené nukleo/z/idovými analógmi. Preferujeme tenofovir, ktorý je zaradený do B kategórie podľa FDA, má dobrý bezpečnostný profil, je efektívny a má vysokú bariéru rezistencie. **Hemodialyzovaní pacienti** a **pacienti po transplantácii solídnych orgánov** sú liečení výlučne nukleo/z/idovými

analógmi. Optimálnou voľbou pre **pacientov s renálnou insuficienciou** je entecavir alebo tenofovir alafenamid. U pacientov na čakacej listine **pre transplantáciu pečene** je potrebné podávať nukleot(z)idové analógy s cieľom dosiahnuť čo najnižšie hodnoty HBV DNA a v liečbe je potrebné pokračovať aj po transplantácii. U **imunosuprimovaných** pacientov môže dôjsť k reaktivácii infekcie vírusu hepatitídy B. Imunosupresia vedie k úniku vírusu hepatitídy B spod imunologickej kontroly, k zvýšeniu replikácie HBV DNA a k zvýšenej expresii antigénov hepatitídy B vo vnútri hepatocytov. Reaktivácia hepatitídy sa vyskytuje hlavne pri redukcii liečby alebo jej prerušení v dôsledku reštaurácie imunitnej odpovede, ktorá je nasledovaná vlnou imunitným systémom mediovanej odpovede, vedúcej k deštrukcii buniek exprimujúcich vírus hepatitídy B. Klinicky sa táto situácia môže prejavovať asymptomatickým zvýšením hodnoty aminotransferáz, veľmi zriedkavo sa vyskytuje fulminantné zlyhanie pečene, ktoré je častejšie prítomné pri výraznej imunosupresii, vyššej hladine replikácie vírusu hepatitídy B a náhlom vysadení imunosupresie. Reaktivácia sa vyskytuje hlavne u HBsAg pozitívnych pacientov, môže sa však vyskytnúť u pacientov s pozitivitou celkových anti HBe protilátok aj pri negativite HBsAg, pretože aj pri sérokonverzii sa v genóme hepatocytu môžu vyskytovať komponenty HBV schopné replikácie. Klasickým príkladom vplyvu imunosupresie na správanie vírusu hepatitídy B je reaktivácia infekcie po chemoterapii pre lymfóm alebo pri imunosupresii po transplantácii kmeňových hematopoetických buniek. Preto pacienti, u ktorých je plánovaná imunosupresívna liečba majú mať vyšetrené serologické markery HBV infekcie a pacienti s potvrdenou replikáciou vírusu sú indikovaní na profylaktickú liečbu nukleot(z)idovými analógmi, v ktorej je nutné pokračovať ešte rok po ukončení imunosupresie. Všetci pacienti **s hepatocelulárnym karcinómom** majú byť liečení nukleot(z)idovými analógmi. Liečba nukleotidovými analógmi redukuje riziko rekurencie a zlepšuje prognózu pacientov s hepatocelulárnym karcinómom v teréne chronickej hepatitídy B po kuratívnej liečbe. Pacienti s koinfekciou HBV/HCV majú pri liečbe priamymi antivirotikami druhej generácie riziko reaktivácie hepatitídy B. Preto u HBsAg – pozitívnych pacientov s koinfekciou HCV má byť liečba nukleot(z)idovými analógmi podaná skôr ako bude započaté podanie priamych antiviroťík druhej generácie určených na liečbu chronickej hepatitídy C.

#### 21.3.8.Prevenencia

**Očkovanie** proti hepatitíde B zabezpečuje dlhodobú, pravdepodobne celoživotnú ochranu pred infikovaním vírusom hepatitídy B. Cieľom očkovania proti hepatitíde B je vytvorenie protektívneho titra anti HBs protilátok. Na Slovensku bolo zavedené povinné očkovanie novorodencov do očkovacieho plánu v roku 1998. V súčasnosti sa okrem vakcín proti hepatitíde B komerčne vyrábajú aj kombinované vakcíny, napríklad proti hepatitíde A a hepatitíde B. V postexpozícnej profylaxii je okrem vakcíny požívaný aj **špecifický globulín HBIG**.

#### 21.4. Hepatitída D

Vírus hepatitídy D nie je schopný samostatnej existencie. Ide o virión, ktorý parazituje na víruse hepatitídy B. Poznáme 2 klinické situácie: pri koinfekcii je pacient infikovaný obidvoma vírusmi súčasne, pri superinfekcii nasadá hepatitída D na už prítomnú hepatitídu B. Superinfekcia vírusom hepatitídy D má horší klinický priebeh ako koinfekcia. Serologicky je infekcia vírusom hepatitídy D charakterizovaná pozitivitou anti HDV protilátok v triede IgM a celkových protilátok.

Cieľom liečby u pacientov s HDV je potlačenie replikácie HDV. Replikácia samotného vírusu HBV je obvykle v dôsledku supresívneho vplyvu HDV na minimálnej úrovni. V liečbe pacientov s HDV sa skúšal pegylovaný interferon alfa 2a, výsledky ale boli horšie ako pri monoinfekcii HBV. Nukleozidové

analogy majú význam iba pri vysokej replikácii vírusu hepatitídy B, replikáciu vírusu hepatitídy D neovplyvňujú.

Vírus hepatitídy D nie je schopný samostatnej existencie. Ide o virión, ktorý parazituje na víruse hepatitídy B. Poznáme 2 klinické situácie: pri koinfekcii je pacient infikovaný obidvoma vírusmi súčasne, pri superinfekcii nasadá hepatitída D na už prítomnú hepatitídu B. Superinfekcia vírusom hepatitídy D má horší klinický priebeh ako koinfekcia. Serologicky je infekcia vírusom hepatitídy D charakterizovaná pozitivitou anti HDV protilátok v triede IgM a celkových protilátok.

Cieľom liečby u pacientov s HDV je potlačenie replikácie HDV. Replikácia samotného vírusu HBV je obvykle v dôsledku supresívneho vplyvu HDV na minimálnej úrovni. V liečbe pacientov s HDV sa skúšal pegylovaný interferon alfa 2a, výsledky ale boli horšie ako pri monoinfekcii HBV. Nukleozidové analogy majú význam iba pri vysokej replikácii vírusu hepatitídy B, replikáciu vírusu hepatitídy D neovplyvňujú.

## 21.5. Hepatitída C

### 21.5.1. Epidemiológia

Na svete má anti HCV protilátky asi 185 miliónov ľudí, čo predstavuje približne 2,8% svetovej populácie, z nich asi 350 000 až 500 000 ročne zomiera. Najvyšší výskyt je v rozvojových krajinách Afriky a Ázie. Ide o krajiny s vysokou prevalenciou – viac ako 3,5%. Asi 4 milióny infikovaných ľudí žije v USA. Odhaduje sa, že v Európe je vírusom hepatitídy C infikovaných asi 15 miliónov ľudí, čo predstavuje 2%. V Európe je najväčší výskyt v Stredozemí. Odhadovaná anti-HCV prevalencia na Slovensku v bežnej populácii je podľa epidemiologických prieskumov 1,4%, HCV RNA pozitivita sa potvrdila asi v polovici prípadov, t.j. 0,7%. Z toho vyplýva aj predpokladaný vysoký počet viac ako 30 000 osôb s chronickou hepatitídou C v Slovenskej republike.

Podľa genotypov vírusu HCV je u nás najčastejší genotyp 1b, ktorý má 80-90% pacientov. Genotyp 3a je častejší u nakazených intravenózných narkomanov.

Hepatitída C je **parenterálne prenosná infekcia**. Na rozdiel od hepatitídy B sa vírus hepatitídy C prenáša pohlavným stykom len zriedka, vyššie je riziko u homosexuálov. Ostatné spôsoby prenosu sú totožné ako pri hepatitíde B (pozri Hepatitída B). Zvýšené riziko nakazenia je u intravenózných narkomanov. Celosvetovo v 25 krajinách bola dokázaná pozitivita anti HCV protilátok u 60-80% intravenózných narkomanov, v 12 krajinách u viac ako 80% narkomanov. Riziko prenosu infekcie je aj pri intranazálnej aplikácii kokaínu. Rizikovým je tetovanie a pírsing a poranenie ostrými predmetmi, ak dôjde k súčasnému prenosu kontaminovanej krvi. Do roku 1990 sa nakazilo veľa hemofilikov. HCV infekcia je častejšia u dialyzovaných pacientov ako vo všeobecnej populácii. Incidencia HCV ale na dialyzačných centrách klesá. Rizikovými faktormi sú: množstvo podaných krvných konzerv, trvanie koncovej fázy obličkového ochorenia, typ dialýzy (riziko je vyššie pri hemodialýze ako pri peritoneálnej dialýze) a prevalencia HCV na dialyzačnom centre. Riziko prenosu infekcie na dieťa je počas fyziologického pôrodu asi 5%. Je asi dvojnásobne vyššie u novorodencov matiek s koinfekciou HCV/HIV. Vo vysokom riziku akvirovania infekcie sú aj pacienti, ktorí podstupujú transplantáciu solídnych orgánov od HCV – pozitívnych darcov. Príchod efektívnych liečebných režimov na liečbu chronickej hepatitídy C a potenciálne úspešná liečba prijímateľa HCV – pozitívneho orgánu ale zmenili pohľad na využitie orgánov HCV pozitívnych darcov. Prekvapivo vyššie riziko HCV mali abúzeri alkoholu, aj keď nemali iné rizikové faktory prenosu.

Asi u 30% pacientov nie je možné zistiť ako ku prenosu infekcie došlo. V USA a Európe sa najviac pacientov infikovalo pri aplikácii drog alebo krvnou konzervou podanou pred rokom 1990. Od roku 1990 sú všetky krvné preparáty na hepatitídu C testované.

### 21.5.2. Etiopatogenéza

HCV vírus patrí medzi Flavivírusy. Vírus bol identifikovaný v roku 1989, dovtedy sa ochorenie označovalo ako non A, non B hepatitída. Do roku 1992 neexistovali testy na jeho detekciu. V roku 1995 sa podarilo vírus zobraziť pomocou elektrónového mikroskopu. Vírus je 45nm veľký, má bielkovinový obal. Človek je jeho jediným hostiteľom. Prirodzeným cieľom vírusu hepatitídy C sú hepatocyty a pravdepodobne aj B lymfocyty, vírus ale nie je priamo cytopatický. Na poškodení hepatocytov sa podieľa predovšetkým imunitná odpoveď pacienta. Vírus sa vyznačuje značnou heterogenitou a na základe rozdielnej štruktúry genómu sa delí na 6 základných genotypov a 50 subtypov. Genóm vírusu je tvorený jednovláknovou RNA, ktorá kóduje deväť proteínov – dva štrukturálne (E1, E2) a sedem neštrukturálnych (P2, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) (8). Tieto proteíny – esenciálne v replikačnom cykle vírusu – predstavujú ciele pre priamo pôsobiace antivirotiká. Imunogénna hypervariabilná zóna v genome vírusu podlieha množstvu mutácií, ktoré vedú k diverzite vírusu a následnému úniku spod kontroly imunitného systému, čo podporuje perzistenciu vírusu v organizme a vysvetľuje skutočnosť, že až u 80% pacientov ochorenie prechádza do chronického štádia.

### 21.5.3. Klinický obraz

**Akútna hepatitída C** má zväčša asymptomatický priebeh. U časti pacientov vzniknú príznaky podobné chrípke. Akútna hepatitída C má spravidla anikterický priebeh. V 80% prípadov prechádza ochorenie do chronického štádia. Prejavy **chronickej infekcie** sú podobne ako pri hepatitíde B nevýrazné. Pacienti sa sťažujú na únavu, bolesti svalov a kĺbov, nespavosť. Udávajú tlak pod pravým rebrovým oblúkom a nechutenstvo. Napriek tomu, že ide o zdanlivo nevýznamné ťažkosti, môžu značne znižovať kvalitu života pacientov. U časti pacientov ochorenie progreduje do **cirhózy pečene**. Aj vo fáze cirhózy pečene sú príznaky často nevýrazné a nešpecifické.

Riziko prechodu infekcie do chronického štádia ovplyvňujú faktory zo strany vírusu a faktory zo strany hostiteľa. Zo strany vírusu ide o už spomínanú tendenciu k mutáciám v jeho genóme a tvorbe stále nových variantov vírusu označovaných ako „quasi-species“, ktoré unikajú spod imunologickej kontroly. Schopnosť spontánne vyklírovať vírus ovplyvňujú aj faktory zo strany hostiteľa – infikovaného pacienta. Ide predovšetkým o polymorfizmus chromozómového lokusu génu pre interleukín - 28B (IL28B). Na tomto lokuse sa môžu vyskytovať tri alely: priaznivá alela C/C alebo nepriaznivé alely C/T a T/T. Prítomnosť priaznivej alely C/C je asociovaná so spontánnym klírensom vírusu u 55% pacientov na rozdiel od alely T/T, kde spontánne vyklíruje vírus len 16% pacientov. Polymorfizmus génu pre IL28B určuje aj schopnosť pacienta odpovedať na interferónovú liečbu. Vyššia pravdepodobnosť spontánneho vyklírovania vírusu je u žien, u detí a pri symptomatickom priebehu akútnej hepatitídy C.

### 21.5.4. Komplikácie

#### 21.5.4.1. Cirhóza pečene

Vzniká asi u 5 až 30% pacientov s chronickou hepatitídou C v priebehu 20 – 30 rokov. **Progresiu fibrózy ovplyvňujú viaceré faktory:**

**stupeň fibrózy:** Pacienti s F0 majú 1,2% - ročné riziko progresie do cirhózy. Pacienti s F2 majú 4,6% - ročné riziko progresie do cirhózy a cirhóza sa u 90% z nich vyvinie v priebehu 20 rokov. U všetkých pacientov s F3 vznikne cirhóza do 10 rokov.

**akumulácia tuku v pečeni:** Steatóza akceleruje fibrogenézu u pacientov s chronickou hepatitídou C

**pohlavie:** Fibróza progreduje rýchlejšie u mužov ako u žien, u žien progreduje rýchlejšie v postmenopauzálnom veku ako pred menopauzou.

**vek:** vyšší vek v čase získania infekcie (nad 50 rokov) je spojený s rýchlejšou progresiou fibrózy. Infikované deti majú nízke riziko progresie ochorenia.

**prenos infekcie:** Fibróza progreduje rýchlejšie u pacientov, ktorí sa infikovali podaním krvnej transfúzie ako inými cestami.

komorbidity

**HIV a HBV koinfekcia:** Ochorenie progreduje rýchlejšie u koinfikovaných pacientov.

**diabetes mellitus, inzulínová rezistencia, obezita:** Viaceré štúdie ukázali, že diabetes mellitus, inzulínová rezistencia a obezita akcelerujú fibrogenézu u pacientov s chronickou hepatitídou C. Jedným z faktorov, ktorým túto skutočnosť možno vysvetliť, je prítomná steatóza. Diabetes mellitus u pacientov s hepatitídou C v štádiu cirhózy pečene zvyšuje riziko vzniku hepatocelulárneho karcinómu a riziko dekompenzácie cirhózy.

**alkohol, marihuana, káva:** Kým alkohol a marihuana akcelerujú fibrogenézu, káva naopak spomaľuje proces fibrogenézy a pôsobí protektívne.

**cholesterol v sére:** Zvýšené hladiny cholesterolu sú asociované s histologickou progresiou, naopak užívanie statínov fibrogenézu spomaľuje, znižuje riziko progresie do cirhózy a riziko vzniku hepatocelulárneho karcinómu.

#### *21.5.4.2. Dekompenzácia cirhózy pečene*

Pacienti s cirhózou pečene sú ohrození ďalšími udalosťami ako je krvácanie z pažerákových varixov, ascites a hepatálna encefalopatia. Porucha syntetických funkcií sa prejaví okrem zníženej syntézy koagulačných faktorov aj malnutríciou. Cirhózu sprevádza narastajúca inzulínová rezistencia, porucha tolerancie glycidov až diabetes mellitus. Ikterus je u pacientov s cirhózou pečene v teréne chronickej hepatitídy C zriedkavý a je spravidla známkom pokročilého ochorenia.

#### *21.5.4.3. Hepatocelulárny karcinóm*

Na rozdiel od chronickej hepatitídy B vzniká u pacientov s chronickou hepatitídou C prakticky výlučne v štádiu cirhózy pečene. Avšak boli publikované aj údaje, ktoré hovoria, že vírus hepatitídy C môže priamo navodiť karcinogézu v pečeni. Odporúčané je preto vykonávať surveillance nielen u pacientov s cirhózou pečene, ale aj u pacientov s pokročilou fibrózou F3. Riziko vzniku hepatocelulárneho karcinómu u pacientov s chronickou hepatitídou C zvyšuje obezita a infekcia genotypom 1b. V USA má jedna tretina všetkých pacientov s hepatocelulárnym karcinómom hepatitídu C.

#### 21.5.4.4. *Extrahepatálne prejavy*

Extrahepatálne prejavy majú dve tretiny pacientov s chronickou hepatítidou C. Chronická hepatída C je spojená s vyššou mortalitou na extrahepatálne komplikácie, na druhej strane eradikácia vírusu znižuje riziko úmrtia na extrahepatálnu komplikáciu. Extrahepatálne prejavy znižujú kvalitu života pacientov a zvyšujú náklady na zdravotnú starostlivosť. V patogenéze extrahepatálnych prejavov sa uplatňuje ovplyvnenie funkcie B-lymfocytov vírusom, systémová zápalová odpoveď a priame pôsobenie vírusu. Asociácia medzi vírusom hepatitídy C a jednotlivými extrahepatálnymi prejavmi má rôznu silu.

Typické extrahepatálne prejavy chronickej hepatitídy C sú:

**Esenciálna zmiešaná kryoglobulinémia:** Ide o lymfoproliferatívne ochorenie charakterizované ukladaním depozitov imunoglobulínov do malých a stredne veľkých ciev. Prítomná je triáda príznakov: purpura – artralgie – únava. Postihnutie obličiek sa prejavuje ako membranoproliferatívna glomerulonefritída. Časté je postihnutie nervového systému.

B bunkový non- Hodgkinský lymfóm

**Porfyrria cutanea tarda:** Asi polovica pacientov so sporadickou formou porfyrria cutanea tarda má dokázanú HCV infekciu. Prejavuje sa fotosenzitivitou a fragilitou kože. Na rozdiel od predchádzajúcich extrahepatálnych prejavov, antivírusová liečba pri porfyrria cutanea tarda nemusí viesť ku zmierneniu kožných prejavov.

**Iné kožné manifestácie:** silnú asociáciu s HCV má lichen planus.

**Autoimunitné ochorenia:** Sjogrenov syndróm, tvorba autoprotilátok, trombocytopenická purpura sú tiež asociované s HCV.

**Obličkové ochorenie:** Vírus hepatitídy C môže navodiť akékoľvek obličkové postihnutie. Typická je membranoproliferatívna glomerulonefritída, ktorá sa manifestuje ako nefrotický syndróm. Hepatída C zvyšuje riziko vzniku terminálnej obličkovej insuficiencie, znižuje prežívanie štepu a pacienta po transplantácii obličky.

**Diabetes mellitus:** Hepatída C zvyšuje inzulínovú rezistenciu. Zvýšená inzulínová rezistencia hrá kľúčovú úlohu vo vývoji diabetes mellitus u pacientov s chronickou hepatítidou C. Inzulínová rezistencia je prítomná u pacientov s chronickou hepatítidou C už pri nízkom stupni fibrózy a jej prevalencia je vyššia u pacientov s chronickou hepatítidou C v porovnaní so zdravými kontrolami.

**Kardiovaskulárne príhody:** Metaanalýza 27 klinických štúdií ukázala štatisticky významne vyšší výskyt kardiocerebrovaskulárnych príhod u anti HCV – pozitívnych pacientov v porovnaní s negatívnymi kontrolami. Zvýšené kardiovaskulárne riziko u pacientov s HCV má multifaktoriálnu patogenézu. Pacienti s chronickou hepatítidou C majú vyššie riziko diabetes mellitus, ktorý akcelaruje aterosklerózu. Vírus hepatitídy C akcelaruje aterosklerózu aj priamo: infekciou cievnej stený, endoteliálnym postihnutím a systémovým zápalom.

#### 21.5.5. Diagnostika

Pacienti s chronickou hepatítidou C majú iba nepatrne navýšené hodnoty alanínaminotransferázy. Až jedna tretina pacientov má ALT v norme. Asi 25% pacientov má ALT nad dvojnásobok hornej hranice

normy, zvýšenie nad 10 – násobok je raritné. Korelácia medzi ALT a závažnosťou histologického nálezu je chabá.

Diagnostika vírusovej hepatitídy C sa opiera o sérologické testy detegujúce **anti-HCV protilátky**. Prítomnosť anti-HCV protilátok môže znamenať akútnu, chronickú alebo prekonanú hepatitídu typu C. U hemodialyzovaných a imunodeficientných pacientov je vyšetrenie anti-HCV protilátok menej spoľahlivé, pacienti môžu mať falošne negatívny výsledok. Protilátky anti-HCV nie sú vírus-neutralizačné a neznameniajú imunitu voči hepatitíde C. U pacientov, ktorí majú prítomné anti HCV protilátky, je potrebné stanoviť prítomnosť **HCV RNA** v krvi pacienta metódou real-time **PCR**. Táto metóda umožňuje **kvalitatívny** dôkaz prítomnosti vírusu ako aj **kvantitatívne** stanovenie virémie. Dnešné testy dosahujú detekčný limit na úrovni 15 IU/ml. Dôležitou súčasťou diagnostiky je stanovenie **genotypu** vírusu HCV. Rozlíšenie genotypov až subtypov vírusu je nevyhnutné pre správnu indikáciu antivírusovej liečby. Vírus hepatitídy C má 6 genotypov: 1, 2, 3, 4, 5 a 6. Každý z nich má viacero subtypov. Používané testy umožňujú stanoviť tieto genotypy a subtypy: 1, 1a, 1b, 1a/b, 2, 2a/c, 2b, 3a, 4, 4c/d, 4e, 4f, 4h, 5a, 6a, pričom v našich podmienkach dominujú subtypy **1b** a **3a**. Genetické vyšetrenie infikovaného pacienta na polymorfizmus génu **IL28B** hovorí o schopnosti pacienta odpovedať na liečbu interferonom, jeho prínos s ústupom interferónovej liečby a príchodom bezinterferónových režimov postupne klesá. V niektorých klinických situáciách, predovšetkým pri zlyhaní liečby priamymi antivirotikami druhej generácie má význam aj stanovenie **rezistencie** na antivirotiká (RASs – resistance associated substitutions).

**Určenie stupňa fibrózy:** pozri kapitolu o hepatitíde B

**Ostatné vyšetrenia:** pozri kapitolu o hepatitíde B

#### 21.5.6. Liečba

Kým pri hepatitíde B vieme liečbou dosiahnuť iba supresiu replikácie vírusu, pri hepatitíde C je liečbou možné dosiahnuť úplné odstránenie vírusu z organizmu. Úplné vyliečenie pacienta definujeme z laboratórneho hľadiska **ako trvalú virologickú odpoveď** (SVR, z anglického sustained viral response), o ktorej hovoríme, ak antivírusovou liečbou dosiahneme vymiznutie HCV RNA potvrdené testom s nízkym detekčným limitom ( $\leq 15$  IU/ml), ktoré pretrváva 12 až 24 týždňov po ukončení liečby.

##### 21.5.6.1. Indikácie na liečbu

Podľa Európskej asociácie pre štúdium pečene je liečbu potrebné zvážiť **u všetkých pacientov** s potvrdenou chronickou hepatitídou C (doteraz neliečených aj liečených, s kompenzovaným aj dekompenzovaným ochorením).

Liečba má byť indikovaná **bezodkladne**:

- u pacientov so signifikantnou fibrózou alebo cirhózou (METAVIR skóre F2, F3 a F4), vrátane dekompenzovanej cirhózy (Child-Pugh B alebo C)
- u pacientov s klinicky významnými extra-hepatálnymi manifestáciami
- u pacientov s rekurentnou HCV infekciou po transplantácii pečene
- u osôb s vysokým rizikom prenosu HCV infekcie na iné neinfikované osoby

### 21.5.6.2. Liečebné modality

#### 21.5.6.2.1. Interferónový režim

- **dvojkombinačná liečba:** Do roku 2011 bola zlatým štandardom v liečbe chronickej hepatitídy C kombinácia pegylovaného interferonu alfa 2a alebo 2b v kombinácii s ribavirinom. Úspešnosť liečby sa pri genotype 1, ktorý je najčastejší na Slovensku, pohybovala okolo 50%, vyššia bola úspešnosť pri genotype 3. Liečba v závislosti od genotypu trvala 24 až 48 týždňov. Bola spojená s celou radou nežiadúcich účinkov. Nežiaduce účinky pegylovaného interferonu alfa sú uvedené v kapitole o hepatitíde B. Najčastejším nežiadúcim účinkom liečby ribavirinom bola hemolytická anémia. Dvojkombinačnú liečbu dnes používame veľmi zriedka.
- **trojkombinačná liečba:** V roku 2011 boli zaregistrované prvé priamo pôsobiace antivirotiká boceprevir a telaprevir. Tieto nové molekuly sa používali v kombinácii s pegylovaným interferonom a ribavirinom. Pridanie bocepreviru a telapreviru zvýšilo efektivitu na 67-75%. S pridaním novej molekuly ale stúpili nežiaduce účinky. Dávkovacie režimy boli komplikované. Počas liečby bolo potrebné monitorovať odpoveď na liečbu. Nárast nežiadúcich účinkov mal za následok, že liečbu nebolo možné použiť pre najťažších pacientov. Trojkombinačná liečba sa v súčasnosti nepoužíva.

#### 21.5.6.2.2. Bezinterferónový režim

Predstavuje kombináciu priamo pôsobiacich antivirotik bez interferonu. Je zlatým štandardom liečby chronickej hepatitídy C od roku 2015.

**Priamo pôsobiace antivirotiká** (z anglického direct antiviral drugs - DAAs) predstavujú prelom v liečbe chronickej hepatitídy C. Priamo pôsobiace antivirotiká pôsobia ako inhibítory tzv. neštruktúrnych proteínov, kódovaných RNA vírusu. Podľa mechanizmu účinku ich rozdeľujeme do troch skupín: na inhibítory NS3/4A proteázy, inhibítory NS5B polymerázy a inhibítory NS5A proteínu.

Prvým cieľom DAAs je inhibícia NS3/4A - proteázového komplexu. NS3 má proteolytickú aktivitu a NS4 je membránový proteín, ktorý pôsobí ako kofaktor. Prvá generácia proteázových inhibítorov – boceprevir a telaprevir – bola nahradená paritaprevirom, simeprevirom, grazoprevirom, voxilaprevirom a glecaprevirom.

NS5B je RNA- dependentná polymeráza, ktorá je rozhodujúca pre replikáciu vírusu. Jej aktívne miesto je konzervatívne v porovnaní s ostatnými časťami genómu. Sofosbuvir je nukleotidovým inhibítorom NS5B - polymerázy s pangenotypovou antivírusovou aktivitou. Dasabuvir je nonnukleotidový inhibítor NS5B – polymerázy.

Tretím cieľom DAAs je NS5A proteín. NS5A má význam v organizovaní komplexu replikácie a tiež sa podieľa na zostavení vírusovej častice, ktorá sa následne uvoľní z hostiteľskej bunky. V súčasnosti sú k dispozícii tieto inhibítory NS5A: elbasvir, ombitasvir, ledipasvir, velpatasvir, pibrentasvir.

Kombináciou DAAs s rôznym mechanizmom účinku (tzy.bezinterferónovým režimom) sa dosiahne inhibícia replikácie vírusu vo viacerých fázach životného cyklu, čo zvyšuje šancu na eradikáciu vírusu, ktorý na rozdiel od HBV a HIV nie je schopný integrácie do genómu hostiteľskej bunky, ale prežíva vďaka kontinuálnej replikácii.

Výhodou bezinterferónového režimu je:

- **nárast účinnosti:** Trvalý vyliečenie dosiahne 90-100% pacientov.

- **pokles nežiadúcich účinkov:** Zvýšenie bezpečnosti liečby umožňuje liečiť aj problémových pacientov, ako sú pacienti s dekompenzovanou cirhózou pečene a pacienti s komorbiditami
- **skrátene liečby:** Väčšinu pacientov liečime 12-týždňovou liečbou, u niektorých pacientov je možné liečbu skrátiť na 8 týždňov, pacienti s nepriaznivými prognostickými faktormi sú liečení 24 týždňov.
- zjednodušené dávkovanie: Pozri tabuľka 21.9 a 21.10.
- **zjednodušené monitorovanie:** Pozri monitorovanie liečby.

Nevýhodou bezinterferónového režimu je vysoká cena liečby.

Prehľad DAAs registrovaných v Európe uvádza tabuľka číslo 21.8. Ich kombinácie, označované ako bezinterferónové režimy uvádzajú tabuľky Podľa toho, či sú efektívne len na niektoré genotypy, alebo na všetky genotypy vírusu ich rozdeľujeme na genotypovo špecifické alebo pangenotypové režimy.

**Tabuľka č.21.8. Prehľad priamo pôsobiach antivirov registrovaných v Európe**

NS3/4A inhibítor „...previr“	NS5B inhibítor „...buvir“	NS5B inhibítor „...asvir“
telaprevir	sofosbuvir	ombitasvir
boceprevir	dasabuvir	ledipasvir
simeprevir		elbasvir
paritaprevir		velpatasvir
grazoprevir		pibrentasvir
voxilaprevir		
glecaprevir		

**Tabuľka č.21.9: Prehľad genotypovo špecifických režimov registrovaných v Európe.**

molekula	mechanizmus účinku	gramáž	dávkovanie
<b>paritaprevir/ ombitasvir/ ritonavir</b>	NS3/4A inhibítor / NS5A inhibítor/ potencuje účinok paritapreviru	75mg/12,5mg/50mg	2 tablety ráno
<b>dasabuvir</b>	NS5B inhibítor	250mg	1 tableta ráno a večer
<b>simeprevir</b>	NS3/4A inhibítor	150mg	1 kapsula ráno
<b>grazoprevir/elbasvir</b>	NS3/4A inhibítor /NS5A inhibítor	100mg/ 50mg	1 tableta ráno
<b>sofosbuvir/ledipasvir</b>	NS5B inhibítor /NS5A inhibítor	400mg/90mg	1 tableta ráno

**Tabuľka č. 21.10: Prehľad pangenotypových režimov registrovaných v Európe**

molekula	mechanizmus účinku	gramáž	dávkovanie
sofosbuvir	NS5B inhibítor	400mg	1 tableta ráno
sofosbuvir/ velpatasvir	NS5B inhibítor /NS5A inhibítor	400mg/100mg	1 tableta ráno
sofosbuvir/velpatasvir /voxilaprevir	NS5B inhibítor /NS5A inhibítor /NS3/4A inhibítor	400mg/100mg/100mg	1 tableta ráno
glecaprevir/ pibrentasvir	NS3/4A inhibítor /NS5A inhibítor	100mg/40mg	3 tablety ráno

Výber konkrétnej kombinácie z viacerých odporúčaných režimov zohľadňuje genotyp vírusu, prítomnosť iných súčasných ochorení (hlavne renálnu insuficienciu) a inú súčasnú liečbu pacienta (potenciálne liekové interakcie). Podobne celková dĺžka liečby ako aj potreba pridania ribavirínu do kombinácie závisia od viacerých faktorov, predovšetkým od genotypu a subtypu vírusu, od prítomnosti cirhózy pečene (resp. fibrózy štádia F4 Metavir) a od predchádzajúcej antivírusovej liečby.

#### 21.5.6.2.2.1. Monitorovanie bezinterferonovej liečby

**Hodnotenie efektu liečby.** U pacientov s chronickou hepatítidou C liečených IF-free režimom sa odporúča monitorovanie virémie v 4. a 12. týždni liečby a 12 týždňov po ukončení liečby.

**Hodnotenie nežiadúcich účinkov.** Okrem vysokej účinnosti je nespornou výhodou DAAs výborná tolerabilita. U pacientov užívajúcich simeprevir sa môže vyskytnúť raš a fotosenzitivita. Nepriama hyperbilirubinémia vzniká predovšetkým u pacientov, ktorí užívajú ribavirin. U pacientov liečených sofosbuvírom/ ledipasvirom bola v klinických štúdiách popisovaná únava a bolesti hlavy, pri sofosbuvire je nutné monitorovanie obličkových funkcií. Podobne pri daclatasvire sa pacienti sporadicky sťažujú na bolesti hlavy a nauzeu. Aj liečba paritaprevirom potencionálnym ritonavírom/ ombitasvirom/ dasabuvirom má minimum nežiadúcich účinkov, zriedkavá je únava, nauzea, pruritus, nespavosť. U časti pacientov môže dôjsť v priebehu prvých štyroch týždňov liečby k asymptomatickému prechodnému zvýšeniu ALT, ktoré spravidla nebýva spojené s hyperbilirubinémiou, nevyžaduje prerušenie liečby a zväčša do dvoch týždňov odoznie. V klinických štúdiách bolo navýšenie ALT významne častejšie u žien, ktoré užívali perorálne kombinované kontraceptíva a vaginálne prúžky s obsahom etinylestradiolu, preto sú tieto formy antikoncepcie počas antivírusovej liečby kontraindikované. Hyperbilirubinémia vzniká predovšetkým u pacientov užívajúcich ribavirin v dôsledku inhibície transportérov bilirubínu OATP1B1 a OATP1B3 paritaprevirom a pridruženou hemolýzou. Vyskytuje sa po začatí liečby, vrcholí v prvom týždni a počas liečby odoznieva. Nie je spojená so zvýšením ALT.

**Liekové interakcie.** Pomerne zložitá farmakokinetika DAAs má za následok liekové interakcie, nakoľko DAAs sú substráty a inhibítory mnohých metabolických enzýmov a transportérov. DAAs majú teda potenciál ovplyvniť farmakokinetiku iných liekov primárne metabolizovaných a transportovaných uvedenými cestami, no na druhej strane aj iné lieky majú potenciál ovplyvniť farmakokinetiku. Paritaprevir, ritonavir, ombitasvir a dasabuvir sú substráty a inhibítory CYP3A4, CYP2C8, OATP1B1/B3, BCRP, Pg-P. Z bežne používaných liekov je pri tejto modalite kontraindikovaný napríklad amiodaron, simvastatín, atorvastatín a klaritromycín. Simeprevir je metabolizovaný CYP3A4, preto ako induktory tak inhibítory CYP3A4 ovplyvňujú jeho hladiny. Sofosbuvir a ledipasvir nesmú byť použité s Pg-P induktormi, ktoré znižujú ich hladiny. Sofosbuvir/ledipasvir je kontraindikovaný pri liečbe amiodaronom pre riziko závažných bradykardií, rovnako nie je odporúčaná liečba rosuvastatínom. Hladinu ledipasviru znižujú aj lieky zvyšujúce pH v žalúdku (H2-blokátory, inhibítory protónovej pumpy). Daclatasvir je substrát CYP3A4, substrát a inhibítor Pg-P a inhibítor OATP1B1 a BCRP. Preto súčasťou úvahy o liečbe DAAs u každého pacienta musí byť aj detailná analýza jeho liekovej anamnézy. Zhodnotiť potenciálne liekové interakcie možno na <http://www.hep-druginteractions.org/>.

#### 21.5.6.3. Sledovanie po liečbe

Trvalá virologická odpoveď je definovaná ako nedetekovateľná virémia 12 týždňov alebo 24 týždňov po ukončení antivírusovej liečby (SVR12, SVR24). Pacienti bez cirhózy a premostujúcej fibrózy, ktorí dosiahnu SVR, by mali mať vyšetrenú virémiu a ALT ešte 48 týždňov po ukončení liečby. Ak je ALT v norme a virémia nedetekovateľná, môžu byť zo sledovania vyradení. Pacientov s cirhózou pečene a pokročilou fibrózou sledujeme naďalej a podrobujeme ich pravidelnému surveillance.

#### 21.5.7. Prevencia

Očkovacia látka neexistuje. V prevencii sa uplatňujú všeobecné opatrenia zabráňujúce šíreniu parenterálnych infekcií.

### 21.6. Hepatitída A

#### 21.6.1. Epidemiológia

Hepatitída A sa vyskytuje vo všetkých častiach sveta. Ročne je hlásených 1400 000 prípadov akútnej hepatitídy A, predpokladaný výskyt je asi 3-10 násobne vyšší. Vo väčšine európskych krajín je prevalencia anti HAV protilátok v rozmedzí 40 -70%, v rozvojových krajinách dosahuje 100%. Zdrojom nákazy je infikovaný človek, ktorý vylučuje vírus stolicou. Najvyššie množstvo vírusu sa vylučuje stolicou 14 – 21 dní pred objavením sa prvých príznakov infekcie. Vylučovanie vírusu stolicou pretrváva ešte asi týždeň po objavení sa ikteru. Vírus sa prenáša fekálno - orálnou cestou: priamym kontaktom alebo kontaminovanými potravinami a vodou. Vírus sa z čreva dostáva krvnou cestou do pečene, ktorú poškodzuje, tu sa pomnožuje a vylučuje sa žlčou do čreva a stolicou do vonkajšieho prostredia. Prenos parenterálnou cestou je veľmi zriedkavý. Transplacentárny prenos nebol popísaný. Inkubačná doba je 15 – 50 dní, priemerne 28 dní. Hepatitída A má sporadickú a epidemickú formu. V endemických oblastiach je vysoký výskyt infekcie v detstve, v neendemických oblastiach je výskyt skôr v dospelosti. Epidémie hepatitídy A sú popisované v súvislosti s kontamináciou vody aj potravin predovšetkým v komunitách s nízkym hygienickým štandardom. Za určitých okolností môžu zdanlivo sporadické prípady reflektovať na geograficky vzdialenú epidémiu.

### 21.6.2. Etiopatogenéza

Vírus hepatitídy A zaraďujeme medzi pikornavírusy. Identifikovaný bol v roku 1947. Ide o malý (27 – 30nm), geneticky homogénny neobalený RNA vírus. Vyznačuje sa vysokou odolnosťou voči vonkajšiemu prostrediu. Ide o výhradne ľudský patogén, ktorý pôsobí priamo cytolyticky. Množí sa v cytoplazme hepatocytov, kde spôsobuje hepatocelulárne poškodenie.

### 21.6.3. Klinický obraz

Ochorenie má dvojaký priebeh: ako **akútna hepatitída** alebo **asymptomatická infekcia**. Akútna hepatitída začína prodromálnym štádiom charakterizovaným príznakmi podobnými chrípke ako sú teploty, bolesti kĺbov a svalov, dyspepsia, únava. U 80% dospelých pacientov sa po prodromálnych príznakoch objaví tmavý moč a ikterus. Prodromálne príznaky rýchlo ustúpia po objavení sa ikteru a ten vrcholí približne do dvoch týždňov. Pri fyzikálnom vyšetrení je prítomný ikterus kože a sklér a 80% pacientov má hepatomegaliu. Splenomegalia je zriedkavá. V laboratórnom obraze je typická extrémna elevácia aminotransferáz a hyperbilirubinémia. Hladina alanínaminotransferázy spravidla prevyšuje hladinu aspartátaminotransferázy. Maximum dosiahnu asi mesiac od expozície vírusom hepatitídy A. Plnú biochemickú a klinickú normalizáciu dosiahne 85% pacientov do troch mesiacov, všetci pacienti do pol roka. Hepatitída A neprechádza nikdy do chronicity a nie je možná reinfekcia.

### 21.6.4. Komplikácie

#### 21.6.4.1. Relabujúci priebeh

Asi u 10% pacientov má infekcia relabujúci priebeh. Príčina relapsov ani dispozičný faktor nie sú známe. V 22% prípadov relabujúcej hepatitídy A majú pacienti viac ako jeden relaps. Relaps sa prejavuje klinicky aj laboratórne. Pokiaľ ide o klinický obraz, vo fáze relapsu sú väčšinou príznaky mierne. V laboratórnom obraze dochádza k opakovanému vzostupu aminotransferáz a bilirubinémie. Aj pacienti s relabujúcou formou hepatitídy A dosiahnu plné vyliečenie.

#### 21.6.4.2. Cholestatická hepatitída

Je zriedkavá, postihuje menej ako 5% pacientov. Prejavuje sa prolongovanou cholestázou a ikterom, ktorý pretrváva zväčša dlhšie ako tri mesiace. V klinickom obraze okrem ikteru dominuje pruritus, váhový úbytok a hnačka. V laboratórnom náleze je nosná elevácia alkalickej fosfatázy, hladiny aminotransferáz sú v strednom rozmedzí. Laboratórny obraz cholestázy okrem hyperbilirubinémie dopĺňa hypercholesterolémia. Cholestáza pozvoľna a bez následkov odoznie.

#### 21.6.4.3. Fulminantný priebeh

U menej ako 1% pacientov má hepatitída A fulminantný priebeh. Fulminantný priebeh je častejší u pacientov starších ako 50 rokov a u osôb s inou chorobou pečene ako je napríklad hepatitída B a C.

#### 21.6.4.4. Extrahepatálne príznaky

Vyskytujú sa hlavne u pacientov, ktorí majú relabujúci priebeh alebo majú cholestatickú hepatitídu. Medzi najčastejšie extrahepatálne príznaky hepatitídy A patrí raš a artralgie. Ostatné extrahepatálne prejavy ako leukocytoklastická vaskulitída, kryoglobulinémia, glomerulonefritída, trombocytopénia, aplastická anémia, ruptúra sleziny alebo myokarditída sú zriedkavé.

#### 21.6.4.5. Autoimunitná hepatitída

Zriedka môže vírus hepatitídy A aktivovať autoimunitnú hepatitídu. Autoimunitná hepatitída je chronická hepatitída charakterizovaná zvýšenými hladinami imunoglobulínov, prítomnými cirkulujúcimi autoprotilátkami a chronickým lymfoplazmocytárnym zápalovým infiltrátom.

### 21.6.5.Diagnostika

Na diagnózu treba myslieť u pacientov s gastrointestinálnymi príznakmi, ikterom, extrémnou eleváciou **aminotransferáz** s prevahou alanínaminotransferázy nad aspartátaminotransferázou a eleváciou **bilirubínu**, predovšetkým pri prítomných potenciálnych rizikových faktoroch prenosu infekcie. Diagnóza je postavená na detekcii protilátok **anti HAV v triede IgM**. Protilátky sú prítomné vo fáze prodromálnych príznakov, maximum dosahujú na začiatku rekonvalescencie a pretrvávajú tri až šesť mesiacov. U pacientov s relabujúcou formou sú prítomné v celom priebehu. Prítomnosť anti HAV protilátok v triede IgM bez klinických príznakov môže znamenať asymtomatickú infekciu, falošnú pozitivitu alebo prolongovanú perzistenciu protilátok po prekonanej infekcii. Na začiatku rekonvalescencie sa zároveň objavia protilátky **anti HAV v triede IgG**, ktoré pretrvávajú dlhodobo a sú známkou celoživotnej imunity. Protilátky anti HAV v triede IgG bez prítomnosti protilátok anti HAV v triede IgM signalizujú stav po prekonanej hepatitíde A v minulosti alebo stav po vakcinácii. **Stanovenie antigénu v stolici** sa v bežnej praxi nepoužíva.

### 21.6.6.Liečba

Liečba akútnej hepatitídy A je **symptomatická**. Zahŕňa **režimové opatrenia**: fyzické šetrenie a nízkotukovú diétu. Nutná je **izolácia pacienta**, hospitalizáciu vyžadujú len pacienti s ťažkým a fulminantným priebehom. U fulminantných foriem je možné podanie **kortikoidov**. Pacienti s fulminantnou hepatitídou majú byť hospitalizovaní na pracovisku schopnom vykonať akútnu transplantáciu pečene.

### 21.6.7.Prevenencia

Najdôležitejšou formou prevencie je **dodržiavanie zásad hygieny** – dôkladné umývanie rúk, ochrana vodných zdrojov pred kontamináciou a dostatočné tepelné spracovanie potravín.

Očkovanie možno odporúčať všetkým, predovšetkým rizikovým skupinám ako sú cestovatelia do krajín s vysokým výskytom hepatitídy A, zdravotníci, deti. Exponovaným osobám možno podať **hyperimúnný globulín**, ktorý nezabráni infekcii ale zmierni jej priebeh.

## 21.7. Hepatitída E

### 21.7.1.Epidemiológia

Podľa informácií WHO sa každý rok vírusom hepatitídy E infikuje asi 20 miliónov ľudí. Z nich viac ako 3 milióny má priebeh akútnej hepatitídy a 55 tisíc až 70 tisíc z nich na hepatitídu zomrie. Až 65% všetkých úmrtí na hepatitídu typu E sa vyskytuje v oblastiach južnej a východnej Ázie, kde dosahuje seroprevalencia až 25%. Seroprevalencia v Egypte sa blíži k 50%. Hepatitída E sa vyskytuje **na celom svete** vo forme sporadických prípadov, ale aj vo forme rozsiahlych epidémií. Väčšinou šlo o epidémie v súvislosti s povodňami, pri ktorých došlo k fekálnej kontaminácii vodných zdrojov a vodovodných sietí. Hepatitída E bola dlho vnímaná podobne ako hepatitída A – ako choroba špinavých rúk, kde zdrojom nákazy je výlučne infikovaný človek. Ukázalo sa, že tomu tak nie je a ochorenie hlavne v civilizovaných krajinách má častejšie charakter zoonózy. Vírus hepatitídy E má osem genotypov, štyri z nich môžu spôsobiť infekciu u človeka. **Genotypy 1 a 2** infikujú len ľudí a sú často spojené s rozsiahlymi epidémiami v krajinách, v ktorých je nízky hygienický štandard. Genotyp 1 sa vyskytuje hlavne v Ázii, Severnej Afrike a Indii. Genotyp 2 má vysokú prevalenciu v Západnej Afrike a Mexiku. **Genotypy 3 a 4** spôsobujú infekcie u ľudí, ošípaných a iných živočíšnych druhov a sú zodpovedné za ochorenia nielen v rozvojových, ale aj v priemyselne vyspelých krajinách. Genotyp 3 má vysoké zastúpenie v Severnej Amerike, genotyp 4 v Európe. Odhadovaná seroprevalencia v USA je 21%, pričom vyššie riziko získania infekcie majú chovatelia domácich zvierat a tí, ktorí konzumujú

vnútornosti aspoň raz mesačne. Vyššia prevalencia ani HEV protilátok bola zistená u pacientov s chronickou hepatitídou C. V Európe sa ročne vírusom infikuje asi 2 milióny ľudí. Predpokladá sa, že hepatitída E je v súčasnosti najčastejšou zoonózou v Európe. Stúpajúci počet hlásených infekcií pravdepodobne nesúvisí so vzostupom incidence ochorenia, ale so skutočnosťou, že sa aktívnemu vyhľadávaniu pacientov venuje väčšia pozornosť.

Vírus hepatitídy E je odolný voči vplyvom vonkajšieho prostredia. Infekcia sa prenáša prevažne **fekálne orálnou cestou**, cez tráviaci systém sa krvnou cestou vírus podobne ako vírus hepatitídy A dostane do pečene, vylučuje sa žľouch a prechádza späť do tráviaceho traktu. Začiatok vylučovania stolicou je tesne pred objavením sa klinických známkov infekcie, vylučovanie vírusu stolicou pretrváva 4 až 7 týždňov. Možný je aj **parenterálny prenos a prenos z matky na dieťa**.

Zdrojom infekcie je:

- stolica infikovaného človeka
- mäso infikovaných zvierat
- kontaminovaná voda
- infikovaná tehotná žena (vertikálny prenos na dieťa)
- transfúzia krvných produktov.

V civilizovaných krajinách vrátane Slovenska má infekcia častejšie charakter **zoonózy**. K infikovaniu dochádza konzumáciou tepelne nedostatočne spracovaného mäsa alebo blízkym kontaktom s infikovaným zvieratom. Vyššia prevalencia protilátok proti HEV bola zistená u pracovníkov bitúnkov. Hlavným rezervoárom infekcie sú ošípané. Zdrojom je najčastejšie mäso ošípaných. Riziková je konzumácia tepelne nedostatočne upravených mäkkýšov. Rezervoárom infekcie sú aj hlodavce a divo žijúca zver. Popísaný bol aj prenos kravským mliekom. Zatiaľ nemáme dostatočné údaje o tom, aká tepelná úprava vedie k inaktivácii vírusu. Vírus sa môže preniesť podaním krvných preparátov, hlavne v krajinách s endemickým výskytom. Popísaný bol prenos z matky na dieťa. Doteraz nie je jasné, či dojčenie predstavuje rizikovú cestu prenosu. Priemerná inkubačná doba je 40 dní.

### 21.7.2. Etiopatogenéza

Vírus hepatitídy E zaraďujeme medzi Hepevírussy. Je to malý RNA vírus (27-34nm) s dobre preskúmaným genómom. Identifikovaný bol v roku 1980 v stolici ruského vojaka pôsobiaceho v Afganistane, ktorý ochorel na akútnu hepatitídu nejasnej etiológie. V genóme vírusu boli neskôr identifikované kodóny, ktoré kódujú neštruktúrne proteíny kľúčové pre replikáciu vírusu ako je RNA polymeráza, metyltransferáza, RNA helikáza a iné.

### 21.7.3. Klinický obraz

30-50% pacientov infikovaných vírusom hepatitídy E má **asymptomatický priebeh** a na rozdiel od hepatitídy A možná je aj asymptomatická reinfekcia.

**Akútna hepatitída E** sa v klinickom priebehu podobá hepatitíde A. Začína sa prodromálnymi príznakmi charakteru chrípky, na ktoré naväzuje ikterus. Pri hepatitíde E je v porovnaní s hepatitídou A priebeh ťažší, príznaky sú výraznejšie a častejší je aj **fulminantný priebeh**. Obzvlášť nebezpečný je fulminantný priebeh u gravidných žien, kde je infekcia v treťom trimestri spojená s 20% rizikom úmrtia.

V laboratórnom obraze je prítomná elevácia bilirubínu a elevácia aminotransferáz. Podobne ako pri hepatitíde A ide o hepatitický typ poškodenia pečene s prevahou ALT nad AST. Hepatálne testy sa normalizujú po jednom až šiestich týždňoch.

Hepatitída E prechádza do **chronicity** len u imunokompromitovaných pacientov, predovšetkým u pacientov po transplantácii solídnych orgánov. Publikované boli prípady chronickej hepatitídy E u pacientov s HIV. Prechod do chronicity nie je možný pri všetkých genotypoch vírusu, popísaný bol chronický priebeh pri genotype 3 a 4. Klinický obraz je podobne ako pri chronickej hepatitíde B a C nevýrazný, dominuje únavový syndróm. V laboratórnom náleze pretrvávajú elevácie ALT. Chronicitu dokumentuje prítomnosť HEV RNA vírusu v stolici a sére po dobu viac ako 6 mesiacov.

#### 21.7.4. Komplikácie

##### 21.7.4.1. Cholestáza

Až u 60% pacientov s akútnou hepatitídou E je prítomná cholestáza. Je charakterizovaná proťahovaným ikterom. Pacienti sa sťažujú na pruritus. Ochorenie odznieva spontánne.

##### 21.7.4.2. Extrahepatálne príznaky

Príležitostne sa u pacientov s hepatitídou E vyskytujú extrahepatálne príznaky. Patria tu neurologické abnormality ako je meningoencefalitída, syndróm Guillain Barre, akútna meningoencefalitída. Zriedkavé sú hematologické príznaky ako trombocytopenia, aplastická anémia, akútna pankreatitída, tyroiditída a glomerulonefritída.

#### 21.7.5. Diagnostika

Diagnostika hepatitídy E je serologická. Potrebný je dôkaz protilátok tried IgG a IgM anti-HEV. **Anti-HEV IgM** protilátky je možné zistiť 3 – 4 týždne po infekcii a sú dokázateľné približne 3 mesiace. Tvorba **anti HEV IgG** protilátok nastupuje krátko po objavení sa protilátok triedy IgM, s vrcholom tvorby o niekoľko týždňov neskôr a sú zistiteľné dlhodobo. Nadstavbová diagnostika je postavená na **molekulárno-biologických metódach** dôkazu **HEV RNA** v krvi a stolici. **HEV RNA je v stolici** detekovateľná približne týždeň pred objavením sa prvých príznakov ochorenia a pretrváva v stolici asi dva týždne. **HEV RNA v sére** sa objaví dva až šesť týždňov po začatí infekcie a pretrváva dva až štyri týždne po jej odoznení. HEV RNA je kľúčová v diagnostike chronickej hepatitídy E, kde pretrváva pozitívita v sére a stolici po dobu viac ako 6 mesiacov.

#### 21.7.6. Liečba

##### 21.7.6.1. Akútna hepatitída E

Liečba pacientov s akútnou hepatitídou E, ktorí nie sú imunokompromitovaní, je **symptomatická**. Pri fulminantnom priebehu je nutná hospitalizácia pacienta na pracovisku schopnom vykonať urgentnú transplantáciu pečene.

Existujú limitované dáta na liečbu **ribavirinom** u imunokompromitovaných pacientov s akútnou hepatitídou E. Ribavirin je kontraindikovaný u gravidných žien.

##### 21.7.6.2. Chronická hepatitída E

Liečba pacientov s chronickou hepatitídou E zahŕňa:

redukciu imunosupresie

antivírusovú liečbu.

Cieľom liečby je dosiahnuť trvalú virologickú odpoveď, ktorá je definovaná ako strata HEV RNA v sére 12 týždňov po ukončení liečby.

**Redukcia imunosupresie** je prvým krokom v liečbe chronickej hepatitídy E u imunokompromitovaných pacientov. Neexistujú presné odporúčania ako imunosupresiu u týchto pacientov redukovať, ale je dokázaný vzťah medzi užívaním takrolimu a chronickým priebehom hepatitídy E, preto by takrolimus mal byť redukovaný ako prvý.

Antivírusová liečba ribavirinom je odporúčaná:

u pacientov po transplantácii solídnych orgánov spolu s redukciou imunosupresie

u ostatných pacientov ak imunosupresívnu liečbu nie je možné redukovať, alebo ak imunosupresívna liečba bola redukovaná a napriek tomu 12 týždňov po redukcii imunosupresie pretrváva detekovateľná HEV RNA.

Pacienti majú byť ribavirinom liečení 12 týždňov, odporúčaná denná dávka je 600 – 1000mg ribavirinu denne. Najčastejším nežiadúcim účinkom liečby ribavirinom je anémia. Preto je u pacientov liečených ribavirinom potrebné monitorovať krvný obraz, ale aj obličkové parametre a hepatálne testy.

Hodnotenie efektu liečby ribavirinom:

Efekt liečby ribavirinom hodnotíme pri jej ukončení:

nedetekovateľná HEV RNA v stolici a krvi: Pacient na liečbu odpovedal. Vyšetrenie opakujeme 12 týždňov po ukončení liečby a ak pretrváva nedetekovateľná virémia, konštatujeme trvalé vyliečenie. V prípade, že po 12tich týždňoch od ukončenia liečby ribavirinom sa virémia znovu objaví, indikujeme 24- týždňovú liečbu ribavirinom.

Detekovateľná virémia pri ukončení liečby: Pacient na iniciálnu liečbu neodpovedal. Liečbu ribavirinom predĺžime o ďalších 12 týždňov.

Pri liečebnom zlyhaní neexistuje terapeutická alternatíva. Testovaný bol sofosbuvir, používaný v liečbe chronickej hepatitídy C, ale s nedostatočným efektom.

#### 21.7.7.Prevenencia

Najdôležitejšou formou prevencie je podobne ako pri hepatitíde A **dodržiavanie zásad hygieny** – dôkladné umývanie rúk, ochrana vodných zdrojov pred kontamináciou a dostatočné tepelné spracovanie potravín. **Očkovanie** sa v bežnej praxi nepoužíva, prebieha klinický výskum rekombinantných vakcín.

#### 21.8. Literatúra

1. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol 2012; 57:167
2. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. Hepatology 2016; 63:261
3. European Association For The Study Of The Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. J Hepatol. 2018 Article in press
4. Cuthbert JA. Hepatitis A: old and new. Clin Microbiol Rev 2001; 14:38
5. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. J Hepatol. 2018 Jun;68(6):1256-1271



## 22. Nealkoholová tuková choroba pečene (S.Dražilová)

### 22.1. Definícia

Nealkoholová tuková choroba pečene (NAFLD - z anglického non alcoholic fatty liver disease) je definovaná ako zvýšená akumulácia tuku v hepatocytoch po vylúčení sekundárnych príčin a konzumácie alkoholu nad 30g/ deň u mužov a nad 20 g/deň u žien. Pri konzumácii alkoholu nad uvedené množstvo ide o alkoholovú chorobu pečene (ALD – z anglického alcoholic liver disease). Pri prítomnosti metabolických rizikových faktorov u pacientov s vyššou konzumáciou alkoholu ako je uvedené ide o overlap NAFLD/ ALD. Sekundárne príčiny, ktoré vedú k akumulácii tuku v hepatocytoch uvádza tabuľka číslo 22.11.

**Tabuľka číslo 22.1: Sekundárne príčiny akumulácie tuku v pečeni.**

nutričné	rýchly úbytok na hmotnosti parenterálna výživa hladovanie
lieky	amiodaron, estrogény, kortikosteroidy, metotrexát
iné choroby pečene	chronická hepatitída C Wilsonova choroba
chirurgické výkony	resekcia tenkého čreva jejunoileálny bypass jejunokolický bypass gastroplastika
toxické	tetrachlórmétán

NAFLD nepredstavuje jednu chorobu. Ide o široké spektrum klinicko – patologických stavov od jednoduchej steatózy po cirhózu pečene s jej komplikáciami vrátane hepatocelulárneho karcinómu. V posledných rokoch sa ukazuje, že podobne ako pri chronickej hepatitíde B je aj u pacientov s NAFLD riziko hepatocelulárneho karcinómu vyššie v porovnaní so všeobecnou populáciou bez ohľadu na cirhotickú prestavbu.

### 22.2. Klasifikácia

**Nealkoholová tuková choroba pečene (NAFLD)** zahŕňa dve jednotky s rozličnou prognózou.

**Nealkoholová tuková pečeň (NAFL – z anglického non alcoholic fatty liver)**, ktorá predstavuje benígny fenotyp, charakterizovaný v histologickom obraze jednoduchým stukovatením hepatocytov a absenciou zápalu a fibrózy. **Nealkoholová steatohepatitída (NASH – z anglického non alcoholic steatohepatitis)**, ktorá predstavuje prognosticky vážnejšiu formu, má tri histologické charakteristiky: stukovatenie je spojené s balónovou degeneráciou hepatocytov a lobulárnou alebo aj portálnou zápalovou infiltráciou. Nealkoholovú steatohepatitídu ako prvý popísal v roku 1980 Ludwig ako zápal podobný alkoholovej steatohepatitíde u ľudí, ktorí nekonzumujú alkohol a majú metabolické abnormality. Zápal aktivuje fibrogenézu, tá vedie k lobulárnej, portálnej, periportálnej a

premostujúcej fibróze až cirhóze. Pojem steatóza sa využíva pri histologickom vyšetrení (makrovezikulárna, mikrovezikulárna).

### 22.3. Epidemiológia

NAFLD je najčastejšie ochorenie pečene v civilizovaných západných krajinách, kde je vysoká prevalencia kľúčových rizikových faktorov pre NAFLD: centrálnej obezity, diabetes mellitus 2.typ, hyperlipoproteinémie a metabolického syndrómu. V súčasnosti hovoríme o epidémii NAFLD. Odhaduje sa, že NAFLD má 24% celosvetovej populácie. Najvyššia prevalencia NAFLD je v Južnej Amerike a na Strednom Východe (viac ako 30%), najnižšia v Afrike (13%). Vzhľadom na to, že diagnózu NASH je možné stanoviť iba histologicky, epidemiologické údaje o NASH sú chabé, prevalencia NASH vo svete kolíše medzi 1,5 a 6,5%. Naopak, rozvoj neinvazívnych diagnostických metód na stanovenie stupňa fibrózy (pozri Hepatitída B) umožňuje dobre dokumentovať epidemiologické údaje o najrizikovejších pacientoch – s pokročilou fibrózou (F3, F4). Jeden z najrenomovanejších epidemiológov H.Razavi vo svojej epidemiologickej štúdii uvádza, že v Európe malo v roku 2016 NAFLD 73 miliónov ľudí, z nich 2,5 milióna malo pokročilú fibrózu. Do roku 2030 možno očakávať nárast na 84 miliónov. Alarmujúci je predpoklad, že do roku 2030 sa v Európe zdvojnásobí počet ľudí, ktorí budú mať pokročilú fibrózu – z 2,5 milióna na 5 miliónov. Epidemiologické údaje zo Slovenska známe nie sú. NAFLD sa stáva jednou z najčastejších indikácií na transplantáciu pečene.

### 22.4. Rizikové faktory pre NAFLD

#### 22.4.1. Metabolický syndróm

V posledných rokoch pribudlo množstvo informácií o vzťahu medzi metabolickým syndrómom a NAFLD. Väčšina pacientov s NAFLD má jeden alebo viac parametrov metabolického syndrómu. NAFLD je označovaná ako hepatálna manifestácia metabolického syndrómu. Kritériá metabolického syndrómu uvádza tabuľka číslo 22.11.

Tabuľka číslo 22.11. Metabolický syndróm – modifikované diagnostické kritériá podľa Medzinárodnej diabetologickej federácie (IDF)\*

Obvod pásu u mužov viac ako 94 cm a viac ako 80 cm u žien

Hladina sérových triacylglycerolov viac ako 1,7 mmol/l

Hladina sérového HDL menej ako 1,0 mmol/l u mužov a menej ako 1,3 mmol/l u žien

Krvný tlak vyšší ako 130mmHg v systole alebo vyšší ako 85mmHg v diastole

Hladina glykémie nalačno viac ako 5,6mmol/l alebo prítomnosť diabetes mellitus 2.typ

\* metabolický syndróm je definovaný pri splnení základného kritéria (obvod pásu) + minimálne 2 ďalších kritérií zo štyroch

#### 22.4.2. Obezita

Dôležitý rizikový faktor pre vznik NAFLD je obezita. Podľa WHO bolo v roku 2016 13 % dospelých populácie obéznych a 39% malo nadváhu. Prevalencia NAFLD u obéznych pacientov je 75%. NAFLD je asociovaná s abdominálnym typom obezity, ktorý sa vzťahuje ku množstvu viscerálneho tuku. Stanovuje sa meraním pomeru obvod pásu / obvod bokov.

#### 22.4.3. Diabetes mellitus 2.typ a dyslipidémia

Jednou zo skupín s najvyšším rizikom NAFLD sú pacienti s diabetes mellitus 2.typ, u ktorých prevalencia NAFLD dosiahla viac ako 57%. Dyslipoproteinémia je rizikový faktor NAFLD, avšak nie je možné ju oddeliť od obezity a diabetes mellitus 2.typ.

#### 22.4.4. Vek

U väčšiny pacientov je NAFLD diagnostikovaná medzi štyridsiatym a päťdesiatym rokom života. NAFLD je ale aj problém detskej a adolescentnej populácie.

#### 22.4.5. Pohlavie

Nie je známa väzba na pohlavie, v niektorých štúdiách bol popísaný vyšší výskyt NAFLD u žien, iné tento fakt spochybnili.

#### 22.4.6. Rasa

NAFLD je častejšia u Hispáncov v porovnaní s bielou a čiernou rasou.

#### 22.4.7. Cholecystektómia

NAFLD je asociovaná s cholecystektómiou. V jednej štúdii pacienti, ktorí podstúpili cholecystektómiu mali dvojnásobne vyšší výskyt NAFLD ako pacienti, ktorí výkon nepodstúpili. U pacientov s cholecystolitiazou, ktorí nepodstúpili cholecystektómiu, nebola vyššia prevalencia NAFLD.

#### 22.4.8. Iné faktory

Medzi ďalšie faktory, ktoré sú nezávisle na obezite asociované s NAFLD patrí hypotyreóza, hypoadenizmus, hypopituitarizmus, syndróm polycystických ovárií a syndróm spánkového apnoe. Netreba zabudnúť na skutočnosť, že NAFLD sa môže vyskytovať aj u štíhlych ľudí. Hoci NAFLD je častejšia u obéznych ľudí, prevalencia NAFLD u štíhlych ľudí je v USA 7%.

### 22.5. Etiopatogenéza

Patogenéza NAFLD nie je plne objasnená. Teória dvoch úderov bola nahradená teóriou mnohopočetných inzultov.

#### 22.5.1. Prvý úder – jednoduchá akumulácia tuku v pečeni

Steatóza pečene je výrazom nadmerného ukladania triacylglycerolov v pečeni. Triacylglyceroly sú v pečeni vyrábané z voľných mastných kyselín. Voľné mastné kyseliny pochádzajú z:

- neesterifikovaných mastných kyselín, ktoré prichádzajú z tukového tkaniva, kde vznikajú lipolýzou
- lipogenézy de novo v pečeni
- tuku, ktorý sa vstrebaáva v čreve vo forme chilomikrónov.

Voľné mastné kyseliny sa v pečeni využívajú nasledovne:

- za pomoci apolipoproteínu B sa z nich tvorí veľmi nízkodenzitný lipoproteín (VLDL)

- tvoria sa z nich triacylglyceroly
- odbúravajú sa beta oxidáciou v mitochondriách.

K zvýšenej akumulácii triacylglycerolov vedie:

- inzulínová rezistencia (podrobne viď nižšie)
- defektná produkcia adipocytokínov (podrobne viď nižšie)
- zvýšený prísun tukov do pečene pri obezite ale aj pri prudkom váhovom úbytku
- zvýšený prísun bielkovín a uhľohydrátov a ich premena na triacylglyceroly pri parenterálnej výžive
- narušená syntéza VLDL pri abetalipoproteinémii a proteínovej malnutrícii. Poruchu syntézy VLDL spôsobuje aj amiodaron, a to v dôsledku inhibície mikrozomálneho transfer proteínu pre triacylglyceroly, ktorý je kľúčový pri lipidácii beta lipoproteínu.
- aktivácia enzýmu acyl-CoA:diacylglycerol acyltransferáza 1 (DGAT1), ktorá je nutná pre syntézu triacylglycerolov v pečeni.

Uskladnené triacylglyceroly nie sú priamo hepatotoxické.

### 22.5.2. Druhý úder – oxidačný stres vedúci k nekroinflamácii

Nadmerná beta oxidácia mastných kyselín vedie k lipotoxicite. Tá je charakterizovaná oxidačným stresom, ktorý vedie k produkcii voľných radikálov. Dôležitú úlohu v tomto procese hrá mitochondriálna dysfunkcia. Za tvorbu voľných radikálov je zodpovedná defektná oxidatívna fosforylácia v mitochondriách. Vyšetrenie hepatocytov pacientov s NAFLD elektrónovým mikroskopom ukázalo štrukturálne abnormality v mitochondriách u pacientov s NASH, ale nie s NAFL. Na základe tejto hypotézy možno predpokladať, že inzulínová rezistencia vedie len k jednoduchej steatóze, ale k vývoju NASH dôjde len u tých pacientov, ktorí majú štrukturálne abnormality na mitochondriách. Iní autori túto teóriu spochybňujú s odôvodnením, že mitochondriálne abnormality nemusia byť príčinou tvorby voľných kyslíkových radikálov, ale môžu byť jej dôsledkom. Voľné kyslíkové radikály vyčerpávajú antioxidanty ako je vitamín C a E a glutation, čo robí pečeň náchylnejšiu k oxidačnému stresu. Následne dochádza v pečeni k aktivácii imunitných mechanizmov – prirodzených zabíjačov a Kupfferových buniek s produkciou zápalových mediátorov ako je tumor necrosis faktor alfa, interleukín 1 a 6. Lipotoxicita aktivuje imunitné mechanizmy aj v tukovom tkanive, čím sa narúša rovnováha v produkcii adipocytokínov, hlavne adiponektínu a leptínu.

### 22.5.3. Inzulínová rezistencia

Inzulínová rezistencia hrá kľúčovú úlohu vo vývoji NAFLD a pravdepodobne aj pri NASH. Diabetes mellitus a obezita, ktoré sú asociované s inzulínovou rezistenciou, sú často prítomné aj pri NAFLD. Na druhej strane, inzulínová rezistencia bola zistená aj u pacientov s NAFLD, ktorí majú normálnu hmotnosť a normálny glycidový metabolizmus. Inzulínová rezistencia ovplyvňuje metabolizmus lipidov aj metabolizmus glycidov. Pôsobí na úrovni pečene (hepatálna inzulínová rezistencia) aj na úrovni tukového tkaniva (periférna inzulínová rezistencia). Dôsledkom inzulínovej rezistencie je zvýšená periférna lipolýza, zvýšený prísun nenasýtených mastných kyselín do pečene a zvýšená syntéza triacylglycerolov. Zvyšuje sa glukoneogenéza v pečeni a na beta oxidáciu mastných kyselín slúžia hlavne uhľohydráty.

#### 22.5.4. Leptín a leptínová rezistencia

Leptín je peptid syntetizovaný v tukovom tkanive. Potláča hlad. Absencia leptínu je asociovaná s obezitou. V patogenéze NASH sa podľa všetkého uplatňuje leptínová rezistencia v centrálnom nervovom systéme. Leptín môže prispieť k progresii fibrózy u pacientov s NASH.

#### 22.5.5. Adiponektín

Adiponektín je hormón produkovaný výlučne tukovým tkanivom. Má priaznivý vplyv na lipidový metabolizmus, je kľúčový v udržaní využitia tukových kyselín beta oxidáciou a znížení ich produkcie. Adiponektín pôsobí protizápalovo, znižuje produkciu tumor nekrotizujúceho faktoru alfa v pečeni. Moduluje inzulínovú senzitivitu. Nízke hladiny adiponektínu korelujú s prítomnosťou NAFLD a závažnosťou histologického nálezu.

#### 22.5.6. Rezistín

Rezistín je proteín produkovaný tukovým tkanivom, ktorý má úlohu vo vývoji inzulínovej rezistencie.

#### 22.5.7. Angiotenzín II

Zvyšuje migráciu hviezdicových buniek a produkciu kolagénu.

#### 22.5.8. Železo

Inzulínová rezistencia je spojená so zvýšenými zásobami železa v pečeni. Zlepšenie glycidového metabolizmu znižuje hladiny feritínu v sére a množstvo železa v pečeni. Množstvo železa v pečeni koreluje so závažnosťou fibrózy. Mechanizmus, ktorým železo v pečeni spúšťa nekroinflamáciu, nie je známy.

#### 22.5.9. Žlčové kyseliny

Žlčové kyseliny majú význam v patogenéze NAFLD, lebo zvyšujú vstrebávanie tukov z potravy. Po konjugácii v tenkom čreve sa ako sekundárne žlčové kyseliny vstrebávajú do systémovej cirkulácie a viažu sa na Farnesoid X receptor (FXR), ktorý má význam v metabolizme tukov a glycidov.

#### 22.5.10. Črevný mikrobióm

V literatúre pribúda množstvo informácií o úlohe črevného mikrobiómu v patogenéze NAFLD. Vďaka portálnemu obehu existuje úzky vzťah medzi črevom a pečeňou. NAFLD je spojená s prerastaním baktérií do tenkého čreva (tzv. syndróm baktériového prerastania - SIBO), baktériovou translokáciou a uvoľnením endotoxínu zo steny baktérií, čo vedie opäť k zápalovej odpovedi. Endotoxín ovplyvňuje aj tukové tkanivo. Blokuje syntézu adipocytokínov, hlavne adiponektínu v tukovom tkanive. Črevný mikrobióm zvyšuje produkciu endogénneho alkoholu a acetaldehydu, ktorý sa dostáva portálnym riečiskom do pečene. Zvyšuje fibrogenézu v pečeni tým, že stimuluje Toll – like receptor dependentnú profibrotickú kaskádu. Ďalší mechanizmus, ktorým môžu črevné baktérie participovať na hepatocelulárnom poškodení je dekonjugácia solí žlčových kyselín.

#### 22.5.11. Genetický faktor

Rôzne štúdie poukazujú na rodinný výskyt a rasové rozdiely v prevalencii NAFLD, demonštrujú 26 – 27% dedičnosť NAFLD. V patogenéze NAFLD a NASH majú význam polymorfizmy Patatine like fosfolipázy 3 (PNPLA3). Patatine like fosfolipáza 3 označovaná tiež ako adiponutrin ovplyvňuje lipidový metabolizmus. PNPLA 3 polymorfizmus rs738409 - G je asociovaný s vyšším výskytom NAFLD a progresiou do NASH. Genetické pozadie inzulínovej rezistencie dotvárajú ďalej polymorfizmy génu pre apolipoproteín C3 a interleukín 6. S inzulínovou rezistenciou koreluje alterácia transkripčnej

aktivity peroxisome proliferator-aktivovaný receptor γ koaktivátora 1α (PPARGC1A). V poslednom období sa venuje pozornosť epigenetickým mechanizmom, ktoré ovplyvňujú expresiu génov a majú vzťah k patogenéze NAFLD. Mikro RNA (MiRNA) hrá úlohu v lipidovom metabolizme na celulárnej úrovni. Ide o malú nekódujúcu RNA, ktorá reguluje génovú expresiu a transláciu proteínov. Okrem lipidového metabolizmu ovplyvňuje aj procesy ako je bunková proliferácia, zápal a apoptóza.

#### 22.5.12. Fibrogenéza

Nekroinflamácia aktivuje hviezdicové bunky zodpovedné za fibrogenézu. Výsledkom chronického zápalu je perisinusoidálna fibróza. S progresiou ochorenia sa aktivujú progenitorové bunky zodpovedné za portálnu fibrózu. Progenitorové bunky majú podľa všetkého vzťah aj ku hepatokarcinogénze. Estrogény chránia pred fibrogenézou. Preto muži a postmenopauzálne ženy s NAFLD majú vyššie riziko pokročilej fibrózy ako premenopauzálne ženy.

Na rozdiel od alkoholu je pri NASH pôsobenie patofyziologických mechanizmov kontinuálne a vývoj je chronický.

#### 22.6. Klinický obraz

Pacienti s NAFLD sú zväčša asymptomatickí. Môžu sa sťažovať na únavu, nevykonnosť, tlak pod pravým rebrovým oblúkom. Zväčša sú tieto ťažkosti pripisované komorbiditám, ktoré títo pacienti majú – obezite a diabetu. Na vyšetrenie väčšina z nich prichádza pre záchyt zvýšených hepatálnych enzýmov alebo nález hyperechogénnej pečene pri ultrazvukovom vyšetrení.

#### 22.7. Komplikácie

##### 22.7.1. Cirhóza pečene

V porovnaní s inými etiologickými faktormi chronického hepatálneho poškodenia prebieha fibrogenéza pri NAFLD relatívne pomaly, aj keď existujú aj tzv. rýchli progresori. Priemerný čas do vzniku cirhózy je asi 25 rokov u pacienta s F0-1, 10 rokov u pacienta s F2, 2 roky u pacienta s F3. Cirhóza pečene sa vyvinie u takmer štvrtiny pacientov s NASH. Z nich asi tretina zomiera do desiatich rokov na komplikácie pečenej choroby. U väčšiny pacientov s diagnózou kryptogénnej cirhózy je jej príčinou nepoznaná nealkoholová steatohepatitída.

##### 22.7.2. Hepatocelulárny karcinóm (HCC)

Hepatocelulárny karcinóm je v celosvetovom meradle šiesty najčastejší nádor a cirhóza je prekancerózou. Existuje množstvo indícií o tom, že u pacientov s NAFLD vzniká hepatocelulárny karcinóm podobne ako pri hepatitíde B aj v necirhotickom teréne častejšie ako vo všeobecnej populácii a je silne asociovaný s metabolickým syndrómom, diabetes mellitus 2. typ a genetickým polymorfizmom PNPLA3 rs738409 - G. HCC u pacientov s NAFLD má špecifické charakteristiky: je diagnostikovaný u starších pacientov, v neskoršom štádiu, je menej agresívny, cirhózu pečene má asi len 2/3 pacientov. Vzhľadom na alarmujúce epidemiologické dáta možno očakávať, že v USA a vyspelej Európe sa NAFLD stane najčastejšou príčinou HCC. Momentálne je NAFLD v USA druhou najčastejšou príčinou zaradenia pacienta na čakací list na transplantáciu pečene a druhou najčastejšou príčinou transplantácií pečene pre HCC. Napriek tomu, že HCC u pacienta s NAFLD vzniká aj v necirhotickom teréne, neodporúča sa surveillance HCC u všetkých pacientov s NAFLD, naopak u týchto pacientov platia všeobecné pravidlá surveillance.

### 22.7.3. Kardiovaskulárne príhody

NAFLD predstavuje významný nezávislý rizikový faktor vzniku a rozvoja aterosklerózy a kardiovaskulárnych ochorení. Pacienti s NAFLD majú vyššie riziko úmrtia v porovnaní so všeobecnou populáciou, najčastejšou príčinou úmrtia pacientov s NAFLD sú kardiovaskulárne príhody, nie hepatálne komplikácie. NAFLD hrá kľúčovú úlohu v kardiovaskulárnom riziku pri metabolickom syndróme. NAFLD zvyšuje riziko kardiovaskulárnej príhody približne štvornásobne. Zvýšené kardiovaskulárne riziko u pacientov s NAFLD je dané jednak prítomnosťou komponent metabolického syndrómu ako je obezita, artériová hypertenzia, dyslipidémia, hyperglykémia ale aj faktormi nezávislými na metabolickom syndróme ako je syntéza prozápalových mediátorov, (napr. IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF a ďalšie cytokíny) a syntéza vazoaktívnych a trombogénnych molekúl (napr. TGF $\beta$ , fibrinogén a PAI-1). Dôsledkom toho sú ateroskleróza, hypertrofia ľavej komory, srdcové arytmie, srdcové zlyhanie so zachovalou ejekčnou frakciou, skleróza aortálnej chlopne a kalcifikácia mitrálneho prstenca na chlopniach. NAFLD zvyšuje výskyt všetkých aterosklerotických príhod. Pacienti majú vyššie riziko koronárnych, cerebrovaskulárnych aj periférnych aterosklerotických príhod. Pacienti s NAFLD majú častejšie viaccievne koronárne postihnutie. NAFLD je rizikový faktor pre vulnerabilné aterosklerotické pláty. Inzulínová rezistencia v myokarde, redukovaná produkcia ATP v mitochondriách a narušený fosfátový metabolizmus vedú k dysfunkcii ľavej komory a hypertrofii ľavej komory, ktorých dôsledkom je srdcové zlyhanie. Riziko artériovej hypertenzie rastie s progresiou NAFLD a NASH je rizikový faktor artériovej hypertenzie a prehypertenzie. Pacienti s NAFLD majú vyšší výskyt fibrilácie predsiení, nepretrvávajúcej komorovej tachykardie (z anglického non-sustained ventricular tachycardia, NsVT), komorových extrasystol (KES) a srdcových bloád.

### 22.7.4. NAFLD v transplantovanej pečeni

Potransplantačný priebeh u pacienta s NAFLD ovplyvňujú viaceré faktory. Predovšetkým sú to jeho komorbidity, ktoré tvoria komponenty metabolického syndrómu (obezita, hyperglykémia, hypertenzia, dyslipidémia). Tie sa často po transplantácii ešte zväzňujú. Výsledkom je vyššie riziko kardiovaskulárnych príhod u pacientov transplantovaných pre NAFLD a rekurencia NAFLD v transplantovanej pečeni. **Rekurencia NAFLD** v transplantáte bola popísaná prvýkrát pred asi 25 rokmi a v roku 2003 vedci prvýkrát upozornili na skutočnosť, že NAFLD môže vzniknúť aj v transplantáte príjemcu, ktorý podstúpil transplantáciu z iného dôvodu ako je NAFLD – v tom prípade hovoríme o **de novo - NAFLD** v transplantovanej pečeni. Spoločným menovateľom v oboch prípadoch je zvýšený výskyt metabolického syndrómu u pacientov po transplantácii pečene. Odhaduje sa, že metabolický syndróm má po transplantácii pečene vyše polovica pacientov. U takmer polovice pacientov sa po transplantácii pečene vyvinie diabetes mellitus, u väčšiny pacientov vznikne dyslipidémia, u takmer všetkých pacientov artériová hypertenzia. K ich vzniku prispieva nárast telesnej hmotnosti predovšetkým v prvých šiestich mesiacoch po transplantácii pečene a imunosupresívna liečba. Kortikoidy stimulujú glukoneogénu a podobne ako kalcineurínové inhibítory zvyšujú výskyt diabetes mellitus po transplantácii. Cyklosporín a kalcineurínové inhibítory zvyšujú hodnoty krvného tlaku. U pacientov, ktorí užívajú cyklosporín je častejšia dyslipidémia.

Výskyt rekurencie NAFLD v štepe hodnotili viaceré štúdie. Ich limitáciou je skutočnosť, že išlo o retrospektívne štúdie, ktoré nemali jednotný dizajn. Podľa jednej z nich bola rekurencia NAFLD v štepe po roku asi 8%, po dvoch rokoch necelých 14%, po piatich rokoch takmer 25% a po desiatich rokoch približne 33%. Premošťujúca fibróza alebo cirhóza sa vyvinie po piatich rokoch u 5% pacientov a po 10 rokoch u 10% pacientov. Rekurencia NAFLD v štepe je častejšia u pacientov s genetickým

polymorfizmom PNPLA3 rs738409 – G. Rekurencia NAFLD v štepe je veľmi zriedka dôvodom na retransplantáciu.

Zaujímavým problémom je **de novo NAFLD** v štepe. Podľa jednej z prác de novo NAFLD vznikla v štepe u 18% pacientov, NASH u 9% pacientov. Výskyt de novo NAFLD v štepe znížilo užívanie inhibítorov angiotenzín - konvertujúceho enzýmu.

Netreba zabúdať aj na skutočnosť, že so stúpajúcou globálnou prevalenciou NAFLD stúpa aj výskyt **NAFLD u donorov pečene**.

#### 22.7.5.Extrahepatálne malignity

Pacienti s NAFLD majú vyšší výskyt extrahepatálnych malignít, ktoré sú podľa niektorých štúdií druhou najčastejšou príčinou úmrtí pacientov s NAFLD po kardiovaskulárnych príhodách. Ide predovšetkým o kolorektálny karcinóm, kde riziko stúpa hlavne v súvislosti s obezitou a karcinóm prsníka u žien.

### 22.8. Diagnostika

Diagnóza NAFLD je postavená na:

- dôkaze zvýšenej akumulácie tukov v pečeni zobrazovacou metódou alebo biopsiou
- vylúčení signifikantnej konzumácie alkoholu
- vylúčení sekundárnych príčin steatózy
- vylúčení iného ochorenia pečene

#### 22.8.1.Fyzikálne vyšetrenie

Pri fyzikálnom vyšetrení možno u časti pacientov zistiť hepatomegaliu, ktorá je u obéznych pacientov niekedy lekármi prehliadnutá. Zdá sa, že **hepatomegalia** je častejším nálezom u pacientov s pokročilou fibrózou. U pacientov s podozrením na NAFLD je dôležité previesť **antropometrické merania – výška, hmotnosť, obvod pásu. Index telesnej hmotnosti (z anglického Body Mass Index - BMI)** sa počíta ako hmotnosť v kilogramoch delená druhou mocninou výšky v metroch. Ide o parameter, ktorý ignoruje množstvo dôležitých faktorov ako je svalová hmota, distribúcia tuku a iné. Pomer **obvod pásu/odvod bokov (z anglického Waist to Hip ratio – WHR)** je pre stanovenie viscerálnej obezity priekaznejší a dlho sa používal na odhad zdravotného rizika. Z pohľadu definície metabolického syndrómu nie je jeho výpočet nutný, postačujúce je meranie obvodu pásu. Nevyhnutnou súčasťou vyšetrenia pacienta je **meranie krvného tlaku**.

#### 22.8.2.Laboratórne vyšetrenie

##### 22.8.2.1. Hepatálne enzýmy

Pacienti s NAFLD majú mierne až stredne zvýšenú hodnotu aspartát aminotransferázy (AST) a alanín aminotransferázy (ALT). Tieto iba výnimočne prevyšujú trojnásobok normy, takmer polovica pacientov s NAFLD má AST a ALT v norme. Ich pomer má ale diferenciálny - diagnostický význam. Pri NAFLD je pomer AST/ALT menej ako 1, na rozdiel od alkoholovej choroby pečene, kde pomer AST/ALT stúpa nad 2. Pomer AST/ALT stúpa u pacientov s NAFLD so závažnosťou zápalovo-nekrotických a fibrotických zmien. Aktivita gamaglutamyltranspeptidázy (GGT) je zvýšená, avšak nedosahuje hodnoty ako pri alkoholovej chorobe pečene. Hodnoty alkalickej fosfatázy (ALP) môžu byť u časti pacientov zvýšené, zriedkavo prekračujú dvojnásobok normy.

#### 22.8.2.2. *Parametre metabolického syndrómu*

Pacienti majú často zvýšenú glykémiu nalačno a hyperlipoproteinémiu (hypercholesterolémiu a hypertriacylglycerolémiu). Tie nehovoria nič o hepatálnej prognóze pacienta, ale sú markerom vyššieho kardiovaskulárneho rizika pacientov s NAFLD.

#### 22.8.2.3. *Parametre zápalu*

C reaktívny proteín (CRP) je všeobecný zápalový marker. Ešte citlivejší je vysoko senzitívny C reaktívny proteín (hs-CRP), ktorý koreluje s NASH, nakoľko NAFLD je spojená so subklinickým zápalom. U 20 – 50% pacientov s NAFLD sú zvýšené hodnoty feritínu, ktorý je markerom progresie.

#### 22.8.2.4. *Parametre hepatálnej insuficiencie*

Hyperbilirubinémia, hypoalbuminémia a porucha koagulácie signalizujú hepatálnu insuficienciu pri cirhóze pečene.

#### 22.8.2.5. *Autoprotilátky*

Až 21% pacientov s NAFLD má prítomné autoprotilátky typické pre autoimunitnú hepatitídu (antinukleárne protilátky – ANA, protilátky proti hladkej svalovine – ASMA).

#### 22.8.2.6. *Zobrazovacie metódy*

Ultrazvukové vyšetrenie pri NAFLD ukáže

- zväčšenú hyperechogénnu pečeň (veľká biela pečeň)
- zmazané venae hepaticae.

Ultrazvukové vyšetrenie pečene (USG) je kľúčové pre stanovenie diagnózy NAFLD. Ide o metódu ľahko použiteľnú, široko dostupnú, cenovo efektívnu. Senzitivita je 89%, špecificita 93%. Nevýhodou je nízka senzitivita pri ľahkej steatóze (<20%) a u veľmi obézných pacientov (>40kg/m<sup>2</sup>). Nevýhodou je aj subjektívna reprodukovateľnosť výsledku v závislosti od vyšetrujúceho. Napriek tomu predstavuje USG pečene metódu primárnej diagnostiky NAFLD.

**CT** vyšetrenie znázorní hypodenznú pečeň, v **MR** obraze je prítomný vysoký obsah tuku.

**MR spektroskopia** umožní kvantifikovať množstvo tuku v pečeni. V štúdií, ktorá porovnávala výsledky biopsie a MR spektroskopie sa ukázala tesná korelácia medzi oboma metódami, pokiaľ išlo o množstvo tuku v pečeni. Ani jedna z uvedených zobrazovacích metód ale nedokáže spoľahlivo oddeliť zápalovú zložku a fibrózu.

Množstvo tuku v pečeni možno merať aj metódou **controlled attenuation parameter (CAP)**, počas tranzientnej elastografie, tento modul však nie je súčasťou základného vybavenia tranzientného elastografu.

#### 22.8.2.7. *Biopsia pečene*

Biopsia pečene a následné histologické vyšetrenie ako jediné umožní súčasne stanoviť

- množstvo tuku v pečeni
- odlíšiť NAFL a NASH
- pokročilosť ochorenia (prítomnosť a stupeň fibrózy).

#### 22.8.2.7.1. Množstvo tuku pečeni

Steatóza znamená akumuláciu tuku vo viac ako 5% hepatocytoch. Ak je poškodených do 33% hepatocytov, hovoríme o ľahkej steatóze. Ak dochádza k akumulácii tuku v 33 až 66% hepatocytov, ide o stredne ťažkú steatózu. Pri poškodení viac ako 66% hepatocytov ide o ťažkú steatózu.

#### 22.8.2.7.2. Diagnóza NASH

Diagnóza nealkoholovej steatohepatitídy je rýdzo histologická a je postavená na troch kritériách, ktoré musia byť naplnené:

- steatóza hepatocytov
- balónovanie hepatocytov
- lobulárny zápal.

Histologický nález pri NASH je identický ako pri alkoholovej hepatitíde, častá je aj prítomnosť Malloryho teliesok, megamitochondrií a hepatálnej siderózy.

Na stanovenie gradingu (aktivity) NASH patológ používa NAS skóre, ktoré uvádza tabuľka číslo 22.12. Ide o validované skóre, ktoré je súčtom jednotlivých histologických parametrov pacienta s NASH. Nezahrňa fibrózu. Výsledok sa pohybuje v rozmedzí 0 až 8 bodov.

**Tabuľka číslo 22.2: NAS skóre**

steatóza	0	1	2	3
lobulárny zápal	0	1	2	3
balónovanie hepatocytov	0	1	2	

#### 22.8.2.7.3. Fibróza

Súčasťou zhodnotenia histologického nálezu je aj posúdenie prítomnosti a závažnosti fibrózy.

Fibróza pri NAFLD je hodnotená nasledovne:

štádium 1: v zóne 3 – perivenulárna, perisinusoidálna alebo pericelulárna fibróza

štádium 2: ako 1 + ložisková alebo difúzna portálna fibróza

štádium 3: ložisková alebo difúzna premostujúca fibróza

štádium 4: cirhóza

Histologické vyšetrenie je zlatým štandardom v diagnostike NAFLD, ale má množstvo nevýhod. Ide o invazívne vyšetrenie s limitovanou možnosťou opakovania, takže nie je možné hodnotiť dynamiku ochorenia. Patologické zmeny nie sú homogénne, čo môže skresliť hodnotenie a u 33 až 41% pacientov je stupeň fibrózy stanovený nesprávne. Vzhľadom na vysokú prevalenciu ochorenia nie je možné podrobiť biopsii všetkých pacientov. Preto sa intenzívne hľadali neinvazívne vyšetrenia na odlíšenie NAFL a NASH a stanovenie pokročilosti ochorenia (stupeň fibrózy).

#### 22.8.2.8. Neinvazívne markery

##### 22.8.2.8.1. Neinvazívne markery steatózy

**Fatty liver index (FLI)** slúži na zhodnotenie prítomnosti steatózy. Používa sa v bežnej praxi. Vypočítava sa z hodnoty BMI, obvodu pásu, GMT a hodnoty triacylglycerolov.

**Steatotest** je založený na hodnotách alfa 2 makroglobulínu, apolipoproteínu A1, haptoglobínu, celkového bilirubínu, GMT, ALT, glykémie nalačno, triacylglycerolov, cholesterolu, veku, pohlavia a BMI. Tento test je pokladaný za neefektívny.

##### 22.8.2.8.2. Neinvazívne markery steatohepatitídy

Bunková smrť, ktorá je jedným zo základných znakov NASH, súvisí s poškodením mitochondriálnej membrány a následným uvoľnením bielkovín do cytozolu. Jednou z nich je cytokeratín 18 (CK 18), ktorý kaspázy štiepia na fragmenty. Tie sa následne uvoľňujú do séra pacientov s NASH. CK 18 je spoľahlivým markerom hepatocelulárneho poškodenia, v bežnej praxi sa ale zatiaľ nevyužíva.

Jednoduchým markerom progresie je už spomínaný feritín.

##### 22.8.2.8.3. Neinvazívne markery fibrózy

###### 22.8.2.8.3.1. Biomarkery

Stanovenie stupňa fibrózy je kľúčové pre určenie prognózy pacienta s NAFLD. Ide o viaceré skórovacie systémy, ktoré vychádzajú buď zo základných, bežne dostupných laboratórnych parametrov a antropometrických meraní alebo o zložitejšie matematické modely, ktoré sú komerčne dostupné. Sú spoľahlivé pokiaľ ide o stanovenie pokročilej fibrózy. Prehľad neinvazívnych markerov fibrózy uvádza tabuľka 22.13. Najlepšie validované sérové markery na detekciu pokročilej fibrózy u pacienta s NAFLD sú FIB-4 skóre a NAFLD-skóre. Metaanalýza 64 štúdií ukázala, že FIB-4 skóre má 95% negatívnu prediktívnu hodnotu a 75 % pozitívnu prediktívnu hodnotu pre pokročilú fibrózu. NAFLD skóre s 82-90% pravdepodobnosťou predikuje a s 88-93% vylučuje pokročilú fibrózu.

**Tabuľka číslo 22.3: Neinvazívne markery fibrózy**

Marker	premenné
AST/ trombocyty index (APRI)	AST, trombocyty
AST/ALT	AST, ALT
BARD	BMI, AST/ALT, diabetes mellitus
BAAT	BMI, vek, ALT, triacylglyceroly
FIB -4 skóre	vek, trombocyty, AST, ALT
NAFLD skóre	vek, trombocyty, AST, ALT, BMI, albumín, PGT/ diabetes mellitus
Fibrometer	vek, hmotnosť, glykémia, AST, ALT, feritín, trombocyty
Fibrotest	haptoglobín, apolipoproteín A1, alfa2 – makroglobulín, celkový bilirubín, GMT
ELF (Enhanced Liver Fibrosis)	hyalurónová kyselina, tkanivový inhibítor metaloproteinázy 1, N – terminal – prokolagén III peptid

#### 22.8.2.8.3.2. Neinvazívne hodnotenie fibrózy meraním elasticity pečene

Pozri Hepatitída B.

### 22.9. Liečba

Stratégia liečby je postavená na:

- ovplyvnení inzulínovej rezistencie
- ovplyvnení tukového metabolizmu
- ovplyvnení oxidačného stresu.

Liečba zahŕňa:

- liečbu komponent metabolického syndrómu
- liečbu nealkoholovej steatohepatitídy
- liečbu komplikácií cirhózy pečene.

Cieľom liečby je:

- znížiť biochemickú aktivitu
- zlepšiť histologický nález
- znížiť riziko hepatálnych komplikácií (cirhóza pečene, hepatocelulárny karcinóm)
- znížiť riziko kardiovaskulárnych komplikácií
- znížiť riziko extrahepatálnych malígnych ochorení
- znížiť celkovú mortalitu pacientov.

Prognózu pacienta s NAFLD určuje stupeň fibrózy, preto sa hľadajú liečebné modalities, ktoré ovplyvnia fibrogenézu.

Liečebné opatrenia rozdeľujeme na nefarmakologické a farmakologické.

#### 22.9.1. Nefarmakologická liečba

Zlatým štandardom liečby NAFLD sú nefarmakologické opatrenia. Ich cieľom je dosiahnuť **redukciu telesnej hmotnosti**. Modifikácia životného štýlu, ktorá vedie k redukcii telesnej hmotnosti :

- zlepšuje inzulínovú senzitivitu
- zlepšuje hepatálne testy
- zlepšuje histologický nález vrátane zníženia akumulácie tuku v pečeni a zlepšenia fibrózy.

To, ako ovplyvní redukcia telesnej hmotnosti histologický nález, určuje veľkosť váhového úbytku. Ak pacient zníži telesnú hmotnosť o menej ako 5%, zníži sa akumulácia tuku v pečeni, pri váhovom úbytku do 10% ustúpi zápal a balónovanie hepatocytov, ale až pri poklese hmotnosti o viac ako 10% je ovplyvnená fibróza. Odporúčaná je teda redukcia hmotnosti o viac ako 10% v priebehu šiestich mesiacov. Tú možno dosiahnuť kombináciou redukcie energetického príjmu o 500 – 1000 kcal/deň v porovnaní s dennou energetickou potrebou a minimálne 150 – 200 minút telesného cvičenia týždenne. Aeróbne cvičenie a rezistený tréning majú porovnateľný efekt. V diéte je potrebné obmedziť jednoduché sacharidy a zvýšiť príjem omega 3- a omega 9- nenasýtených mastných kyselín. Problémom nefarmakologickej liečby je limitovaná dlhodobá adherencia a compliance pacientov.

### 22.9.2. Farmakologická liečba

Farmakologická liečba je indikovaná pri pokročilej fibróze F3 a F4, ale aj u pacientov s nižším stupňom fibrózy pri očakávanej rýchlej progresii danej prítomnosťou rizikových faktorov (vek nad 50 rokov, diabetes mellitus, zvýšené ALT) a u pacientov s vysokým stupňom nekroinflammácie v histologickom náleze.

Aktuálne nie je registrovaný liek, ktorý by bol indikovaný cielene na liečbu NAFLD resp. NASH, viaceré liečebné molekuly sú vo výskume – viď nižšie.

Prehľad registrovaných liečebných modalít, ktoré môžu zlepšiť priebeh NAFLD a ich mechanizmus účinku uvádza tabuľka číslo 22.14.

**Tabuľka č. 22.4: Prehľad farmakoterapie pacientov s NAFLD – registrované molekuly**

molekula	mechanizmus účinku
UDCA	antioxidačný, antifibrotický, protizápalový, imunomodulačný, antiapoptotický
silymarin	antioxidačný, antifibrotický, imunomodulačný, ochrana bunkových membrán
vitamin E	antioxidačný
statín	znižuje syntézu cholesterolu, pleiotropné účinky
fibrát	PPAR agonista
ezetimib	znižuje vstrebávanie cholesterolu z čreva, efekt na pečeň nebol potvrdený
metformin	biguanid, zvyšuje inzulínovú senzitivitu
thiazolidíndióny	PPAR agonisti, zvyšujú inzulínovú senzitivitu
GLP-1 analógy	priaznivý vplyv na inkretínovú os, znižujú telesnú hmotnosť
DPP-4 inhibítory	priaznivý vplyv na inkretínovú os, znižujú telesnú hmotnosť
SGLT-2 inhibítory	znižujú spätnú rezorpciu glukózy v proximálnom obličkovom tubule

#### 22.9.2.1. Látky s antioxidačným účinkom

##### 22.9.2.1.1. Ursodeoxycholová kyselina (UDCA)

UDCA v rámci dokázaných efektov ovplyvňuje viaceré procesy kľúčové v patogenéze NASH. V liečbe NASH sa využíva protizápalový, antioxidačný, imunomodulačný, antiapoptotický a antifibrotický účinok UDCA. UDCA u pacientov s NASH zlepšila hepatálne testy a histologický nález v zmysle ovplyvnenia steatózy a zápalu, ale iba v jednej štúdii ovplyvnila fibrózu. UDCA má potenciálne kardioprotektívny efekt, nakoľko priaznivo ovplyvňuje hrúbku intima /media karotíd a priaznivo ovplyvňuje lipidogram.

##### 22.9.2.1.2. Silymarin

Silymarin je látka, ktorá sa získava z plodov rastliny pestrec mariánsky. Priaznivý efekt tejto rastliny na pečeň bol známy už v stredoveku, kedy sa používal vo forme rôznych čajov. Silymarin je flavonoid,

ktorý má štyri izoméry: silybinín, izosilybinín, silychristín a silydianín. Vždy hlavným prvkom je silybinín.

Silymarin má nasledovné účinky:

- ochrana bunkových a mitochondriálnych membrán
- antioxidačný účinok
- priaznivý účinok na metabolizmus hepatocytov: zvýšenie biosyntézy proteínov, inhibícia syntézy cholesterolu
- antifibrotický účinok
- potenciálny imunomodulačný účinok.

U pacientov s NASH liečba silymarinom zlepšila NAS skóre a priaznivo ovplyvnila fibrózu.

#### 22.9.2.1.3. Vitamín E

Vitamín E u časti pacientov samostatne alebo v kombinácii s UDCA zlepšil steatózu, balónovanie a zápal. Dlhodobé užívanie zvyšuje riziko hemoragických cievnych mozgových príhod a rakoviny prostaty u mužov mladších ako 50 rokov, čo môže limitovať jeho použitie v klinickej praxi.

### 22.9.2.2. *Liečba komponent metabolického syndrómu u pacientov s NAFLD*

#### 22.9.2.2.1. Hypolipidemická liečba

##### 22.9.2.2.1.1. Statíny

Statíny sú kľúčové molekuly, ktoré znižujú kardiovaskulárne riziko. Statíny znižujú syntézu cholesterolu v bunke tým, že inhibujú kľúčový enzým syntézy cholesterolu 3 hydroxy – 3 metylglutaryl – CoA – reduktázu (HMG-CoA-reduktázu). V dôsledku zníženej syntézy cholesterolu bunky kompenzačne zvýšia počet LDL receptorov na svojom povrchu, čo má za následok zvýšené vychytávanie lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL). Výsledkom je pokles hladiny LDL – cholesterolu v sére. Hladiny HDL – cholesterolu a triacylglycerolov ovplyvňujú statíny iba mierne. Statíny ďalej pôsobia protizápalovo, antitromboticky a majú celý rad pleiotropných účinkov. Existujú viaceré vedecké dôkazy o tom, že pacienti s NAFLD profitujú z liečby statínmi, nakoľko tieto znižujú množstvo tuku v pečeni, znižujú stupeň fibrózy a znižujú riziko hepatocelulárneho karcinómu. Tiež znižujú kardiovaskulárne riziko pacientov s NAFLD.

##### 22.9.2.2.1.2. Fibráty

Fibráty znižujú hladiny triacylglycerolov a zvyšujú hladiny HDL – cholesterolu. Pôsobia na nukleárnej úrovni ako selektívni agonisti nukleárných receptorov aktivovaných peroxizomovými proliferátormi (z anglického peroxisome proliferatoractivated receptor - PPAR). PPAR rozdeľujeme na:  $\alpha$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  receptory. Fenofibrát, používaný na Slovensku je agonista PPAR  $\alpha$  receptorov, ktoré sú najviac exprimované v cievnej stene, v pečeni, srdci a obličkách. Liečba fibrátmi u pacientov s NAFLD zlepšuje hepatálne testy, ale nemá vplyv na histologický nález.

##### 22.9.2.2.1.3. Ezetimib

Ezetimib blokuje vstrebávanie cholesterolu v čreve. V kombinácii so statínom efektívne znižuje hladiny LDL – cholesterolu. Jeho priaznivý efekt na pečeň potvrdený nebol.

#### 22.9.2.2.2. Liečba diabetes mellitus 2.typ

##### 22.9.2.2.2.1. Inzulínové senzitizery

Vzhľadom na to, že inzulínová rezistencia hrá kľúčovú úlohu v patogenéze NAFLD, perspektívnou liečebnou modalitou sa javili inzulínové senzitizery. Inzulínové senzitizery sú látky, ktoré zvyšujú citlivosť periférnych tkanív na inzulín.

###### 22.9.2.2.2.1.1. Metformin

Metformin je orálne antidiabetikum zo skupiny bigvanidov. Jeho antiglykemický efekt je daný

- znížením glukoneogenézy v pečeni
- zvýšením vychytávania glukózy v kostrovom svalu
- znížením vstrebávania glukózy v čreve.

Okrem antiglykemického účinku má metformin rad paraglykemických účinkov ako je priaznivý vplyv na tukový metabolizmus, zápalové markery a endotelovú dysfunkciu. Napriek tomu sa priaznivý efekt metforminu na pečeň nepotvrdil. Existujú limitované údaje o tom, že metformin znižuje riziko HCC u pacientov s NAFLD.

###### 22.9.2.2.2.1.2. Thiazolidíndióny (glitazony)

Thiazolidíndióny sa podobne ako metformin zaraďujú medzi inzulínové senzitizery. Pôsobia na nukleárnej úrovni ako selektívni agonisti PPAR  $\gamma$ . PPAR  $\gamma$  receptory sú najviac exprimované v tukovom tkanive. Tu thiazolidíndióny zvyšujú vychytávanie mastných kyselín a glukózy a zvyšujú lipogenézu. Zároveň ovplyvňujú syntézu adipocytokínov. V kostrovom svalu zvyšujú citlivosť na inzulín, v pečeni znižujú glukoneogenézu. Thiazolidíndióny u pacientov s NASH zlepšili samostatne alebo v kombinácii s vitamínom E hepatálne testy a čiastočne histologický nález, ale nie fibrózu. Limitovaný efekt u pacientov s NASH a prítomné nežiadúce účinky (kostné zlomeniny, srdcové zlyhanie) umožňujú využiť ich len u malej skupiny pacientov s NASH a diabetes mellitus.

##### 22.9.2.2.2.2. Látky ovplyvňujú iktretínový os

Iktretínový os, ktorá ovplyvňuje metabolizmus glycidov, možno ovplyvniť dvojako:

- analógmi glukagónu podobnému peptidu (GLP -1)
- inhibítormi dipeptidyl peptidázy (DPP4).

###### 22.9.2.2.2.2.1. GLP1- analógy

GLP-1 analógy sú látky označované ako senzitizery inkretínovej osi. GLP1 (z anglického glucagon like peptid) je iktretín, produkovaný v tráviacom trakte, ktorý má svoje receptory na bunkách pankreasu, kde zvyšuje syntézu inzulínu. Tým znižuje glykémiu. Okrem toho zvyšuje pocit sýtosti a znižuje telesnú hmotnosť. Liraglutid, ktorý je jedným z GLP-1 analógov, u pacientov s NASH dokázateľne zlepšil histologický nález. Je možné, že ide o sekundárny efekt, ktorý vznikol v dôsledku redukcie hmotnosti pri liečbe liraglutidom.

###### 22.9.2.2.2.2.2. DPP4 - inhibítory (gliptiny)

Dipeptidyl peptidáza je enzým, ktorý rýchlo degraduje inkretíny, čo spôsobuje ich nedostatočný efekt. Inhibitor DPP4 sa viaže na aktívne miesto dipeptidyl peptidázy, čím inhibuje degradáciu GLP -1. Tak predĺži priaznivý účinok GLP -1 na glycidový metabolizmus. Zatiaľ existujú limitované údaje o vplyve gliptinov na priebeh NASH. Gliptiny zlepšili u pacientov s NASH hepatálne testy.

#### 22.9.2.2.3. SGLT-2 inhibítory (gliflozíny)

Inhibítory sodíkovo – glukózového kotransportéra 2 pôsobia na úrovni proximálneho tubulu obličky, kde sa nachádza sodíkovo glukózový kotransportér 2 zodpovedný za reabsorpciu glukózy z moča. U pacientov s diabetes mellitus 2.typ je zvýšená reabsorpcia glukózy z moča v dôsledku kompenzačného zníženia počtu SGLT -2. SGLT -2 inhibítory znižujú reabsorpciu glukózy z moča. Remogliflozid zlepšil histologický nález u pacientov s NASH a diabetes mellitus 2.typu.

#### 22.9.2.2.3. Nové molekuly

Vzhľadom na to, že ani jedna z vyššie spomínaných liečebných možností nespĺnila očakávania v zmysle ovplyvnenia kľúčového faktora, ktorý určuje prognózu pacienta s NAFLD – fibrózy, prebieha na tomto poli intenzívny medicínsky výskum.

Prehľad molekúl určených cielene na liečbu NASH v klinickom skúšaní uvádza tabuľka číslo 22.15. Z nich najviac preskúmaná je v súčasnej dobe **kyselina obeticholová**, ktorá je v USA a Európe registrovaná na liečbu primárnej biliárnej cholangitídy. Kyselina obeticholová je agonista Farsenoid X receptora (Fxr). Po perorálnom podaní sa viaže na Fxr, ktorý sa nachádza v jadre buniek pečene a čreva a predstavuje kľúčový regulátor metabolickej signálnej dráhy žľčových kyselín, zápalových, fibrotických a metabolických dráh. Aktiváciou Fxr sa zvyšuje prenos žľčových kyselín z hepatocytu, zvyšuje sa teda choleréza, tiež sa znižuje syntéza žľčových kyselín de novo. Výsledkom je zníženie toxického vplyvu žľčových kyselín na hepatocyt. Obeticholová kyselina u pacientov s NASH bez cirhózy pečene v porovnaní s placebom zlepšila histologický nález vrátane fibrózy. Pacienti liečení obeticholovou kyselinou sa sťažovali na pruritus.

Predpokladá sa, že budúcnosťou farmakoterapie bude kombinovaná liečba, ktorá ovplyvní viaceré procesy kľúčové v patogenéze NASH.

Tabuľka číslo 22.5. Prehľad farmakoterapie NAFLD – molekuly v klinickom skúšaní

molekula	mechanizmus účinku	Účinok
elafibranor	PPAR $\alpha$ / $\delta$ agonista	zvyšuje inzulínovú senzitivitu
kyselina obeticholová	Fxr agonista	má účinok na metabolizmus žľčových kyselín, glycidový a lipidový metabolizmus
tropifexor	2.generácia Fxr agonistu	má účinok na metabolizmus žľčových kyselín, glycidový a lipidový metabolizmus
cenicrivicor	antagonista chemokínového receptora typ 2 a typ 5	má protizápalový účinok
GS-0976	inhibitor acetyl – koenzým A- karboxylázy	inhibuje lipogenézu
selonsertib	selektívny inhibitor apoptóza – signál - regulujúcej kinázy 1	inhibuje apoptózu
emricasan	pankaspázový inhibitor	inhibuje apoptózu
solithromycin	makrolidové antibiotikum	ovplyvňuje črevný mikrobióm
simtuzumab	monoklonálna protilátka proti lyzyl – oxidáza – homológu 2	očakávaný antifibrotický efekt nebol potvrdený

### 22.9.3. Bariatrická a metabolická chirurgia

Bariatrická a metabolická chirurgia zahŕňa výkony, ktorých cieľom je dosiahnuť u morbidne obézneho pacienta redukciiu hmotnosti ( bariatrická chirurgia) alebo ovplyvniť komorbidity (metabolická chirurgia).

Ide o nasledovné výkony:

- žalúdočný bypass podľa Rouxa
- bandáž žalúdka
- rukávová resekcia žalúdka
- biliopankreatická diverzia
- biliopankreatická diverzia so zapojením duodena.

Metódy bariatrickej a metabolickej chirurgie sú perspektívne pre morbidne obézných pacientov s NASH. U pacientov s NASH, ktorí podstúpili gastrický bypass alebo bandáž žalúdka došlo ku zlepšeniu histologického nálezu vrátane fibrózy.

### 22.10. Literatúra

1. European Association For The Study Of The Liver. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2016; 64: 1388-1402.
2. Chalasani N., et al. The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2018; 67(1): 328 – 357.
3. Wegermann K., et al. Disease Pathways and Molecular Mechanisms of Nonalcoholic steatohepatitis. Clinical Liver Disease. 2018; 11(4): 87 – 91.
4. Younossi Z.M. The Epidemiology of Nonalcoholic Steatohepatitis. Clinical Liver Disease. 2018; 11(4): 92 – 94.

## 23. Primárne cholestatické choroby pečene (S.Dražilová)

Medzi primárne cholestatické choroby pečene zaraďujeme **primárnu biliárnu cholangioitídu (PBC)** a **primárnu sklerotizujúcu cholangioitídu (PSC)**. PBC a PSC sú primárne cholestatické choroby pečene, kde v klinickom obraze je prítomná cholestáza. Osobitnú jednotku predstavuje **IgG4 choroba**.

**Cholestáza** klinicky znamená retenciu všetkých látok, ktoré sa normálne vylučujú žľazou, v krvi. Hlavným príznakom je pruritus, ktorý je pripisovaný hromadeniu žľazových kyselín, aj keď korelácia medzi intenzitou pruritu a hladinami žľazových kyselín nikdy nebola potvrdená. Pruritus pri cholestáze je najintenzívnejší v noci a pacienti sa sťažujú najmä na svrbenie trupu a horných aj dolných končatín. Pruritus u pacientov s primárne cholestatickými chorobami pečene býva úporný, zásadne ovplyvňuje kvalitu života týchto pacientov a môže rozhodovať o zaradení pacienta na čakací list na transplantáciu pečene. Dlhotrvajúci pruritus vedie k hyperpigmentáciám na koži. Stúpa celkový, ale hlavne konjugovaný bilirubín v sére, čo sa manifestuje verdínovým ikterom. Porucha vylučovania žľazových kyselín do čreva vedie ku malabsorpcii so steatoreou a deficitom vitamínov rozpustných v tukoch. Deficit vitamínu D vedie ku osteomalácii a osteoporóze s následnými bolesťami a patologickými fraktúrami. Dochádza k zvýšeniu hladiny cholesterolu v sére, dôsledkom čoho je tvorba xantómov a xantelaziem, aj keď priama korelácia medzi hodnotami cholesterolu a xantelazmami potvrdená nebola. Deficit vitamínu A sa prejaví šeroslepotou, deficit vitamínu K krvácanými prejavmi. Hladina alkalické fosfatázy je zvýšená, podobne stúpa sérová gama - glutamyl - transpeptidáza.

### 23.1. Primárna biliárna cholangioitída

Primárna biliárna cholangioitída je autoimunitné zápalové ochorenie charakterizované deštrukciou malých intrahepatálnych žľazovodov. Ochorenie prvý krát popísal v roku 1851 Addison a Gull. Pôvodný názov primárna biliárna cirhóza sa nepoužíva, nakoľko cirhózou je až v poslednom štádiu.

#### 23.1.1. Epidemiológia

Incidenca primárnej biliárnej cholangioitídy kolíše od 250 pacientov / milión obyvateľov v Južnom Walese a severovýchodnom Anglicku po 25 pacientov / milión obyvateľov v Austrálii a v Kanade. V najnovšej epidemiologickej štúdii, ktorá hodnotí 50% populácie Holandska, bola prevalencia PBC 13,2 pacientov na 100 000 obyvateľov.

Ochorenie predominantne postihuje ženy, s prevahou 9:1 v porovnaní s mužmi. Príčina nie je známa. Uvažuje sa o imunologickej tolerancii, ktorej komponenta je viazaná na gén umiestnený na X chromozóme.

Klinicky sa manifestuje väčšinou v 4 – 5 dekáde.

#### 23.1.2. Etiopatogenéza

Primárna biliárna cholangioitída je autoimunitné ochorenie charakterizované silnou asociáciou s produkciou antimitochondriálnych protilátok. Jej patogenéza je neznáma, ale predpokladá sa interakcia genetických a environmentálnych faktorov. Primárnym cieľom zápalu nie je hepatocyt, ale bunky malých interlobulárnych žľazovodov. Ochorenie sa manifestuje u geneticky disponovaného jedinca po tom, čo vonkajší faktor fenoménom molekulovej mimikry aktivuje autoimunitnú odpoveď. Molekulové mimikry znamenajú, že vonkajší antigén navodí imunitnú reakciu, ktorá je namierená proti štrukturálne podobnému endogénemu antigénu. Tým je pri PBC štvorica mitochondriálnych

autoantigénov, označovaná ako M2 subtyp, ktorá sa zúčastňuje procesu oxidatívnej dekarboxylácie ketokyselín na vnútornej mitochondriálnej membráne. Ide o E2 podjednotku pyruvát dehydrogenázového komplexu (PDC-E2), oxoacid dehydrogenázový komplex pre rozvetvené reťazce, 2 – oxoglutarát dehydrogenázový komplex a dihydrolipoamid dehydrogenáza viažúci proteín.

Ako hlavné vonkajšie spúšťacie faktory ochorenia boli identifikované fajčenie – aktívne aj pasívne a recidivujúce infekcie močových ciest (hlavne *Escherichia coli*). Vplyv xenobiotík ako farby na vlasy, laky na nechty a parfémy ostáva nejasný, podobne protektívny vplyv hormonálnej antikoncepcie. Výsledkom uvedeného je T- lymfocytmi sprostredkovaná zápalová odpoveď na epitelové bunky malých intrahepatálnych žľazových ciest, predovšetkým na PDC-E2 antigén, ktorá vedie k ich zničeniu. Poškodenie hepatocytu je druhotné, vplyvom akumulovaných toxických žľazových kyselín. Zároveň sa aktivuje humorálna imunita. Antimitochondriálne protilátky ( AMA - protilátky), produkované aktivovanými B- lymfocytmi má 95% pacientov s PBC a majú 98% špecifitu pre PBC. Ich význam v patogenéze ostáva nejasný. Ukazuje sa, že titre antimitochondriálnych protilátok nekorelujú s progresiou ochorenia, nie je rozdiel v priebehu ochorenia medzi pacientmi AMA pozitívnymi a negatívnymi a prítomnosť protilátok neovplyvňuje schopnosť organizmu odpovedať na liečbu ursodeoxycholovou kyselinou ( vid' liečba). Zdá sa teda, že antimitochondriálne protilátky majú rýdzo diagnostický význam.

### 23.1.3. Klinický obraz

Ochorenie sa zväčša vyvíja niekoľko desiatok rokov a prebieha v troch fázach:

#### 23.1.3.1. *Predsymptomatická fáza*

Pacient nemá žiadne klinické príznaky, iba laboratórne známky. Ochorenie sa zachytí náhodne. Ukazuje sa, že až 50% asymptomatických pacientov nemá ťažkosti viac ako 10 rokov.

#### 23.1.3.2. *Symptomatická fáza*

U pacienta dochádza k vývoju klinických príznakov:

- autoimunitného ochorenia, kde hlavným prejavom je únavový syndróm
- cholestázy: podrobne pozri vyššie

#### 23.1.3.3. *Fáza komplikácií*

Rozvíja sa obraz cirhózy pečene s jej komplikáciami. Ikterus spravidla predbieha ascites, koagulopatiu a encefalopatiu a je zlým prognostickým znakom. Portálna hypertenzia vedie okrem ascitu ku splenomegalii s hypersplenizmom a tvorbe pažerákových varixov. Hepatocelulárny karcinóm u pacientov s PBC je pomerne vzácny a vzniká častejšie u mužov s PBC.

#### 23.1.3.4. *Extrahepatálne príznaky*

Extrahepatálne príznaky má asi 80% pacientov s PBC. Vznikajú zväčša na autoimunitnom podklade. Ide o:

- **postihnutie štítnej žľazy** v zmysle autoimunitnej tyroiditídy, klinicky sa manifestujúcej zväčša hypotyreózou, zriedkavejšie hypertyreózou
- **reumatologické príznaky** ako sicca syndróm (znížená sekrécia slín a sĺz), Sjogrenov syndróm, reumatoidná artritída, CREST syndróm (kalcinóza kože, Rayndauov syndróm, poruchy motility pažeráka, skleroderma, telangiektázie)
- celiakiu

- **postihnutie obličiek** v zmysle renálnej tubulárnej acidózy, tubulointersticiálnej nefritídy, glomerulonefritídy, asymtomatickej bakteriúrie
- **postihnutie pľúc** v zmysle pľúcnej fibrózy
- **cholecystolitíazu**, ktorá vzniká asi u tretiny pacientov s PBC.

#### 23.1.4. Diagnostika

##### 23.1.4.1. Fyzikálne vyšetrenie

Fyzikálny nález závisí od pokročilosti ochorenia. U časti pacientov v symptomatickej fáze je prítomná hepatomegalia. Na pruritus upozorňujú exkoriácie a hyperpigmentácie na koži. Prejavom cholestázy sú xantelazmy. S pokročilosťou ochorenia vzniká ikterus a známky cirhózy pečene. Struma signalizuje postihnutie štítnej žľazy.

##### 23.1.4.2. Laboratórne vyšetrenie

###### 23.1.4.2.1. Biochemické vyšetrenie

Včasným biochemickým markerom je elevácia alkalickkej fosfatázy (ALP) a gama – glutamil-transpeptidázy (GGT). Alkalická fosfatáza je okrem pečene produkovaná aj črevom, kosťami a placentou a stúpa nielen pri cholestáze, ale aj v gravidite, pri kostných procesoch (metastázach do kostí, Pagetovej chorobe) a v období intenzívneho rastu. Pri rozlíšení extrahepatálnych frakcií má práve význam súčasná elevácia GGT. Neskôr stúpa celkový, ale hlavne konjugovaný bilirubín v sére. Cholesterol v sére je zvýšený, avšak aterogénna dyslipidémia nie je typická, naopak, stúpa HDL - cholesterol a hladiny triacylglycerolov sú zväčša v norme. Sérový imunoglobulín M je zvýšený asi u 75% pacientov s PBC.

###### 23.1.4.2.2. Vyšetrenie autoprotílátok

Sérologické vyšetrenie je kľúčové v diagnostike PBC. Skriningovou metódou je nepriama imunofluorescencia, na ktorú naväzuje ELISA (z anglického enzyme-linked immunosorbent assay) a Western blotting.

**Antimitochondriálne protílátky proti M2 (AMA M2)** má 95% pacientov s PBC a majú 98% špecificitu pre PBC. Ich prevalencia je zvýšená tiež u príbuzných pacientov s PBC. AMA M2- protílátky sú silným indikátorom PBC.

**Antinukleárne protílátky (ANA)** má 25% až 60% pacientov s PBC. U pacientov s PBC je potenciálnym antigénom, proti ktorému sa tvoria ANA protílátky, proteín **Gp210**. Ide o glykoproteín, ktorý je súčasťou jadrovej membrány. U približne 20% pacientov sú prítomné protílátky proti **Sp-100**, čo je taktiež antigén jadra. Antinukleárne protílátky anti - Gp210 a anti Sp -100 sú označované ako PBC - špecifické ANA – protílátky a majú význam pre stanovenie diagnózy PBC u AMA-M2 negatívnych pacientov.

U pacientov s PBC sa môžu vyskytnúť aj iné protílátky, ktoré nemajú diagnostický význam, ale signalizujú koincidenciu s iným autoimunitným ochorením (pozri extrahepatálne príznaky), napr. protílátky proti tyreoglobulínu, tkanivovej transglutamináze, endomýziu a podobne.

##### 23.1.4.3. Zobrazenie metódy

USG, CT a MR vyšetrenie má význam v diferenciálnej diagnostike, nakoľko USG, CT

a MR nálezy nie sú pre diagnózu PBC patognomické.

#### 23.1.4.4. *Biopsia pečene*

Rozlišujeme štyri histologické štádiá PBC:

1. portálna hepatitída a granulomatózny zápal žlčových
2. periportálna hepatitída a proliferácia žlčových
3. fibróza s tvorbou väzivových sept
4. cirhóza

Diagnóza PBC je potvrdená pri splnení minimálne dvoch z troch nasledovných kritérií:

- elevácia ALP
- pozitivita AMA M2 - protilátok, alebo pozitivita pre PBC špecifických ANA -protilátok
- histologický nález korešpondujúci s diagnózou PBC.

Z uvedeného je zrejmé, že histologické vyšetrenie nie je nutnosťou pre stanovenie diagnózy a má význam hlavne u pacientov, u ktorých máme diagnostické rozpaky a u pacientov s podozrením na overlap s autoimunitnou hepatitídou ev. NASH. Stupeň fibrózy, ktorá odzrkadľuje pokročilosť ochorenia, možno podobne ako pri iných ochoreniach pečene stanoviť meraním elasticity pečene.

#### 23.1.5. Liečba

##### 23.1.5.1. *Ursodeoxycholová kyselina (UDCA)*

UDCA je liekom voľby u pacientov s PBC. Ide o terciárnu žlčovú kyselinu, ktorá sa v žlči človeka vyskytuje v relatívne nízkom množstve, ale po jej perorálnom podaní sa jej koncentrácia v žlči zvýši niekoľkonásobne, čo môže ovplyvniť funkciu pečene nasledovnými spôsobmi:

- priamym hepato-cytoprotektívnym efektom
- ovplyvnením enterohepatálnej cirkulácie poolu solí žlčových kyselín
- potenciálnym choleretickým efektom
- imunomodulačným efektom.

UDCA bola identifikovaná v žlči medveďa čierneho žijúceho v Číne a sušená medveďia žlč bola oddávna využívaná v čínskej medicíne. Jej chemická štruktúra bola objasnená v roku 1936 v Japonsku a vtedy sa začala používať v Japonsku ako hepatoprotektívum.

Liečba UDCA u pacientov s PBC vedie k zlepšeniu biochemických parametrov, histologického nálezu, oddŕaľuje transplantáciu pečene a zlepšuje prežívanie pacientov. Prehľad kritérií na hodnotenie biochemickej odpovede uvádza tabuľka . V prípade, že pacient dosiahne biochemickú odpoveď (tab 23.16), hovoríme, že je responder na UDCA. Predikcia odpovede na UDCA má veľký význam pre určenie prognózy pacientov s PBC, nakoľko podľa jednej štúdie mali pacienti s PBC, ktorí dosiahli biochemickú odpoveď podobné prežívanie ako zdravá populácia. Odporúčaná je dávka 13-15mg/kg hmotnosti pacienta.

##### 23.1.5.2. *Obeticholová kyselina (OCA)*

OCA je alternatívou pre pacientov, ktorí neodpovedajú na liečbu UDCA. Ide o agonistu Farsenoid X receptora (pozrie liečba NAFLD). Liečba OCA viedla k signifikantnému poklesu hladiny bilirubínu a alkalickéj fosfatázy v porovnaní s pacientami, ktorí dostávali placebo, avšak nevedla k zníženiu fibrózy. Viac ako polovica pacientov, ktorí boli liečení obeticholovou kyselinou, mala pruritus.

**Tabuľka č.23.1. Hodnotenie odpovede na liečbu UDCA u pacientov s primárnou biliárnou cholangitídou.**

Kvalitatívna definícia	Čas (mesiace)	Zlyhanie liečby
Rochester	6	ALP $\geq$ 2x ULN alebo Mayo skóre $\geq$ 4,5
Barcelona	12	Pokles ALP $\leq$ 40 % alebo ALP $\geq$ 1x ULN
Paris I	12	ALP $\geq$ 3x ULN alebo AST $\geq$ 2x ULN alebo Bilirubín > 17,1 umol/l
Rotterdam	12	Bilirubín $\geq$ 1x ULN alebo Albumín < 1x ULN
Toronto	24	ALP > 1,67x ULN
Paris II	12	ALP $\geq$ 1,5x ULN alebo AST $\geq$ 1,5x ULN alebo Bilirubín > 17,1 umol/l
Ehime	6	Pokles GMT $\leq$ 70 % a GMT $\geq$ 1xULN
Kontinuálne skórovacie systémy	Čas (mesiace)	Skórovacie parametre
UK-PBC	12	Bilirubín, ALP a AST v 12. mesiaci, albumín a trombocyty na začiatku liečby
GLOBE	12	Bilirubín, ALP, albumín, trombocyty v 12. mesiaci, vek na začiatku liečby

#### 23.1.5.3. Liečba pruritu

Terapeuticky zle je u pacientov s PBC ovplyvniteľný **pruritus**. Liečba **antihistaminikami, barbiturátmi a cholestyramínom** nemá očakávaný efekt.

#### 23.1.5.4. Substitúcia vitamínov a minerálov

Deficit vitamínov rozpustných v tukoch, hlavne **vitamínu D** možno substituovať, podobne deficit kalcia.

### 23.2. Primárna sklerotizujúca cholangitída

Primárna sklerotizujúca cholangitída (PSC) je cholestatické ochorenie, charakterizované fibrotizujúcim zápalom žlčových ciest s progresívnym priebehom nezriedkavo vyúsťujúcim do koncovej fázy pečenej choroby. Výsledkom fibrotizujúceho zápalu sú multifokálne striktúry a dilatácie na malých a veľkých žlčových cestách. Termín primárna má za cieľ odlíšiť iné nozologické jednotky, pri ktorých stenózy žlčových ciest vznikajú ako komplikácia, ako sú choledocholitiáza, baktériová cholangitída, pooperačné komplikácie po výkonoch na hepatobiliárnom systéme, alebo

cholangiopatia asociovaná s HIV. Ochorenie má progresívny charakter a nie je dostupná žiadna liečba, ktorá by zastavila progresiu ochorenia. Častá je asociácia s inými autoimunitnými chorobami, predovšetkým s ulceróznou kolitídou. Pacienti majú vyššie riziko malignít – hepatocelulárneho, cholangiocelulárneho a kolorektálneho karcinómu.

#### 23.2.1. Klasifikácia

1. globálna forma – postihujúca veľké aj malé žľčové cesty
2. forma postihujúca malé žľčové cesty: má lepšiu prognózu ako globálna forma
3. forma postihujúca veľké žľčové cesty

#### 23.2.2. Epidemiológia

PSC je radená medzi zriedkavé choroby. Vyšší výskyt v krajinách západného sveta súvisí okrem genetických faktorov aj s lepšou diagnostikou v týchto krajinách. Epidemiológia ochorenia je chabo dokumentovaná. Najznámejšie sú údaje z Holandska, kde bola popísaná incidencia PSC 0,5 pacienta na 100 000 obyvateľov ročne a prevalencia 6 pacientov na 100 000 obyvateľov. Prevalencia je vyššia u prvostupňových príbuzných pacientov s PSC. Incidencia je vyššia u mužov ako u žien (2:1), priemerný vek v čase stanovenia diagnózy je približne 40 rokov. Popísané boli ale aj prípady PSC u detí. Ochorenie je asociované s ulceróznou kolitídou (UC). Odhaduje sa, že ulceróznou kolitídu má asi 70% pacientov s PSC, pri rutinnom vykonávaní biopsie rekta a sigmy u pacientov s PSC je reálna prevalencia UC ešte vyššia. UC môže u pacienta s PSC vzniknúť v priebehu života kedykoľvek, aj po transplantácii pečene. Priemerné prežívanie pacienta s PSC bez transplantácie je približne 10 až 12 rokov.

#### 23.2.3. Etiopatogenéza

Etiopatogenéza PSC nie je známa. Je možné, že ide o autoimunitné ochorenie namierené proti cholangiocytom. Pre účasť autoimunitných mechanizmov svedčí aj častá koincidencia PSC a UC. U týchto pacientov sa predpokladá, že sa v patogenéze uplatňujú aktivované T lymfocyty z čreva, ktoré sa portálnym riečiskom dostávajú do pečene, kde poškodzujú cholangiocyty. Ďalším faktom, ktorý svedčí pre autoimunitnú genézu je vysoký výskyt perinukleárných antineutrofilných cytoplazmatických protilátok (pANCA) u pacientov s PSC.

Približne desaťnásobne vyšší výskyt PSC u príbuzných pacientov s PSC svedčí pre účasť genetických mechanizmov v patogenéze ochorenia. Zvýšené riziko majú nosiči HLA-B8, HLA-DR2, DR3 a DR6 alely. Z enviromentálnych faktorov je pozornosť venovaná baktériovým infekciám a endotoxémii, vírusovým infekciám, medi a žľčovým kyselinám. Otázna je úloha ischémie v patogenéze ochorenia. Fajčenie má podobne ako pri UC protektívny efekt. Môžeme sa domnievať, že patogenéza je komplexná, kedy u geneticky disponovaného jedinca vplyvom vonkajších faktorov dochádza k aktivácii autoimunitných mechanizmov.

#### 23.2.4. Klinický obraz

Klinický obraz je kombináciou príznakov autoimunitného ochorenia a ochorenia žľčových ciest. V počiatočných štádiách sú pacienti asymptomatickí. Neskôr sa pridruží únava a známky cholestázy, hlavne pruritus ev. aj ikterus, pacienti sa sťažujú na tlak pod pravým rebrovým oblúkom. Stupeň únavy nekoreluje s pokročilosťou poškodenia žľčových ciest. Svrbenie znižuje kvalitu života pacientov. Úporné je hlavne v nočných hodinách, najvýraznejšie na horných aj dolných končatinách, v záverečných fázach ochorenia sa môže zmierniť. Typické pre PSC sú opakované ataky akútnej

baktériovej cholangitídy, ktoré vznikajú v dôsledku stagnácie žlče za stenózou. Prejavujú sa Charcotovou triádou zahŕňajúcou bolesť pod pravým rebrovým oblúkom, triašku a ikterus.

V neskoršom štádiu sa vyskytujú známky cholestázy (steatorea, deficit vitamínov rozpustných v tukoch) a cirhózy pečene (prejavy portálnej hypertenzie s pavúčkovými névami, palmárny erytém, ascites, krvácanie z pažerákových varixov, hepatálna encefalopatia).

Asi 70% pacientov s PSC má UC, naopak PSC majú asi len 4% pacientov s UC. Pacienti s PSC majú častejší výskyt extenzívnej kolitídy a backwash- ileitídy. Cca 10% pacientov s PSC má Crohnovu chorobu alebo nedefinovanú kolitídu.

### 23.2.5. Komplikácie

PSC je chronické progresívne ochorenie. Komplikácie u pacientov s PSC zahŕňujú:

- následky cholestázy
- komplikácie cirhózy a portálnej hypertenzie
- ataky akútnej cholangitídy
- dominantnú stenózu
- malígne ochorenia
- koincidenciu s autoimunitnými ochoreniami.

Dominantná stenóza sa vyvinie asi u 60% pacientov s PSC. Je definovaná ako zúženie lumen ductus hepatocholedochus na menej ako 1,5mm alebo zúženie lumen hepatálnych vývodov na menej ako 1mm. Klinicky sa manifestuje ikterom, progresiou cholestázy a niekedy cholangitídou. Veľmi ťažko ju odlišujeme od cholangiocelulárneho karcinómu. Nutné je cytologické vyšetrenie ev. cholangioskopia.

Pacienti s PSC majú vyššie riziko hepatocelulárneho karcinómu prameniace z prítomnej cirhózy pečene, vyššie riziko cholangiocelulárneho karcinómu, ktorý sa často diagnostikuje neskoro a vyššie riziko karcinómu žlčníka a kolorektálneho karcinómu. Riziko hepatobiliárnych malignít je u pacientov s PSC asi 400násobne vyššie ako u všeobecnej populácie. Na riziko vzniku cholangiocelulárneho karcinómu treba myslieť pri náhlom zhoršení stavu s hmotnostným úbytkom a ikterom, pri objavení sa novej dominantnej stenózy a nových zmenách na žľčových vývodoch. Rizikovým faktorom vzniku cholangiocelulárneho karcinómu u pacientov s PSC je vyšší vek, konzumácia alkoholu, dlhé trvanie IBD pred stanovením diagnózy PSC a kolorektálny karcinóm v anamnéze. Cholangiocelulárny karcinóm sa u pacientov s PSC diagnostikuje veľmi ťažko. V jednej práci až 10% pacientov, ktorí podstúpili transplantáciu pečene pre PSC, malo nepoznaný cholangiocelulárny karcinóm. Prevalencia karcinómu žlčníka u pacientov s PSC je 3 až 14%. Riziko kolorektálneho karcinómu je u pacientov s PSC asi 10násobne vyššie. Vyššie riziko kolorektálneho karcinómu u týchto pacientov pretrváva aj po transplantácii pečene. Vyššie riziko malignít majú pacienti s PSC postihujúcou veľké žľčové cesty v porovnaní s pacientmi s PSC postihujúcou malé žľčové cesty a pacienti s PSC a UC v porovnaní s pacientmi bez UC.

Viac ako 70% pacientov s PSC trpí súčasne inými autoimunitnými a imunitou mediovanými ochoreniami (nezriedka súčasne viacerými) ako je overlap s autoimunitnou hepatitídou, sarkoidóza, celiakia, ochorenia štítnej žľazy, reumatoidná artritída, psoriáza a iné.

## 23.2.6. Diagnostika

### 23.2.6.1. Fyzikálne vyšetrenie

Výsledky fyzikálneho vyšetrenia sú podobne ako pri PBC dané pokročilosťou ochorenia – pozri PBC.

### 23.2.6.2. Laboratórne vyšetrenie

#### 23.2.6.2.1. Biochemické vyšetrenie

V základnom biochemickom vyšetrení je prítomný cholestitický rys daný eleváciou alkalické fosfatázy a gama - glutamyltranspeptidázy s eleváciou aminotransferáz alebo bez. Hladiny bilirubínu má asi 70% pacientov v čase stanovenia diagnózy v norme. S pokročilosťou ochorenia stúpa bilirubín, klesá albumín a predlžuje sa protrombínový čas, vzniká pancytopenia, ktorá je prejavom hypersplenizmu. Častým nálezom je zvýšená hodnota IgM. Asi 50% pacientov má zvýšené hodnoty IgG, čo sťažuje odlišenie od IgG4 cholangitídy – vid' nižšie.

#### 23.2.6.2.2. Sérologické vyšetrenie

Asi 70% pacientov s PSC má prítomné už spomínané perinukleárne antineutrofilné cytoplazmatické protilátky (pANCA). Na rozdiel od PBC prítomnosť autoprotilátok nie je kľúčová pri stanovení diagnózy, ale má význam diferenciálne – diagnostický.

#### 23.2.6.2.3. Onkomarkery

Pacienti s PSC a cholangiocelulárnym karcinómom majú vyššie hodnoty CA19-9. Použitie CA 19-9 ako skriningovej metódy na vyhľadávanie pacientov s cholangiocelulárnym karcinómom nie je rutinne odporúčané. Hodnoty CA19-9 stúpajú nielen pri cholangiocelulárnom karcinóme, ale aj pri akútnej cholangitíde a s ústupom zápalu klesajú.

### 23.2.6.3. Zobrazovacie metódy

Zobrazovacie vyšetrenie žľových ciest je kľúčové pri stanovení diagnózy aj odlišení jednotlivých foriem PSC. **USG brucha** nemá diagnostický význam, nakoľko časť pacientov má úplne normálny nález. U časti pacientov sú viditeľné zhrubnuté steny žľovodov a dilatácie. USG má ale význam pri záchyť patologických nálezov na žľčníku u pacientov s PSC.

Zlatým štandardom pre stanovenie diagnózy je **MRI-cholangiopankreatikografia (MRCP)**, ktorá má pri tejto diagnóze približne 90% senzitivitu a špecificitu. Typickým nálezom sú početné multifokálne striktúry žľových ciest s prestenotickými dilatáciami pripomínajúce perlový náhrdelník. U väčšiny pacientov sú postihnuté extrahepatálne aj intrahepatálne žľové cesty. U menej ako 25% pacientov sú postihnuté len intrahepatálne žľové cesty. Izolované postihnutie extrahepatálnych žľových ciest je zriedkavé. MRCP je dnes vnímaná ako metóda voľby pri diagnostike PSC. Jej výhodou v porovnaní s ERCP je jej neinvazívnosť aj skutočnosť, že dokáže lepšie zhodnotiť anatomicke pomery za stenózou. Nevýhodou je fakt, že nedokáže zachytiť včasné štádiá ochorenia.

**Endoskopická retrográdna cholangiopankreatikografia** má diagnostický význam pri podozrení na počiatočné štádium PSC a to hlavne u pacientov s UC s normálnym nálezom na MRCP a vysokou klinickou indíciou na PSC. Inak je jej význam predovšetkým terapeutický s možnosťou odberu cytologických vzoriek (brush). Je indikovaná pri náleze dominatnej stenózy a podozrení na cholangiocelulárny karcinóm. Senzitivita ERCP – navigovanej biopsie alebo cytológie je len akolo 60%. Zdokonalením bežnej cytológie je fluorescenčná in situ hybridizácia (FISH).

**Cholangioskopia** umožňuje priamy endoskopický pohľad do žlčového stromu a odber vzoriek na histológiu s cieľom zvýšiť diagnostickú výťažnosť vyšetrenia. Tradičná technika mother – baby bola nahradená digitálnou verziou SpyGlassu, ktorá sa postupne stáva dostupnou aj na Slovensku.

#### 23.2.6.4. *Biopsia pečene*

Histologické vyšetrenie má u pacientov s PSC len obmedzený význam. Indikované je u pacientov s laboratórnym obrazom cholestázy pri podozrení na PSC malých žlčovodov. Ide o formu s klinickým, laboratórnym a histologickým obrazom typickým pre PSC, avšak s normálnym cholangiogramom. Diagnózu potvrdzuje nález koncentrickej fibrózy okolo žlčovodov. Druhou indikáciou na biopsiu je podozrenie na prekryvný syndróm s autoimunitnou hepatitídou.

Histologicky rozlišujeme štyri štádiá PSC:

1. portálne: portálny edém, portálna hepatitída s lymfocytovou infiltráciou, nedeštruktívna cholangitída
2. periportálne: periportálna fibróza
3. septálne: bridging fibróza
4. cirhóza

#### 23.2.7. *Skríning malignít u pacientov s PSC:*

- USG brucha jedenkrát ročne s cieľom zachytiť abnormality žlčníka
- kolonoskopia pri stanovení diagnózy s biopsiami a potom jedenkrát ročne u pacientov s potvrdenou diagnózou IBD
- niektorí autori odporúčajú realizovať jedenkrát ročne MRCP s cieľom zachytiť dominantnú stenózu, pri podozrení na cholangioeelárny karcinóm je indikované ERCP a cytologické vyšetrenie s FISH ev. cholangioskopia.

#### 23.2.8. *Liečba*

##### 23.2.8.1. *Transplantácia pečene*

Neexistuje kuratívna liečba PSC, jedinou kuratívnou modalitou je **transplantácia pečene**. Tá je indikovaná okrem pokročilého ochorenia aj u pacientov s recidívou bakteriovej cholangitídy. Pacienti po transplantácii sú ohrození rekurenciou ochorenia, ktorú je ťažké odlíšiť od chronickej rejekcie, CMV infekcie, ischemického alebo poliekového poškodenia.

Cieľom liečby v súčasnosti je preto znížiť symptómy a zlepšiť kvalitu života pacienta.

##### 23.2.8.2. *Ursodeoxycholová kyselina*

Hoci je **UDCA** efektívna liečebná modalita, ktorá predlžuje prežívanie pacientov s PBC, nebol preukázaný jej efekt na prežívanie pacientov s PSC a neexistuje všeobecné odporúčanie na jej podávanie u pacientov s PSC. UDCA v dávke 10 – 20mg/kg denne v rôznych štúdiách u časti pacientov zlepšuje hepatálne testy, znižuje symptómy a znižuje riziko kolorektálneho karcinómu. UDCA vo vysokých dávkach (25-30mg/kg) nespomalila progresiu ochorenia, naopak, ukázala sa ako škodlivá pre pacientov s pokročilým ochorením, kde napriek zlepšeniu v hepatálnych testoch skrátila prežívanie pacientov bez transplantácie pečene a zvýšila riziko cholangiocelulárneho karcinómu.

#### 23.2.8.3. *Imunosupresívna liečba 23.2.8.3.*

Napriek tomu, že sa predpokladá účasť autoimunitných mechanizmov v patogenéze PSC, imunosupresívna liečba prináša benefit len pre pacientov s overlap s AIH.

#### 23.2.8.4. *Antibiotiká 23.2.8.4.*

Dlhodobá antibiotická profylaxia je odporúčaná u pacientov s opakovanými cholangitídami, krátkodobá u pacientov, ktorí podstupujú terapeutické ERCP.

#### 23.2.8.5. *Endoskopická liečba 23.2.8.5.*

Endoskopická liečba má svoj význam pri dominantnej stenóze. Metódou voľby je dilatácia stenózy, inzercia stentu je indikovaná, ak zlyhá dilatácia. Oba výkony majú byť u týchto pacientov realizované pod antibiotickým krytím.

#### 23.2.8.6. *Liečba pruritu 23.2.8.6.*

Pruritus je u pacientov ťažko ovplyvniteľný a podobne ako pri PBC je samostatnou potenciálnou indikáciou na transplantáciu pečene.

### 23.3. **IgG4 choroba**

IgG4–asociovaná choroba je stále viac uznávané systémové ochorenie nejasnej etiológie, charakterizované pseudotumoróznym postihnutím orgánov. Principiálnym histologickým nálezom je lymfoplazmocytová infiltrácia, rôznej stupeň fibrózy a obliteratívna flebitída. V imunohistochemickom obraze dominuje zvýšené zastúpenie IgG4-pozitívnych plazmocytov v postihnutých tkanivách. Typicky je postihnutý pankreas, zriedkavejšie žľazové cesty, žľazník, pečeň, slinné žľazy, retroperitoneum, obličky, pľúca, prostata. Tieto nálezy boli predtým považované za navzájom nesúvisiace. IgG4-asociovaná choroba postihuje dospelých v strednom a staršom veku, prevažne mužov. 60 -70% pacientov má zvýšené sérové hodnoty IgG4.

#### 23.3.1. **Epidemiológia**

Epidemiologické dáta o IgG4 asociovej chorobe ostávajú zatiaľ neznáme. Ochorenie sa najčastejšie vyskytuje v strednom veku a u starších mužov, väzba na pohlavie závisí od orgánovej manifestácie. Definitívne posúdenie incidencie a prevalencie IgG4 – asociovej choroby vo všeobecnej populácii aj medzi jednotlivými etnikami chýba.

#### 23.3.2. **Patogenéza**

Patogenéza ochorenia nie je známa. Hypergamaglobulinémia, prítomnosť protilátok proti karboanhydráze, laktoferínu a antinukleárnym protilátok nasvedčujú na účasť autoimunitných mechanizmov sprostredkovaných Th1 – bunkovou odpoveďou. Novšie dáta poukazujú na prevahu Th2 – bunkovej odpovede sprostredkovanej interleukínom 4,5 a 13, typickej pre alergickú reakciu. Aj keď patogenéza ochorenia známa nie je, je zrejmé, že ide o vysoko fibrogénny zápal.

IgG4 protilátky sú nápomocné pri stanovení diagnózy, no nie sú patognomické. Zvýšené hodnoty IgG4 sa vyskytujú pri chorobách alergických ako je asthma bronchiale, autoimunitných ako pemfigus vulgaris, ale aj iných ochoreniach pankreasu. IgG4 aktivujú komplement a môžu mať protizápalovú úlohu, ktorá spočíva v redukcii poolu antigénov. Na druhej strane sérum pacientov s IgG4 – asociovanou chorobou je reaktívne s normálnym tkanivom pankreasu a žľazových ciest, z

čoho vyplýva, že IgG4 sa môže uplatniť ako autoprotilátka. Nie je teda jasné, či sú IgG4 príčinou alebo následkom IgG4 – asociovanej choroby.

### 23.3.3. Klinický obraz

IgG4 – asociovaná choroba sa manifestuje postihnutím jedného, alebo častejšie – v 60 až 90% - postihnutím viacerých orgánov. Ochorenie má často asymptomatický priebeh, náhodným nálezom býva pseudotumorózne postihnutie orgánov. Typická je lymfadenopatia. Asthma bronchiale eventuálne iné alergické ochorenie má súčasne 40% pacientov. Multiorgánové postihnutie zväčša nevzniká súčasne, ale postihnutie jedného orgánu predchádza postihnutiu iného orgánu. Najdetailnejšie preskúmanou manifestáciou IgG4 – asociovanej choroby je autoimunitná pankreatitída typ 1.

V rámci hepatobiliárneho systému sa IgG4 choroba manifestuje ako:

#### 23.3.3.1. *IgG4 – asociovaná cholangitída*

IgG4- asociovaná cholangitída je prítomná u 50 až 90% pacientov s IgG4-asociovanou autoimunitnou pankreatitídou. Ide o najčastejšiu extrapankreatickú manifestáciu autoimunitnej pankreatitídy, aj keď postihnutie žľazových ciest môže byť prítomné aj bez postihnutia pankreasu. Klinicky sa manifestuje žltáčkou, teplotou, bolesťami brucha, hmotnotným úbytkom a prítomnosťou diabetes mellitus. V rádiologickom obraze je prítomné zhrubnutie žľazových ciest so striktúrami niekedy ťažko odlíšiteľnými od PSC. Hoci elevácia IgG4 v sére je charakteristická pre IgG4-asociovanú cholangitídu, nie je ale patognomickým nálezom. Jej senzitivita pri IgG4-asociovej cholangitíde dosahuje asi 74%. Špecifická IgG4 pri IgG4-asociovej cholangitíde nie je známa. Chýbanie postihnutia pankreasu a normálne hodnoty IgG4 nevylučujú diagnózu IgG4-asociovej cholangitídy. Po liečbe dochádza k normalizácii rádiologického nálezu a úprave hepatálnych testov u dvoch tretín pacientov.

V diferenciálnej diagnostike je potrebné IgG4-asociovanú cholangitídu odlíšiť predovšetkým od primárnej sklerotizujúcej cholangitídy. IgG4-asociovaná cholangitída sa klinicky manifestuje náhlým ikterom. Asociácia s IBD je nižšia, ochorenie postihuje starších pacientov, vyznačuje sa dobrým efektom na liečbu kortikoidmi. Má dobrú prognózu, asociácia s cholangiocelulárnym karcinómom nebola popísaná. Primárna sklerotizujúca cholangitída sa klinicky zväčša manifestuje asymptomatickým zvýšením hepatálnych testov, typicky postihuje mladších mužov, je asociovaná s ulceróznou kolitídou. Typickým nálezom sú difúzne striktúry intrahepatálneho a extrahepatálneho žľazového stromu na cholangiogramoch. Ide o progresívne ochorenie, ktoré progreduje do cirhózy pečene s potrebou transplantácie pečene 10-12 rokov od stanovenia diagnózy. U pacientov bol popísaný vyšší výskyt cholangiocelulárneho karcinómu. V histologickom obraze je prítomná koncentrická periduktálna fibróza, IgG4-pozitívne plazmocyty nie sú prítomné. Rozlíšenie medzi biliárnym postihnutím pri IgG4-asociovej cholangitíde a PSC nie je len akademickou otázkou vzhľadom na dobrý efekt kortikoterapie u pacientov s IgG4-asociovanou cholangitídou.

#### 23.3.3.2. *IgG4 asociovaná cholecystitída*

Žlčník je postihnutý asi u štvrtiny pacientov s IgG4 –asociovanou pankreatitídou, častá je aj koexistencia s IgG4-asociovanou cholangitídou. Klinicky sa manifestuje ako akalkulózná cholecystitída s extramurálnym postihnutím a so zápalom adventície. Termín „difúzna lymfoplazmocytová akalkulózná cholecystitída“ bol prvý krát použitý v roku 1998 ako predpokladaná forma postihnutia

žlčníka u pacientov s primárnou sklerotizujúcou cholangitídou. Cholecystektomia nemá diagnostický význam v diagnostike AIP, ale pokiaľ je tkanivo žlčníka prítomné, jeho histologický rozbor je v diagnostike nápomocný.

#### 23.3.3.3. *IgG4-hepatopatia*

IgG4 -hepatopatia sa manifestuje ako zápalový pseudotumor pečene.

#### 23.3.3.4. *IgG4-asociovaná autoimunitná hepatitída*

IgG4 – asociovaná autoimunitná hepatitída je samostatným podtypom autoimunitnej hepatitídy charakterizovaným infiltráciou IgG4 plazmocytmi. Pacienti s IgG4 – asociovanou autoimunitnou hepatitídou majú vyššie AIH – skóre a vyššie hodnoty imunoglobulínov v sére ako pacienti s nonIgG4 – asociovanou autoimunitnou hepatitídou. Kortikoterapia je u pacientov s IgG4 – asociovanou autoimunitnou hepatitídou efektívna v navodení a udržaní remisie.

Z ďalších manifestácií môže byť pri IgG4 chorobe prítomná lymfadenopatia, postihnutie slinných a slzných žliaz v minulosti označované ako Mikuliczova choroba, retroperitoneálna fibróza.

#### 23.3.4. Diagnostika

Diagnóza je postavená na troch kritériách:

1. klinickom obraze
2. histologickom náleze doplnenom imunohistochemickým vyšetrením. Typická je lymfoplazmocytová infiltrácia bohatá na IgG4 – pozitívne plazmocyty, fibróza a obliteratívna flebitída.
3. zvýšení IgG4 nad 135mg/dl.

1+2+3: diagnóza istá

1+2: diagnóza pravdepodobná

1+3: diagnóza možná

Nápomocná pre potvrdenie diagnózy je dobrá odpoveď na kortikoidy.

#### 23.3.5. Terapia

Iniciálnou liečebnou modalitou sú kortikoidy. Väčšina pacientov odpovedá v priebehu niekoľkých týždňov, typicky so symptomatickým zlepšením, redukciou orgánovej masy, úpravou funkcie orgánu a poklesom sérových hladín IgG4. Zle odpovedajú pacienti s pokročilými fibrotickými zmenami.

Odoborúčaná je dávka 40 mg prednisonu denne. Po dosiahnutí odpovede – cca po dvoch týždňoch – je potrebné dávku prednisonu postupne redukovať, vysadenie je otázne. Pre pacientov rezistentných alebo dependentných na kortikoidoch je alternatívou azathioprim alebo mykofenolát mofetil.

#### 23.4. Literatúra

EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol. 2017; 67: 145–172.

Role of endoscopy in primary sclerosing cholangitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Guideline. J Hepatol. 2017; 66: 1265–1281.

Lindor KD et al. American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. Am J Gastroenterol 2015; 110:646.

Kamisawa T, et al. IgG4-related disease. Lancet 2015; 385:1460.

## 24. Alkoholová choroba pečene (M. Janičko)

### 24.1. Definície

Alkohol je v širšom slova zmysle organická zlúčenina, ktorá obsahuje hydroxylovú skupinu - OH. V užšom slova zmysle, používanom v tejto kapitole sa pod pojmom alkohol myslí chemická látka Etanol ( $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$ ), ktorý je výsledkom alkoholového kvasenia glukózy získanej z rastlinných polysacharidov. Je konzumovaný ako spoločensky tolerovaná psychoaktívna látka spôsobujúca závislosť. Konzumácia alkoholu je v podstate **intoxikácia** celého organizmu, môže byť akútna a chronická.

**Akútna intoxikácia** je klinický syndróm vyvolaný nárazovou konzumáciou alkoholu v množstve, ktoré ovplyvňuje funkciu CNS a prejaví sa opitnosťou alebo ebrietou. Akútna intoxikácia poškodzuje najmä nervový systém, pažerák a žalúdok. **Chronická intoxikácia** je dlhodobé pitie alkoholu a okrem poškodenia nervového systému a pečene poškodzuje viacero iných orgánov (kardiovaskulárny systém, pankreas, reprodukčné orgány a iné).

**Alkoholová choroba pečene** (ALD) je ochorenie pečene, ktoré vzniká následkom konzumácie alkoholu. Je dôležité odlíšiť psychické ochorenia spojené s užívaním alkoholu – „**Poruchy súvisiace s užívaním alkoholu**“ (podľa DSM-V) od ochorenia pečene. Napriek tomu že sa vyskytujú vo väčšine prípadov spoločne tieto dve skupiny ochorení majú rozdielnú patofyziológiu, diagnostiku aj liečbu.

### 24.2. Epidemiológia

Priemerne sa na Slovensku skonzumuje 13,3 litra alkoholu na osobu. Za približne polovicu tejto spotreby sú zodpovední ťažkí pijani, ktorí vypijú za rok > 20 litrov alkoholu. Takýchto pacientov je asi 400 000. Približne 11% všetkých Slovákov trpí závislosťou na alkohole a ďalších 7,4% pije rizikové množstvo alkoholu bez splnenia kritérií závislosti. Pri konzumácii rizikového množstva alkoholu (viď nižšie) je riziko vzniku alkoholovej cirhózy pečene je asi 15% v priebehu 5-10 rokov. Alkoholová choroba pečene však nie je najčastejším ochorením pečene (tým je nealkoholová tuková choroba pečene) avšak je ochorením, ktoré zapríčiňuje najviac cirhóz pečene (podľa niektorých údajov až 80% cirhóz je na podklade ALD).

### 24.3. Patogenéza

Po užití sa alkohol rýchlo vstrebáva do krvného obehu dokonca už v ústnej dutine, najviac v žalúdku a dvanástniku. Po jednorazovej konzumácii nalačno je maximálna sérová koncentrácia dosiahnutá do ½ až 1 hodiny, avšak veľký vplyv má aj súčasný príjem potravy a jej zloženie. Veľmi rýchlo difunduje do všetkých prekrvených častí organizmu. Distribučný priestor je si 60% telesnej hmotnosti žien a 70% mužov.

Metabolizácia prebieha najmä cestou alkohol dehydrogenázy, v malom množstve cytochrómom P450 a katalázou. Všetky tri cesty produkujú acetaldehyd, ktorý je oxidovaný aldehyd-dehydrogenázou na acetát a ekvimolárne množstvá  $\text{NADH}+\text{H}^+$ . Pri jednorazovej konzumácii rýchlosť metabolizácie nezávisí od množstva prijatého alkoholu, ale pri opakovanej konzumácii dochádza k indukcii alkohol aj aldehyd-dehydrogenázy a cytochrómu P450 čím sa alkohol metabolizuje rýchlejšie. Inter-individuálne rozdiely v rýchlosti metabolizácie alkoholu môžu byť až 3-4x. Ovplyvňuje ich pohlavie, vek, rasa, výživa, cirkadiánne rytmy, cvičenie, indukcia enzýmov a užívané lieky. Reakcie sprostredkované alkohol- aj aldehyd-dehydrogenázou redukujú  $\text{NAD}^+$  na  $\text{NADH}$ , preto je pomer  $\text{NAD}^+/\text{NADH}$  (**redoxný stav pečene**) znížený čo má hlboký efekt na iné metabolické dráhy v pečeni.

Tento znížený redox pomer inhibuje najmä: 1) glykolýzu, 2) cyklus kyseliny citrónovej (favorizuje ketogénzu), 3) pyruvát dehydrogenázu a tvorbu AcetylCoA, 4) oxidáciu mastných kyselín a 5) glukoneogénzu. Zároveň tento pomer znižuje hladinu pyruvátu jeho transformáciou na laktát. Hlavným mechanizmom reoxidácie NADH je mitochondriálna respirácia, ktorou sa z 1g etanolu získa 7kcal.

V patogenéze alkoholového poškodenia pečene môžeme odsledovať niekoľko identifikovateľných stavov. Už minimálna alebo jednorázová konzumácia spôsobuje **alkoholovú steatózu pečene**, čo je dystrofická ale reverzibilná zmena hepatocytov, ktorá je charakterizovaná hromadením sa triacylglycerolov v bunke vo forme tukových vakuol. Pri alkoholovom poškodení pečene vzniká dôsledkom poruchy oxidácie mastných kyselín pri zníženom redoxnom pomere. Najčastejšia je makrovezikulárna steatóza, pri ktorej jedna veľká vakuola tuku vytláča jadro bunky na okraj.

Pri intenzívnejšej a rizikovej konzumácii alkoholu už vzniká vážnejšie poškodenie spojené so zánikom hepatocytov, ktoré charakterizuje **alkoholovú hepatitídu**. Tento termín popisuje jednak:

- patofyziologický mechanizmus poškodenia pečene, ktorý je hlavným mechanizmom dlhodobého poškodenia pečene a vedie k regenerácii a fibrogenéze, ktorá progreduje až do **alkoholovej cirhózy pečene** (pozri podkapitolu Patogenéza v kapitole Pokročilé chronické ochorenie pečene/cirhóza).
- klinický stav charakterizovaný intenzívnym poškodením pečene (vzostup aktivity transamináz a GMT) spojeným s funkčným zlyhávaním rôzneho stupňa po rizikovej konzumácii alkoholu (často s prívlastkom „**akútna**“). Najčastejšie sa vyskytuje už v štádiu cirhózy a je spojená so zlou prognózou, najmä pokiaľ vznikne už v teréne cirhózy. V súčasnosti je odhadovaná mortalita pacientov s akútnou alkoholovou hepatitídou asi 10% počas prvého mesiaca a 25% počas jedného roka.

Pri spustení a udržiavaní chronickej nízko-intenzívnej hepatitídy spojenej s alkoholovou hepatotoxicitou je dôležitých niekoľko faktorov.

1. **Črevný mikrobióm, črevná permeabilita a endotoxín.** Konzumácia alkoholu vedie k zmenám v črevnom mikrobióme (mení sa zastúpenie a početnosť jednotlivých bakteriálnych kmeňov), zvyšuje sa črevná permeabilita a vo zvýšenej miere dochádza k prenikaniu endotoxínu do portálneho riečiska.
2. **Oxidačný stres.** Kyslíkové radikály vznikajú pri všetkých troch metabolických cestách alkoholu, avšak pri ťažkých pijanoch a saturácii alkoholdehydrogenázy je viac alkoholu metabolizovaného cestou MEOS (CYP450 – 2E1) ktorý je najvýznamnejším zdrojom kyslíkových radikálov. Pri prekročení kapacity antioxidačných systémov (scavengerov kyslíkových radikálov (bilirubín, glutatión, vitamín C, E) a enzýmov (SOD, glutatiónperoxidáza a iné) tieto molekuly inaktivujú proteíny a peroxidujú lipidy čím narušujú integritu bunkovej membrány čo vedie k zániku buniek.
3. **Vrodená imunita.** Endotoxín účinne stimuluje Kupferove bunky a aktivuje TLR-4 čo vedie k uvoľneniu prozápalových cytokínov ako IL-1, IL-6, IL-8 a TNF alfa
4. **Získaná imunita.** Alkoholová hepatitída je charakterizovaná infiltráciou parenchýmu neutrofilmi, čo obyčajne nie je pozorované pri akútnych hepatitídach z iných príčin. Infiltrácia a aktivácia neutrofilov je spôsobená prozápalovými cytokínmi uvoľnenými z Kupferových

buniek, ale niektoré chemoatraktanty vznikajú aj pri priamom poškodení bunkových membrán kyslíkovými radikálmi. Reaktívne metabolity alkoholu, najmä acetaldehyd, sa kovalentne viažu na proteíny, čím tvoria imunogénne antigény (tzv. neoantigény) na ktoré tiež reaguje imunitný systém. Získaná imunita je tiež aktivovaná uvoľnením jadrových antigénov pri zániku hepatocytov priamo v dôsledku oxidačného stresu. (až 60% pacientov s ALD má pozitívne ANA protilátky).

V rámci poškodenia pečene sa nedá hovoriť o „bezpečnom“ množstve alkoholu, pretože mortalita aj morbidita spojená s alkoholom stúpa spočiatku lineárne a neskôr exponenciálne. Riziko však výraznejšie stúpa od hranice 12g/deň u žien (0,04 L 40% alkoholu alebo 1 dcl vína) a 24g/deň u mužov (0,5L 5,5% piva).

#### 24.4. Diagnostika

Kvôli nedostatočnému skríningu rizikového pitia alkoholu sa najčastejšie s pacientom stretávame prvýkrát už v štádiu dekompenzovanej cirhózy, kedy pátrame po jej príčine späť (cca 80% pacientov). Menej často (asi 20%) sa s pacientom stretávame v necirhotickom štádiu, kedy je funkcia pečene zachovaná a pacient je často asymptomatický alebo sú prítomné príznaky poškodenia iných orgánov, najmä nervového systému. Kvôli vysokej prevalencii rizikového pitia na Slovensku by v rámci každej **preventívnej prehliadky** malo byť zhodnotené riziko problémovej konzumácie alkoholu. Dôležité je kvantifikovať množstvo konzumovaného alkoholu, ktoré je potrebné prepočítať na priemerné denné množstvo skonzumovaného alkoholu (rizikové množstvá vid' vyššie). Zároveň je potrebné zhodnotiť aj riziko závislosti a problémového pitia dotazníkmi minimálne CAGE alebo presnejšie AUDIT a AUDIT-c. Vhodná je aj heteroanamnéza (od príbuzných a pod.).

Medzi symptómy a objektívne znaky **menej pokročilej alkoholovej choroby pečene (bez cirhózy)** patrí chudnutie, únava, tlaková bolesť pod pravým rebrovým oblúkom, hepatomegália. Pacient môže udávať iné príznaky alkoholovej choroby organizmu ako napríklad príznaky psychického ochorenia (závislosť, abstinenčný syndróm) alkoholovej polyneuropatie, erozívnej gastritídy alebo alkoholovej dilatáčnej kardiomyopatie a pod. V laboratórnom obraze necirhotickej alkoholovej choroby pečene je prítomná zvýšená aktivita transamináz s nekrotickým rysom. Absolútne hodnoty nie sú veľmi vysoké, obvyčajne < 5x ULN. Aktivita AST býva vyššia ako ALT, pomer 2:1 je veľmi podozrivý pre ALD a pri pomere 3:1 je ALD veľmi pravdepodobná (špecifická až do 95%). Naproti tomu hodnoty GMT sú nešpecifické a u niektorých pacientov môžu byť veľmi vysoké (50x ULN). V krvnom obraze je obvyčajne prítomná makrocytóza erytrocytov. Častým nálezom je vysoká sérová hladina IgA, hyperurikémia, hypertriacylglycerolémia a zvýšené HDL (nie pri cirhóze). Ďalšie nálezy pri laboratórnom vyšetrení súvisia so stupňom fibrózy alebo zlyhaním pečene pri cirhóze (pozri príslušnú kapitolu).

V prípade **pokročilého ochorenia so zlyhaním pečene** je prítomný typický klinický obraz dekompenzovanej cirhózy pečene s hepatocelulárnym zlyháváním a portálnou hypertenziou (pozri príslušnú kapitolu).

Podobný klinický a laboratórny obraz vidíme aj pri **akútnej alkoholovej hepatitíde**, kde je však menej vyjadrená portálna hypertenzia v porovnaní s metabolickým (hepatocelulárnym zlyháváním). Anamnesticky je prítomné ťažké pitie alkoholu (>100g/deň), obvyčajne dlhodobo a niekedy ešte aj s nárazovým zvýšením množstva alkoholu pred manifestáciou ochorenia. Pri alkoholovej hepatitíde tiež môže byť prítomná leukocytóza s neutrofíliou. Zobrazovacie metódy

môžu ukázať hepatomegáliu, stukovatenie pečene, eventuálne už cirhotické zmeny, niekedy je pri USG prítomná dilatovaná hepatálna artéria. V prípade diagnostických problémov (iná lieková toxicita, užívanie iných zakázaných látok, prekryv s autoimunitnou hepatitídou a pod) prichádza do úvahy aj transjugulárna biopsia pečene.

Dôležité je vyšetriť laboratórne znaky **alkoholémie**. Bežne sa pri podozrení na recentnú konzumáciu alkoholu vyšetruje hladina alkoholu v sére. Z ostatných markerov je dostupné vyšetrenie karbonyl deficientného transferínu (CDT), ktorý býva zvýšený pri dlhodobej konzumácii alkoholu (minimálne 6-10 dní 40g alkoholu denne). Jeho senzitivita je 82% a špecificita 97%, normalizácia nastáva po 3 až 5 týždňoch abstinencie. Menej dostupné sú vyšetrenia etylglukuronidu a fosfatidyletanolu.

## 24.5. Liečba

Špecifická liečba je samozrejme úplná abstinencia od alkoholu. Vzhľadom k skutočnosti že alkohol spôsobuje závislosť je často veľmi problematické abstinenciu dosiahnuť a každý pacient s alkoholovou chorobou pečene by mal byť odporúčaný na adiktologické vyšetrenie a liečbu.

Možnosti nešpecifickej liečby sú veľmi limitované a závisia od stupňa poškodenia pečene. V štádiách kedy nedochádza k zlyhaniu pečene (steatóza, kompenzovaná cirhóza) je otázka nešpecifickej liečby sporná. Všeobecne existuje kategória liekov s názvom hepatoprotektíva alebo hepatiká. Patrí sem najmä silymarín, kyselina thioktová, esenciálne fosfolipidy a ursodeoxycholová kyselina. Žiadny z týchto liekov nemá za sebou rigorózne dôkazy, ktoré by jednoznačne umožňovali ich odporúčanie, aj keď určité pozitívne skúsenosti publikované boli. Predpis lieku v tomto štádiu však môže viesť pacienta k pokračujúcej konzumácii alkoholu v mylnej domnienke ochrany pečene liekom.

Možnosti nešpecifickej liečby klinicky zjavnej alkoholovej hepatitídy sú však opäť limitované. Riadime sa zásadami liečby dekompenzovanej cirhózy uvedenými v príslušnej kapitole. Pri akútnej alkoholovej hepatitíde treba brať do úvahy že často ide o aktívnych konzumentov alkoholu, ktorí sú často podvyživení, resp. sú prítomné deficity mikronutrientov, preto je okrem dostatočného kalorického príjmu a bielkovín potrebné surogovať vitamíny skupiny B, kyselinu listovú, magnézium, fosfát (najmä pri trombocytopenii).

Dôležité je zhodnotiť riziko nepriaznivého priebehu alkoholovej hepatitídy čím skôr po prijatí na hospitalizáciu. Používa sa buď Maddrey-ho skóre (bilirubín a protrombínový čas) alebo Glasgow alcoholic hepatitis skóre (vek, bilirubín, urea, protrombínový čas a leukocyty). U pacientov so zlou prognózou (Maddrey  $\geq 32$  alebo Glasgow  $\geq 9$ ) je možné zvážiť ďalšiu farmakologickú liečbu, kde exituje aspoň čiastočný predpoklad efektivity. Účinnosť týchto liekov však nebola potvrdená v randomizovaných klinických štúdiách. Medzi takéto lieky patria:

- Glukokortikoidy
- Pentoxifylín
- N-acetylcysteín
- Granulocyty colony stimulating factor

Liečba dekompenzovanej alkoholovej cirhózy pečene vrátane jej komplikácií je uvedená v kapitole Pokročilé chronické ochorenie pečene/cirhóza. Alkoholová cirhóza pečene je najčastejšou

indikáciou transplantácie pečene na Slovensku, avšak je potrebné dôsledne zvážiť jej kontraindikácie. V súčasnosti stále platí podmienka 6 mesačnej dokladovanej abstinencie, zároveň je nutné vylúčiť negatívne sociálne podmienky (rodinná podpora, zamestnanie, bývanie) ktoré dramaticky znižujú šancu prežívania štepu a pacienta.

#### 24.6. Literatúra

EHRMANN, Jiří, SCHNEIDERKA, Petr, EHRMANN, Jiří. Alkohol a játra. Praha: Grada publishing, 2006,166 s.

HRUŠOVSKÝ, Štefan. Praktická hepatológia. 3. vydanie. Bratislava: Herba, 2015, 304 s.

LARREY, Dominique, URSIC-DEDOYA, Jose, MEUNIER, Lucy. Drug-induced Hepatotoxicity. In: SCHIFF, Eugene, MADDREY, Willis, REDDY, K. Rajender(eds). Schiff's Diseases of the Liver. 12th edition. Oxford: Wiley Blackwell, 2018, s.740-774.

FRIEDMAN, Scott. Pathogenesis of alcoholic liver disease. In: UpToDate, Runyon, Bruce A. (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (navštívené 16.1.2019)

## **Vybrané kapitoly z hepatológie a gastroenterológie**

*Vysokoškolský učebný text*

Autori: Sylvia Dražilová, Laura Gombošová, Martin Janičko, Ľubomír Skladaný,  
Eduard Veseliny

Vydavateľ: Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach  
Vydavateľstvo ŠafárikPress

Rok vydania: 2020

Počet strán: 284

Rozsah: 21,55 AH

Vydanie: prvé

ISBN 978-80-8152-838-5 (e-publikácia)

