



13. – 15. května 2009

Kongresové centrum LH Thermal, Karlovy Vary



XXXVII MÁJOVÉ HEPATOLOGICKÉ DNY

SBORNÍK ABSTRAKT

Volná sdělení

1

ANTI-HCV NEGATIVITA U HIV-INFIKOVANÝCH PACIENTŮ S VIROVOU HEPATITIDOU C

Aster V, Machala L, Rozsypal H, Staňková M

III. klinika infekčních a tropických nemocí, 1. L.F UK Praha, FN Na Bulovce, Praha

Východiska: U HIV-infikovaných pacientů s hepatitidou C je popisována vyšší frekvence falešných anti-HCV negativit. Až 24% anti-HCV negativita při současné pozitivitě HCV RNA PCR je popisována zejména u HIV-infikovaných intravenózních toxikomanů, splňujících jedno ze dvou kritérií: hodnota CD4 lymfocytů pod 200bb/mcl nebo zvýšení ALT nad hranici normy. V AIDS-Centru FN Na Bulovce bylo zahájeno testování HCV PCR u anti-HCV negativních toxikomanů, splňujících výše uvedená kritéria.

Soubor a jeho definování: V srpnu 2008 bylo evidováno v AIDS-Centru FN Na Bulovce celkem 666 HIV-infikovaných pacientů. V rámci monitoringu HIV infekce, který u pacientů s dobrou adherencí probíhá 3x ročně, jsou pacienti průběžně testováni na serologické markery virových hepatitid, včetně anti-HCV protilátek.

Použitá metodika: Získávání dat bylo prováděno formou vyhledávání v ambulantní dokumentaci AIDS-Centra Praha. Hodnoty počtu CD4 lymfocytů a hladina ALT byly získány ze stejného, či nejbližšího data odběru v rozmezí odstupe maximálně 2 měsíců od data odběru anti-HCV, resp. HCV PCR. Od září 2008 bylo zahájeno vyšetřování HCV PCR u HIV-infikovaných toxikomanů, splňujících tato kritéria: počty CD4 lymfocytů pod 200bb/mcl nebo ALT vyšší, než 0,8.

Výsledky, závěr: Ze 666 HIV-infikovaných pacientů z AIDS-Centra FN Na Bulovce má 49 (7,4%) pozitivní anamnézu intravenózní toxikománie. Z nich mělo 14 pacientů vyšší ALT, 13 absolutní počty CD4 lymfocytů pod 200bb/mcl. Anti-HCV negativita byla dosud zjištěna u 1 z 8 pacientů s HCV virémií. Vzhledem k rychlejší progresi HCV infekce u HIV-infikovaných pacientů je vhodná její včasná diagnostika a léčba. Ve srovnání s HCV monoinfikovanou populací je u HIV-infikovaných s HCV koinfekcí frekventnější negativita anti-HCV protilátek.

2

HEPATITIDA TYPU D - ZÁCHYT PRVNÍCH PŘÍPADŮ V POPULACI INJEKČNÍCH UŽIVATELŮ DROG V PRAZE

Krekulová L 1, Řehák V 1, König J 2,
1 Remedis, Praha, 2 Vidia Diagnostika, Praha

Úvod: hepatitida typu D nepatří v ČR k běžně diagnostikovaným infekcím, ke sporadickým záchytům dochází obvykle u cizinců. V Evropě je endemický výskyt v oblasti Středozeří. Se změnou epidemiologie virových hepatitid, zejména v souvislosti s rozšířením injekčního užívání drog (IDU) se v posledních letech infekce virem hepatitidy D diagnostikuje i v zemích střední a západní Evropy. Chronická forma koinfekce HBV/HDV je považována za nejzávažnější a nejrychleji progredující formu chronické virové hepatitidy, léčebné možnosti jsou dosud relativně omezené a málo efektivní.

Inspirováni případem pacienta, u kterého jsme v souvislosti s klinickým průběhem předpokládali a následně i potvrdili HDV etiologii těžké exacerbace chronické hepatitidy, jsme chtěli ověřit možný výskyt této infekce v dispenzarizované skupině pacientů, dostupných v reálném čase.

Metody: v období od 6/2008 do 2/2009 bylo vyšetřeno celkem 36 HBsAg pozitivních pacientů dispenzarizovaných v ambulancích Remedis. Formou asistovaného interview byla získána epidemiologická a demografická data pacientů. Metodou ELISA byly vyšetřeny antiHDV-Ig total protilátky, metodou PCR byla ověřena přítomnost HDV RNA.

Výsledky: z 36 pacientů bylo 29 mužů a 7 žen. 21 pacientů souboru uvedlo rizikový faktor IDU, buď aktivně či v minulosti. Druhá část souboru sestávala z 15 osob z nízkorizikové (obecné) populace bez identifikovatelného rizikového faktoru, z toho 4 cizinci z oblastí endemických pro HBV – Číny a Vietnamu, pobývajících dlouhodobě v ČR.

Protilátky antiHDV byly detekovány u 6 osob. Z nich u 3 pacientů byla prokázána replikace viru nálezem HDV RNA. Detekované případy infekce HDV pocházely výhradně ze skupiny s rizikovým faktorem IDU. Ve skupině IDU byla tedy prevalence antiHDV 29%, replikující formy HDV infekce 14%.

Diskuze: prevalence HBV infekce v ČR má klesající trend, prostor pro propagaci HDV je tedy omezený. Ačkoliv je soubor vyšetřených pacientů nevelký, je nutné považovat nález takto závažné infekce v popsáném souboru za významný. U žádného z pacientů se nepodařilo identifikovat zdroj infekce, ani zjevnou expozici v zahraničí. Lze tedy předpokládat, že HDV infekce je v populaci pražských IDU již po určitou dobu přítomna. Přesnější vyhodnocení zdrojů a potenciálu šíření této infekce bude vyžadovat další výzkum.

3

EPIDEMIE HEPATITIDY TYPU A MEZI INJEKČNÍMI UŽIVATELI DROG V PRAZE V ROCE 2008

Řehák V, Krekulová L
Remedis, Praha

Úvod: v souvislosti s epidemií hepatitidy A v Praze a okolí byl proveden epidemiologický průzkum ve vysoce rizikové populaci převážně injekčních uživatelů drog (IDU) v terénu, konkrétně v parku před Hlavním nádražím v Praze (HLN). Zde se již po léta koncentruje drogová subkultura – IDU, bezdomovci, v posledních letech i ilegální migranti.

Probíhá zde nejen obchod s drogami, ale dochází i různým typům kontaktů mezi

užívání drog, při nichž se vytvářejí podmínky pro přenos infekcí. Vzhledem k vysoké frekvenci kontaktů může být infekce introdukována do této skupiny velmi rychle multiplikována a následně i předávána do dalších skupin obyvatelstva. Cílem práce bylo posoudit aktuální infekční status osob patřících k subkultuře HLN.

Metodika: prostřednictvím stručného interview byly zjištěny základní demografické charakteristiky osob ze subkultury HLN, které byly kontaktovány prostřednictvím terénních pracovníků. Těmto osobám bylo nabídnuto bezplatné očkování proti VHA a možnost vyšetření virových hepatitid a HIV. Veškeré zdravotnické intervence probíhaly v sanitním voze přistaveném před vchodem HLN. Následně byla provedena standardní biochemická, sérologická a virologická vyšetření VHA, B, C, D a HIV.

Výsledky: celkem bylo v období 19.8. – 7.10.2008 vyšetřeno 81 osob, 49(60,5%) mužů, průměrný věk byl 29,1(15-59) let, hlavní užívanou drogou byl ve 37,5% ilegální buprenorfin, 37,5% pervitin, 18,8% heroin, 6,3% osob bylo v metadonové substituci.

51(63%) osob bylo antiHAVIgG pozitivních a 4(4,9%) antiHAVIgM pozitivních, 44(54,3%) bylo antiHBcIgG pozitivní, 2 byli HBsAg pozitivní, 1 osoba byla antiHD pozitivní.

AntiHCV pozitivních bylo 48(59,3%) osob, z nich 31 PCR pozitivních, 12 bylo PCR negativních, u 5 nebylo PCR provedeno. Nejčastějším subtypem HCV byl 1a-35,5%, 1b-25,8% a 3a-22,6%.

Diskuze: ze zjištěných dat vyplývá, že v dané lokalitě se koncentruje vysoce riziková populace. Vnímavost pro HAV infekci je však relativně omezená. Zda je tomu z důvodu dlouhodobé promořenosti HAV (nízký hygienický standard) či je to důsledkem recentně proběhlé VHA nelze jednoznačně rozlišit, oba faktory se však pravděpodobně uplatňují. Souhrnně lze na základě omezených informací o vzniku epidemie hepatitidy A usuzovat, že primárním zdrojem infekce mohli být cizinci ukrajinské národnosti (časně hlášené případy), kteří infekci uvedli do komunity pražských IDU, zde se pak infekce mohla propagovat buď obvyklou fekálně-orální cestou, nebo i cestou parenterální při sdílení pomůcek k injekční aplikaci. Proběhlá epidemie mezi IDU s relativně limitovaným přesahem do běžné populace poukazuje na nedostatečný rozsah a účinnost drogových harm-reduction programů v Praze.

4

PREVALENCIA A RIZIKÁ VZNIKU CHRONICKEJ HEPATITÍDY C/B A HIV V RESOCIALIZAČNÝCH ZARIADENIACH SLOVENSKEJ REPUBLIKY

Interim analýza projektu

Belovičová M¹, Cymbalová D², Jašková A¹, Chylová K¹, Glasa J¹, Zima M³, Lovrantová E⁴, Weiss M⁵, Gašparovič J⁶, Čipková J⁶, Majerčíková D⁶, Miková Z⁷, Graňo F⁸, Holomáň J¹

¹ *Národné referenčné centrum pre liečbu chronických hepatitíd (NRCCH), Ústav farmakológie a klinickej farmakológie SZU (ÚFKF SZU), Bratislava*

² *Resocializačné zariadenie Tomky, Borský sv. Jur*

³ *II. interná klinika FNsP Nové Zámky, hepatologická ambulancia, Nové Zámky*

⁴ *Infektologická ambulancia FNsPFDR, Banská Bystrica*

⁵ *Gastroenterologická ambulancia NsP Levice*

⁶ *Národné referenčné centrum pre vírusové hepatitídy, Bratislava*

⁷ *Asociácia resocializačných zariadení*

⁸ *Spoločnosť Roche Slovensko s.r.o., Bratislava*

Úvod: V resocializačných zariadeniach (RZ) v SR sa poskytuje nadväzujúca starostlivosť osobám, ktoré sa podrobili liečbe pre drogovú závislosť. Tieto osoby predstavujú významnú rizikovú skupinu z hľadiska výskytu chronickej hepatitídy C (CHC)/chronickej hepatitídy B (CHB) a HIV. Ich záchyt, diagnostika a liečba je spojená so špecifickými problémami (napr. horšia compliance s liečbou, zvýšený výskyt depresie, atď.).

Cieľ práce: Zistiť prevalenciu a riziká vzniku CHC, CHB vo vybraných RZ, iniciovať nevyhnutné opatrenia na prevenciu a zníženie výskytu týchto ochorení.

Metóda: Systematický zber dát formou mesačných návštev v RZ, ktoré pozostávajú z vyplňania dotazníkov zameraných na rizikové faktory CHC a CHB a odberu krvi (skrining CHC, CHB, HIV). Predpokladané obdobie trvania projektu je od 1.01.2008 do 31.12. 2010. Predpokladaný rozsah sledovaného súboru: 500-800 osôb.

Výsledky: Z doteraz 224 vyšetrených klientov RZ v r. 2008 sa zistila prítomnosť HBV/HCV infekcie u 41 (prevalencia 18.3%), v 23 prípadoch išlo o novozistenie infekcie. Heroín (52%) a pervitín (34.8%) patrili medzi najčastejšie primárne drogy. Najčastejšie rizikové faktory vzniku CHC/CHB boli: i.v. užívanie drog, spoločné užívanie ihel a náradia, kontakt s HCV pozitívnou osobou, stomatologické ošetrovanie, krvácavé poranenia, tetovanie, platený sex (za drogy), nechránený sexuálny styk, piercing. V rámci projektu sme vyšetřili zároveň aj zamestnancov. Zistili sme, že dvaja z nich boli v minulosti infikovaní vírusovou infekciou (zostávajú v prospektívnom sledovaní). HIV infekciu sme doteraz nediagnostikovali.

Závery: Doterajšie výsledky jednoznačne potvrdili vysokú prevalenciu CHC/CHB v prostredí RZ ako aj vysoký výskyt rizikových faktorov, ktoré sa podieľajú na prenose a vzniku týchto infekcií. Prínosom tohto pilotného projektu je aj priebežná edukácia klientov o význame a prevencii krvou prenosných chorôb, záchyt konkrétnych osôb s infekciou CHC, CHB a realizácia sekundárnej prevencie.

5.

CYKLOSPORIN A ZABRÁNÍ FLARE-UP AUTOIMUNNÍ HEPATITIDY PŘI PROTIVIROVÉ LÉČBĚ CHRONICKÉ HEPATITIDY C (KAZUISTIKA)

Šperl J, Fraňková S, Špičák J

Klinika hepatogastroenterologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Koincidence autoimunní hepatitidy (AIH) a chronické hepatitidy C je vzácná. AIH je zde vyvolána dvěma mechanismy: dlouhodobou imunitní stimulací hostitele virem nebo je indukována léčbou interferonem α . Dále popisujeme případ 2 nemocných s HCV infekcí a AIH.

První pacientka byla 38-letá žena s chronickou hepatitidou C infikovaná genotypem 3a. Výsledky vstupního vyšetření byly kompatibilní též s diagnózou AIH (ALT 3,4 μ kat/l, gamaglobulinémie 23 g/l, pozitivita ANA). Před protivirovou léčbou byla proto pacientce zahájena imunosupresivní léčba prednisonem a cyklosporinem A (CyA), která vedla k normalizaci ALT za 4 týdny. Následně byla zahájena kombinovaná protivirová terapie peginterferonem α -2a a ribavirinem. Léčba trvala 48 týdnů, pacientka dosáhla setrvalé virologické odpovědi (SVR), k vzplanutí AIH nedošlo. Imunosupresivní léčba byla ukončena 6 měsíců po ukončení léčby peginterferonem. Druhá pacientka byla 23-letá žena s chronickou hepatitidou C, s genotypem 1b. Po 12 týdnech léčby peginterferonem α -2a a ribavirinem, kdy dosáhla časně virologické odpovědi, došlo k flare-up hepatitidy (AST a ALT 13,6 resp. 9,6 μ kat/l), objevila se

hypergamaglobulinémie a pozitivita ANA a anti-LKM. Stav byl hodnocen jako interferonem indukovaná AIH, protivirová léčba byla ukončena a zahájena léčba prednisonem, která vedla k remisi AIH. Tři měsíce před další protivirovou léčbou zahájila monoterapii CyA. Protivirová léčba trvala 48 týdnů, aktivita ALT byla po celou dobu normální. Po jejím ukončení a snížení dávky CyA došlo opět k relapsu AIH, remise byla navozena krátkodobou léčbou kortikoidy. I přes současnou imunosupresi a relaps AIH pacientka dosáhla SVR.

AIH před nebo v průběhu léčby chronické hepatitidy C představuje závažnou komplikaci znemožňující pokračování protivirové terapie. CyA účinně brání indukci relapsu AIH interferonem α . Podávání CyA musí trvat nejméně 6 měsíců po vysazení peginterferonu.

6.

ÚSPĚŠNÁ LÉČBA PORPHYRIA CUTANEA TARDA U PACIENTKY S CHRONICKOU HEPATITIDOU C PO TRANSPLANTACI LEDVINY

Fraňková S, Šperl J, Burgelová M, Subhanová I, Špičák J
Institút Klinické a Experimentální Medicíny

Porphyria cutanea tarda (PCT) je způsobena sníženou aktivitou uroporphyrinogen dekarboxylázy. Chronická HCV infekce a chronické selhání ledvin (CHSL) jsou časté faktory přispívající ke klinické manifestaci PCT. Standardem léčby PCT jsou venepunkce a chloroquin, u pacientů s CHSL je však léčba obtížná. Venepunkce není možná z důvodu anémie, perorální antimalarika jsou obvykle neúčinná. PCT asociovanou s HCV infekcí můžeme léčit interferonem α . Tato léčebná modalita je však riziková u pacientů po transplantaci ledviny, neboť vede často ke ztrátě štěpu.

Popisujeme případ 55-leté nemocné s CHSL, která před 11 roky podstoupila transplantaci ledviny. Deset let po transplantaci se u ní poprvé objevily vesikuly a buly na osluněné kůži, hojící se jizvením a hyperpigmentací. Zvýšená exkrece porfyrinů močí (865 $\mu\text{g/l}$, normal 1-200) a stolicí (850 $\mu\text{mol/kg}$, normal < 200) s nálezem izokoproporfyrinu ve stolici potvrdily typický obraz PCT. Při screeningu vyvolávajících příčin byla diagnostikována HCV infekce (genotyp 1b) a sekundární hemosideróza, funkce štěpu ledviny byla významně snižená (S-Cr 314 $\mu\text{mol/l}$). Byla zahájena léčba chloroquinem (125 mg 2x týdně 6 měsíců), která vedla ke klinické i laboratorní remisi PCT. Rok poté došlo k selhání štěpu ledviny na podkladě chronické allograft nefropatie a byla znovu zahájena pravidelná hemodialýza. S perspektivou druhé transplantace ledviny jsme zahájili protivirovou léčbu peginterferonem α -2a v monoterapii (135 μg týdně). Virémie před léčbou byla nízká (200 IU/ml) a nedetekovatelná již ve 4. týdnu terapie. Pacientka absolvovala 48 týdenní terapii a dosáhla setrvalé virologické odpovědi. Za rok od ukončení protivirové terapie podstoupila pacientka druhou transplantaci ledviny s okamžitým rozvojem funkce štěpu a je bez klinických či laboratorních projevů PCT. Léčba PCT chloroquinem u pacientů po transplantaci ledviny může být úspěšná i přes významnou dysfunkci štěpu ledviny. Následná protivirová terapie eliminuje HCV, další faktor vyvolávající PCT, a může tak přispět k dlouhodobé klinické remisi PCT.

7

MODULACE EXPRESE A AKTIVITY HEMOXYGENÁZY U HCV INFEKCE

Subhanová I¹, Muchová L¹, Leníček M¹, Vítek L^{1,2}, Vreman H. J³, Lukšan O⁴, Zima T¹, Urbánek P⁵

¹Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky VFN a 1. LF UK Praha

² 4. interní klinika VFN a 1. LF UK Praha

³Department of Pediatrics, Stanford University School of Medicine, Stanford, USA

⁴Centrum experimentální medicíny, IKEM, Praha

⁵Interní klinika ÚVN a 1. LF UK

Úvod: K patogenezi komplikací HCV infekce přispívá oxidační stres vyvolaný přímým působením některých proteinů viru hepatitidy C na produkci vysoce reaktivních forem kyslíku (ROS). Mezi nejvýznamnější enzymové antioxidační systémy patří hemoxygenáza (HO). V jaterní tkáni HCV infikovaných osob byla popsána snížená exprese HO. Cílem naší studie bylo charakterizovat u pacientů s HCV infekcí před započítím antivirové léčby expresi a aktivitu HO v mononukleárech periferní krve (PBMC) a v jaterní tkáni.

Metodika: PBMC byly izolovány z krve 34 nově diagnostikovaných pacientů s chronickou HCV infekcí a 29 zdravých kontrol. Jaterní tkáň byla analyzována u 10 HCV infikovaných pacientů před zahájením antivirové léčby a 10 kontrol s jinými nezávažnými jaterními chorobami. Aktivita HO v PBMC byla stanovena kvantifikací produkce oxidu uhelnatého metodou plynové chromatografie. mRNA HO a HCV RNA v jaterní tkáni a v PBMC byla určena metodou Real Time PCR.

Výsledky: Exprese HO v játrech HCV infikovaných pacientů byla snížena na 55% ve srovnání s kontrolní tkání ($0,25 \pm 0,09$ vs. $0,46 \pm 0,23$, $p = 0,02$). V PBMC HCV infikovaných pacientů byla aktivita HO významně snížena ve srovnání se zdravými kontrolami ($21,7 \pm 19,1$ vs. $48,5 \pm 17,4$ pmol CO/ 10^6 buněk/h, $p = 0,004$). V expresi HO v PBMC však nebyl prokázán žádný významný rozdíl ($0,345 \pm 0,155$ vs. $0,379 \pm 0,196$, $p = 0,53$). U kontrolních vzorků byla prokázána významná korelace mezi mRNA a aktivitou HO v PBMC ($p = 0,007$), ve skupině HCV infikovaných pacientů před zahájením léčby mRNA a aktivita HO nekorelují ($p = 0,18$).

Závěr: Výsledky snížené exprese HO v jaterní tkáni jsou v souladu s dosud publikovanými daty. Naše výsledky v PBMC naznačují, že HCV infekce pravděpodobně potlačuje HO v PBMC až na úrovni proteinu, nikoli mRNA. Identifikace inhibitoru bude cílem dalšího výzkumu.

Studie byla podpořena grantem IGA MZ ČR NR 9412-3

8

AKTIVITA HEMOXYGENÁZY U ESTROGENY INDUKOVANÉ CHOLESTÁZY: PROTICHŮDNÝ VLIV ESTROGENŮ A ŽLUČOVÝCH KYSELIN

Váňová K1, Leníček M1, Zelenka J1, Juklová M1, Černý D2, Farghali H2, Vítek L1,3, Muchová L1

1 Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky VFN a 1. LFUK Praha, 2 Ústav farmakologie, 1. LFUK Praha, 3 4. interní klinika VFN a 1. LFUK Praha

Úvod: Hemoxygenáza (HO) je enzym katalyzující degradaci hemu za vzniku biologicky aktivních molekul oxidu uhelnatého (CO), Fe²⁺ a biliverdinu s

prokázanými antioxidačními a protizánětlivými vlastnostmi. Bylo zjištěno, že CO může podporovat produkci a tok žluči, avšak role HO v patogenezi cholestázy zůstává neobjasněna.

Cílem studie bylo charakterizovat aktivitu HO v játrech potkanů kmene Wistar s ethinylestradiolem (EE) indukovanou cholestázou a objasnit vliv estrogenů a žlučových kyselin (ŽK) na aktivitu HO in vitro.

Metody: Samicím potkanů kmene Wistar (n=6 v každé skupině) byl aplikován EE v dávce 5 mg/kg s.c. po dobu 5-ti a 18-ti dnů, kontrolním zvířatům bylo aplikováno vehikulum (propandiol). Buněčné kultury HepG2, HepG2-rNTCP (nesoucí narozdíl od HepG2 transportér konjugovaných ŽK) a primární kultury potkaních hepatocytů byly ovlivněny kyselinou taurocholovou (TCA) a ursodeoxycholovou (UDCA). Aktivita HO byla stanovena jako produkce oxidu uhelnatého (plynová chromatografie).

Výsledky: Aktivita HO byla významně zvýšena u 18-ti denní (130%, p=0,03), ale nikoliv u 5-ti denní aplikace EE (84%, p>0,05). Dlouhodobá expozice primárních hepatocytů EE (48h) významně zvyšovala aktivitu HO (131%, p=0,043) narozdíl od krátkodobé inkubace po dobu 24 h (109%, p>0,05). Inkubace s TCA či UDCA aktivitu HO snižovala, přičemž inhibiční efekt TCA (35%, p<0,001) je silnější než UDCA (77%, p=0,003), stejný efekt byl pozorován i u HepG2-rNTCP linie. V souladu s očekáváním je vliv TCA na HepG2 slabší než na HepG2-rNTCP (p=0,01) z důvodu chybějícího transportéru pro konjugované ŽK.

Závěr: Ethinylestradiol a žlučové kyseliny mají protichůdný vliv na aktivitu HO. Ve srovnání s TCA je UDCA slabším inhibítozem HO. Zvýšení poměru UDCA/TCA při léčbě a tedy zvýšení aktivity HO může představovat jeden z mechanismů protektivního působení UDCA při cholestáze. Práce byla podpořena grantem IGA MZ 9366-3.

9.

MODULACE HEMOXYGENASY-1 OVLIVŇUJE INTENSITU ZNAČENÍ GM1 GANGLIOSIDU V POTKANÍCH JÁTRECH

Šmíd V1, Petr T1, Šmídová J2, Hůlková H3, Muchová L1, Vítek L1, Šmíd F1
1 Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky, 2 Ústav pro histologii a embryologii, 3 Ústav dědičných metabolických poruch, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha, Česká republika

Úvod: Gangliosidy jsou výrazně zastoupeny ve vnější vrstvě plazmatické membrány a jejich zvýšené množství stabilizuje membránu proti detergentním účinkům žlučových kyselin, jejichž působení může vést k apoptose buňky. Indukce hemoxygenasy-1 (HO-1), enzymu zapojeného do katabolické cesty hemu, má hepatoprotekční účinek vůči oxidativnímu stresu, apoptose a zánětu.

Metodika: Dospělým samicím potkanů kmene Wistar bylo aplikováno 15 μ M heminu i.p. (indukce HO-1) nebo 15 μ M Sn mesoporfyrinu i.p. (inhibice HO-1) a ethinylestradiol (5 mg/kg tělesné hmotnosti zvířete, s.c.) nebo propandiol (kontrola) po dobu 5 dní. GM1 gangliosid byl v jaterních řezech detekován pomocí B-podjednotky cholera toxinu, značené peroxidasou, a následně byla peroxidasová reakce dokončena s diaminobenzidinem tetrahydrochloridem. Densita značení GM1 byla hodnocena analýzou obrazu.

Výsledky: Výsledkem inhibice HO-1 vlivem Sn mesoporfyrinu byl signifikantní nárůst optické density GM1 u kontrolních a cholestatických jaterních řezů (146% \pm 8% a 139% \pm 7%, p <0.001) ve srovnání s kontrolami bez inhibice HO-1. Aktivace HO-1

neměla signifikantní vliv na densitu značení GM1.

Závěr: Úbytek hepatoprotekčního účinku HO-1 po její inhibici Sn mesoporphyrinem může být kompenzován nárůstem GM1 (případně dalších glykolipidů) za účelem zpevnění plasmatické membrány vůči detergentnímu účinku žlučových kyselin. Práce byla podpořena grantem IGA-MZ 9366-3.

10.

POHLAVNÍ ZRALOST PODMIŇUJE A HORMONÁLNÍ KONTRACEPTIVA VYVOLÁVAJÍ MANIFESTACI SYNDROMU CHOLELITIÁZY Z NÍZKÝCH FOSFOLIPIDŮ

Jirsa M (1), Bronský J (2), Jirásek T (3), Šperl J (1), Dvořáková L (4), Budišová L (1), Šmajstrla V (5), Horák J (6), Nevoral J (2), Hřebíček M (4)

(1) IKEM, Praha, (2) Pediatrická klinika 2. LFUK a FN Motol, Praha, (3) Ústav patologie 3. LFUK a FNKV, Praha, (4) Ústav dědičných metabolických poruch 1. LFUK a VFN, Praha, (5) Bormed, Ostrava, (6) 1. Interní klinika 3. LFUK a FNKV, Praha

Úvod a cíle: Syndrom nízkofosfolipidové cholelitiázy (LPAC) je definován jako symptomatická cholelitiáza asociovaná s mutacemi v genu ABCB4, který kóduje fosfolipidovou pumpu na kanalikulárním pólu hepatocytu. Na syndrom by mělo být pomýšleno u nemocných splňujících alespoň jedno z následujících malých kritérií: začátek symptomů ve věku pod 40 let, opakované obtíže i po cholecystektomii, intrahepatální hyperechogenní ložiska topograficky odpovídající tukovým depozitům podél lumen intrahepatálního žlučového stromu, intrahepatální sludge, mikrolitiáza, rodinná anamnéza cholelitiázy u příbuzných v přímé linii, nebo anamnéza těhotenské intrahepatální cholestázy. V naší studii jsme zkoumali podíl mutací v ABCB4 na etiologii dětské idiopatické cholelitiázy a případný vliv hormonálních kontraceptiv na manifestaci syndromu LPAC.

Pacienti a metody: Mutační analýzu ABCB4 jsme provedli u 35 vybraných dětských pacientů s idiopatickou cholesterolovou cholelitiázou s rodinnou anamnézou žlučových kamenů či cholestázy a v pěti rodinách mladých žen se suspektní cholelitiázou z nízkých fosfolipidů, které prodělaly ataku cholestázy po nasazení kontraceptiv.

Výsledky: U žádného z vyšetřených dětí jsme nenalezli prokazatelně patogenní variantu ABCB4. Naopak ani u jednoho z 15 zachycených heterozygotů pro patogenní mutaci v ABCB4 se cholelitiáza nevyvinula v dětském věku.

Závěry: Nezbytným předpokladem pro manifestaci syndromu LPAC, ke které dochází nejdříve v období pozdní adolescence, jsou zřejmě hormonální změny v průběhu dospívání. Klinická kritéria syndromu LPAC proto nemohou být použita u dětských pacientů s idiopatickou cholelitiázou bez cholestázy či známek postižení jater. U mladých žen se syndrom LPAC může manifestovat jako kontraceptivy indukovaná intrahepatální cholestáza se zvýšenou aktivitou gamma-glutamyltransferázy. Kontraceptivy vyvolanou cholestázu je proto třeba zahrnout do klinických kritérií syndromu LPAC.

Podpořeno IGA MZČR NR/9076-3 a IKEM MZ0 00023001 (M.J.)

11.

JSOU JÁTRA POSTIŽENÁ STEATÓZOU CITLIVĚJŠÍ K AKUTNÍMU TOXICKÉMU POŠKOZENÍ THIOACETAMIDEM?

Kučera O, Křiváková P, Lotková H, Roušar T, Garnol T, Tyčová V, Červinková Z.
Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové

Úvod: Nealkoholové ztukovatění jater je v současné době považováno za nejčastější onemocnění jater. Existují nejednotná data o vlivu jaterní steatózy na změnu citlivosti jater vůči toxickému působení xenobiotik.

Cíl: Cílem naší práce bylo zjistit, zda nealkoholově ztukovatělá játra potkana jsou náchylnější k akutnímu toxickému působení modelového hepatotoxinu thioacetamidu (TAA).

Materiál a metody: Samcům potkanů kmene Sprague-Dawley (počáteční hmotnost 260 ± 20 g) byla podávána po dobu 6 týdnů ad libitum standardní peletová laboratorní dieta (ST-1 dieta, 10% energie z tuků, 60% ze sacharidů a 30% z proteinů) resp. vysokotuková gelová Liber-DeCarli dieta (HFGD, 71% energie z tuků, 11% ze sacharidů a 18% z proteinů). Po 6 týdnech byl potkanům jednorázově intraperitoneálně aplikován TAA v dávce 100 mg/kg tělesné hmotnosti. Za 24, 48 a 72 hodiny po podání TAA byli potkani usmrceni a ze séra byly stanoveny aktivity ALT a AST, glykémie, koncentrace bilirubinu, triacylglycerolů (TAG) a celkového cholesterolu. V játrech byl fluorimetricky stanoven obsah redukovaného glutathionu, koncentrace malondialdehydu (metodou HPLC) a obsah TAG. Pro histologické hodnocení toxického účinku a následných regeneračních změn byly zhotoveny parafínové a zmrazené řezy (H+E, Sudan III a imunohistochemicky inkorporace bromdeoxyuridinu). Rovněž byla stanovena koncentrace tkáňových (ELISA, IL-6) a sérových cytokinů (ELISA, TNF-alfa).

Výsledky: Játra potkanů krměných po dobu 6 týdnů HFGD byla postižena malokapénkovou steatózou bez výrazných zánětlivých změn. Thioacetamid u kontrolních skupin navodil centrilobulární nekrózu jater s kulatobuněčným infiltrátem s výraznou příměsí eozinofilů a následnou regenerační odpovědí. U ztukovatělých jater bylo histologické poškození výraznější, objevovaly se centrocentrální a centroportální bridging nekrózy, kulatobuněčná infiltrace byla vyššího stupně a přetrvávala po delší dobu. Podání TAA vedlo k signifikantně vyššímu nárůstu celkového i konjugovaného bilirubinu ($p < 0,01$ za 48 h) a aktivity ALT ($p < 0,01$ za 48 h) a AST ($p < 0,001$ za 24 i 48 h) u vysokotukové diety oproti ST-1. Koncentrace sérového TNF-alfa a tkáňového IL-6 u HFGD byla signifikantně vyšší ($p < 0,01$ a $0,001$ za 24 a 48 h, resp. $p < 0,001$ za 72 h) po aplikaci TAA oproti standardní dietě.

Závěr: Játra postižená nealkoholovým ztukovatěním jsou citlivější k akutnímu toxickému působení thioacetamidu ve srovnání s játry bez steatózy.

Podpořeno MSM VZ 0021620820 a GAČR 305/08/P184

12.

REGENERACE JATER PO PARCIÁLNÍ HEPATEKTOMII V JÁTRECH POSTIŽENÝCH NEALKOHOLOVÝM ZTUKOVATĚNÍM U POTKANA

Garnol T, Kučera O, Křiváková P, Lotková H, Roušar T, Červinková Z
Ústav fyziologie, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové

Úvod: Ztukovatění jater nealkoholového původu (NAFLD) je časté onemocnění jater charakterizované ukládáním tuků v játrech u pacientů, kteří prokazatelně nepožívají nadměrné množství alkoholu. NAFLD zahrnuje široké spektrum jaterního postižení od prosté steatózy přes steatohepatitidu (NASH), jaterní fibrózu až po cirhózu. Játra jsou jediným viscerálním orgánem schopným regenerace, tedy náhrady poškozené popř. odstraněné tkáně. Klasickým modelem pro studium regenerace jater je 2/3 resekce jater (PH) u laboratorního potkana. Je jen několik málo publikovaných prací zaměřených na průběh regenerace jater v terénu NAFLD, navíc jejich výsledky jsou rozporné. Odpověď na otázku, zda steatotická játra neztrácejí schopnost regenerace, je zásadní pro rozhodnutí, zda lze použít štěp jater dárce s NAFLD k transplantaci. Cílem naší práce bylo posoudit, zda steatóza ovlivní regeneraci jater po PH.

Materiál a metody: Potkani, samci kmene Sprague-Dawley, byli živeni ad libitum standardní peletovanou dietou (ST-1, 10% energie z tuků) nebo vysokotukovou gelovou dietou (HFGD, 71% energie z tuků) po dobu 6 týdnů, poté byla provedena PH (67 %) dle Higginse a Andersona. Potkani byli utraceni 24 resp. 48 hodin po PH, v séru byly stanoveny aktivity ALT, AST, koncentrace bilirubinu, glukózy, močoviny, triacylglycerolů a cholesterolu. Měření respirace izolovaných jaterních mitochondrií bylo provedeno pomocí vysokoúčinné respirometrie (Oroboros 2k). Dále byly stanoveny tkáňové koncentrace cytokinů (ELISA, TNF-alfa a IL-6), regenerační odpověď byla posuzována především z inkorporace bromdeoxyuridinu (BrdU) a obsahu DNA v játrech, míra tukového postižení z histopatologických preparátů (H+E, Sudan III).

Výsledky a závěr: U potkanů krměných po 6 týdnů HFGD došlo k rozvoji steatózy bez výrazných známek zánětu. Vysokotuková dieta vedla k poklesu ALT ($p < 0.05$ za 24 hod po PH) a koncentrace močoviny ($p < 0.05$ a 0.01 za 24 resp. 48 hod po PH) ve srovnání s kontrolní (ST-1) skupinou. Změny v koncentraci TNF-alfajsou v souvislosti s PH nikoliv stupněm steatózy. Jak dokladují výsledky hmotnosti jater, obsahu DNA a především inkorporace BrdU, regenerace jater po PH nebyla steatózou významně alterována.

Podpořeno granty MSM 0021620820 a GAČR 305/08/P184.

13.

VLIV FLUVASTATINU NA OMEZENÍ ROZVOJE CHOLESTATICKÉHO POŠKOZENÍ JATER V ZÁVISLOSTI NA POUŽITÉ DÁVCE

¹ Lotková H, ¹ Křiváková P, ¹ Kučera O, ¹ Roušar T, ² Kohoutek L, ³ Tyčová V,

¹ Červinková Z

¹ Ústav fyziologie, ³ Fingerlandův ústav patologie, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze, ² Chirurgická klinika Pardubické krajské nemocnice a Fakulty zdravotnických studií Univerzity Pardubice

Úvod: Extrahepatální biliární obstrukce indukuje řadu změn provázených oxidačním stresem a poklesem antioxidační kapacity jater. Vyvíjí se výrazná prozánětlivá reakce se zvýšenou produkcí cytokinů a orgánovým poškozením. V rozvoji jaterního poškození vyvolaného biliární obstrukcí hrají úlohu i poruchy mitochondriálních funkcí. Zmírnění jaterního poškození by mohlo být dobrým předpokladem k omezení komplikací provázejících cholestatické stavy. Statiny vykazují široké spektrum účinků, včetně antioxidačních a protizánětlivých. Cílem práce je na modelu extrabiliární cholestázy navozené podvazem choledochu sledovat účinek podávání fluvastatinu a jeho dávky na rozvoj jaterního poškození včetně vlivu na funkci mitochondrií.

Metodika: Navození extrahepatální cholestázy bylo provedeno metodou podvazu ductus choledochus. Fluvastatin byl podáván 1x denně intragastrickou sondou počínaje dnem operace. Pokusy byly ukončeny 7 dní po provedení podvazu. Byly použity dvě různé dávky fluvastatinu - 1 a 5 mg/kg tělesné hmotnosti. Na konci pokusu byli potkani usmrceni exsanguinací z břišní aorty.

V séru byla provedena vyšetření ALT a AST k hodnocení míry poškození jater; GGT a ALP k určení stupně cholestázy, celkového a konjugovaného bilirubinu jako ukazatele ikteru; albuminu k hodnocení funkce jater; cytokinů (TNF-alfa, IL6) a C-reaktivního proteinu ke sledování rozvoje zánětlivých změn; malondialdehydu jako produktu lipoperoxidace a CK k vyloučení vedlejšího účinku statinů - rhabdomyolýzy. V játrech byly stanoveny: celkový obsah glutathionu a malondialdehydu k ověření míry oxidačního poškození; cytokiny (TNF-alfa, IL6) k hodnocení jaterního zánětu. Denně byla sledována hmotnost zvířat a příjem diety. Pomocí vysokoúčinné respirometrie byla měřena respirační aktivita mitochondrií a bylo provedeno histologické vyšetření jater.

Výsledky a závěr: Podvaz choledochu navodil signifikantní nárůst sérových aktivit ALT, AST, ALP ($p < 0,001$), GMT ($p < 0,01$) a zvýšení celkového a konjugovaného bilirubinu ($p < 0,001$). Rovněž relativní hmotnost jater prudce vzrostla ($p < 0,001$). Podáváním fluvastatinu v dávce 1 mg/kg nedošlo ke změnám sledovaných parametrů. Při použití dávky 5 mg/kg byl pozorován další nárůst aktivity ALT a AST ($p < 0,001$), avšak došlo ke zmírnění ikteru ($p < 0,01$). Relativní hmotnost jater byla signifikantně nižší ($p < 0,001$), histologický obraz jater svědčil spíše pro zmírnění zánětlivých změn navozených cholestázou. Zároveň byl zjištěn prudký nárůst aktivity CK v séru ($p < 0,001$), doprovázený výrazným úbytkem tělesné hmotnosti ($p < 0,001$).

V klinice běžně používaná dávka fluvastatinu nevykazovala žádný efekt na zmírnění cholestatického poškození jater. Při použití pětinasobné dávky dominovaly v popředí vedlejší účinky fluvastatinu.

Podpořeno granty NS/9739 - 3/2008 IGA MZ ČR a MSM 0021620820

14.

OXIDAČNÍ STRES U OBSTRUKČNÍ CHOLESTÁZY

Muchová L, Leníček M, Váňová K, Zelenka J, Juklová M, Vejražka M, Vítek L

1. LFUK

Obstrukční cholestáza je charakterizována vzestupem sérových koncentrací bilirubinu a žlučových kyselin. Žlučové kyseliny se podílejí na vzniku jaterního poškození mechanismem zahrnující oxidační stres, zatímco bilirubin je považován za silný antioxidant.

Cílem studie je objasnit vliv metabolických produktů aktivity hemoxygenázy

(bilirubinu a CO) a žlučových kyselin na oxidační stres na zvířecím modelu obstrukční cholestázy.

Dospělým samicím potkanů kmene Wistar byla indukována cholestáza podvazem žlučovodů, kontrolní zvířata prodělala identickou operaci bez podvazu žlučovodů. Po 5-ti dnech byly změřeny sérové markery cholestázy a CO hemoglobin. V jaterních homogenátech byl stanoven stupeň lipoperoxidace, hydroxynonenaly, bilirubin, CO a aktivita hemoxygenázy. Rovněž byla změřena antioxidační kapacita séra a jaterních homogenátů.

U zvířat s obstrukční cholestázou byl vzestup nekonjugovaného bilirubinu v séru více než 0.001. Antioxidační kapacita byla <30-ti násobný oproti jaterním homogenátům, $p < 0.0001$), ale nikoliv v jaterním homogenátu $u < 12\%$, $p \pm$ významně vyšší v séru (210% cholestatických potkanů. Rovněž jsme prokázali zvýšenou lipoperoxidaci (0.01) v játrech $u < 12\%$, $p \pm 0.01$) a hladinu hydroxynonenalů (123% < 37%, $p \pm$ (179% zvířat s obstrukční cholestázou. Aktivita jaterní hemoxygenázy byla 0.001), zatímco CO hemoglobin a <signifikantně snížena na 61% oproti kontrolám ($p < 59\%$). $\pm 59\%$ a 203% \pm jaterní CO byly významně zvýšeny ve srovnání s kontrolami (196% M) k jaternímu homogenátu významně $\mu 50 \geq$ Přidání kyseliny taurocholové (TCA, 0.01). <zvýšilo lipoperoxidaci (p

Vysoké koncentrace žlučových kyselin jsou zodpovědné za zvýšenou lipoperoxidaci u obstrukční cholestázy. Snížení aktivity hemoxygenázy v játrech u cholestatických zvířat vede k relativně nízkým intracelulárním hladinám nekonjugovaného bilirubinu ve srovnání s plazmou a následné zvýšené susceptibilitě hepatocytů k oxidačnímu stresu, a to i přes vyšší systémovou antioxidační kapacitu. Podpořeno grantem IGAMZ Nr. 9366-3.

15

HODNOCENÍ OXIDAČNÍHO STRESU U PACIENTŮ S WILSONOVOU CHOROUBOU – CELKOVÁ ANTIOXIDAČNÍ KAPACITA JE NIŽŠÍ VE SROVNÁNÍ S KONTROLAMI.

Brůha R, Vítek L, Jirásková A, Leníček M, Martásek P, Petrtýl J, Urbánek P, Švestka T, Mareček Z.

Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, IV. interní klinika

Úvod: Wilsonova choroba (WD) je vrozené onemocnění metabolismu mědi, které postihuje především játra a CNS. V dnešní době je známo více než 300 mutací genu pro ATP7b způsobující WD. Vztah fenotyp/genotyp však nebyl prokázán a je pravděpodobné, že na různých fenotypických projevech nemoci se podílí i jiné mechanismy než samotná mutace genu pro ATP7b. Jedním z těchto mechanismů může být i různá aktivita obranných reakcí organismu. Dali jsme si za cíl posoudit celkovou antioxidační kapacitu u pacientů s Wilsonovou chorobou.

Pacienti, metody: U 71 pacientů s Wilsonovou chorobou ve stabilizovaném stavu (36 mužů, 35 žen) byla provedena analýza antioxidační kapacity séra pomocí metody zhášení alkoxylových a peroxylových radikálů (alcoxyl and peroxy radical scavenging capacity). Tato spektrofluorimetrická metoda je založena na určení relativního poměru konzumce antioxidantů v séru v porovnání s Troloxem (referenční a kalibrační antioxidant). Kontrolní skupinu tvořil stejný počet zdravých jedinců. Obě skupiny se nelišily věkem ani pohlavím.

Výsledky: Bylo zjištěno, že nemocní s Wilsonovou nemocí mají podstatně nižší celkovou antioxidační kapacitu krevního séra v porovnání s kontrolní populací (5,59; 5,03-6,76 vs. 6,51; 5,51-8,15, $p < 0,00001$ (medián a 25-75% rozmezí, statistická

analýza Mann-Whitney test).

Závěr: Snížení celkové antioxidační kapacity u pacientů s Wilsonovou chorobou ukazuje, že tito pacienti jsou vystaveni zvýšenému oxidačnímu stresu. Oxidační stres v tomto případě nejspíše nesouvisí s akutním jaterním poškozením, neboť se jedná a pacienty ve stabilizované fázi nemoci.

Podpořeno grantem IGA MZCR NR 9406/03

16.

HISTOCHEMICKÁ DETEKCE GM1 GANGLIOSIDU V JATERNÍCH ŘEZÍCH POTKANA POUŽITÍM CHOLERA TOXINU B PODJEDNOTKY PO RŮZNÝCH TYPECH FIXACE

Petr T1, Šmíd V1, Šmídová J2, Hůlková H3, Muchová L1, Jirkovská M2, Vítek L1, Šmíd F1

1 Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky, 2 Ústav pro histologii a embryologii, 3 Ústav dědičných a metabolických poruch, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha, Česká republika

Úvod: Je popsáno, že při acetonové fixaci kryostatových řezů dochází k nepatrné rozpustnosti glykosfingolipidů (GSL), avšak při fixaci buněčných kultur hipokampálních neuronů jsou popisovány ztráty GSL až 50%. Cílem naší studie bylo vysvětlit tuto rozdílnost. Kromě toho jsme porovnali vliv fixace acetonem na rozpustnost GSL v jaterní a mozkové tkáni.

Metodika: Suché kryostatové řezy byly fixovány 4% formaldehydem nebo suchým acetonem za různé teploty acetonu (-20°C nebo 25°C). GM1 gangliosid byl detekován pomocí B podjednotky cholera toxinu. Poté byla provedena u jaterních vzorků analýza obrazu při malém zvětšení, které dovoľovalo vyhnout se velkým cévám či poškozeným místům na řezu.

Výsledky: Densita barvení GM1 gangliosidu byla vyhodnocována analýzou obrazu, která neukázala na jaterních řezích signifikantní rozdíly mezi fixací 4% formaldehydem a fixací suchým acetonem. Mikroskopické pozorování bylo doplněno analýzou úniku GM1 z jaterních řezů do acetonu. Ztráta gangliosidů byla zjišťována jednak fotometrickou analýzou lipidní kyseliny sialové v acetonových extraktech z vysušených jaterních homogenátů a byla pouze 3% ± 0,3%. Únik GM1 do acetonu ze řezů byl stanoven také densitometrií po TLC a byl kolem 2% při teplotě -20°C a kolem 4% při 25°C. Ztráta signifikantně vzrostla na 30,5% při přidavku 10% vody do suchého acetonu.

Závěr: Při použití suchého acetonu u suchých jaterních řezů nedochází k významné extrakci GM1 gangliosidu oproti 4% formaldehydu. Vysvětlení výrazného úniku při fixaci buněčných kultur spatřujeme v tom, že dochází k postupnému pronikání acetonu do intracelulárního vodného prostředí buněk, a tím k extrakci gangliosidů zavodněným acetonem. Zjištěné výsledky se týkají jaterní tkáně. Použití acetonu vedlo při fixaci mozkové tkáně k zřetelným změnám ve smyslu úniku částí gangliosidů a zároveň k zvýraznění oblastí s vysokou koncentrací glykolipidů. Práce byla podpořena grantem IGA-MZ 9366-3.

17.

DLOUHODOBÉ VÝSLEDKY LÉČBY AUTOIMUNITNÍ HEPATITIDY. RIZIKOVÉ FAKTORY RELAPSU ONEMOCNĚNÍ

Hejda V

I. Interní klinika FN Plzeň

Úvod: Autoimunitní hepatitida (dále AIH) je chronicky progredientní zánětlivé onemocnění jater postihující obě pohlaví bez závislosti na věku a jeho hlavní charakteristikou je elevace jaterních testů, gamaglobulinů a přítomnosti interface hepatitidy v jaterní histologii. Imunosupresivní léčba (KS, AZA) vede u většiny pacientů k remisi onemocnění a výraznému zlepšení prognózy. U většiny pacientů je však nutná léčba dlouhodobá. Snížení dávky často vede k relapsu onemocnění s nutností reinstituace indukční dávky léčiv.

Cíl: cílem prospektivní observační studie bylo zjistit průměrnou dávku imunosupresivní medikace nutné k udržení remise onemocnění a průměrnou dávku IS léčby, která je nutná k dlouhodobému udržení remise u pacientů s anamnézou relapsu. Dalším cílem bylo identifikovat jednotlivé rizikové faktory, které zvyšují pravděpodobnost relapsu onemocnění

Metodika: Prospektivně jsme sledovali soubor pacientů s AIH léčených mezi roky 2000-2008 na našem pracovišti a hodnotili průběžně (každé 3měsíce) stanovená kritéria efektivity léčby a rizika relapsu onemocnění.

Výsledky: Do studie bylo zařazeno celkem 55 pacientů (15 mužů a 40 žen) o prům. věku 46let. Celkem v souboru bylo 45 pacientů s AIH 1. typu a 10 pacientů s AIH 2. typu. Věkové rozložení v době diagnózy bylo rovnoměrné ve všech decéniích (nejvíce pac. - 14 – bylo v pátém decéniu). V době diagnózy byla přítomna cirhóza u 26 pacientů, dále F3 u 11, F2 u 9, F1 u 6 a F0 u 3 pacientů. Průměrná doba do dosažení úvodní remise onemocnění byla 12,5týdne (6-36týdnů). Ze souboru bylo dosaženo dlouhodobé setrvalé remise s možností ukončení léčby u 5 pacientů (9%). Dlouhodobé remise bez možnosti vysadit imunosupresivní léčbu bylo dosaženo u 22 pacientů (40%) a relapsu po snížení dávky IS u 28 pacientů (51 %). Průměrná dlouhodobá udržovací dávka Prednisonu v monoterapii byla 7,12mg/d a v kombinační léčbě 7,20 mg Prednisonu a 90mg AZA. Celkem během léčby zrelabovalo 28 pacientů. Hlavními rozdílnými a statisticky významnými rozdíly relabující skupiny od skup.pac. v remisi byla vstupní hodnota gamaglobulinů (38% vs. 31%), nižší počet pac. s normalizací GG (10 pac. vs. 18 pac. ve skupině remise), přítomnost LKM2 protilátek (8 vs. 2), pokročilejší vstupní histologický nález (prům. F 3,5 vs. 2,96), rychlost normalizace JT (16týdnů vs. 10 týdnů) a méně častá přítomnost vstupního ikteru (10 pac. vs. 19 pacientů ve skupině remise)

Závěr: Průběžným a těsným sledováním pacientů s AIH lze identifikovat pacienty s vysokým rizikem relapsu onemocnění a tomuto riziku přizpůsobit frekvenci monitorace klinického stavu a úpravy dávkování IS léčby. Pravděpodobnost trvalého ukončení IS léčby je nízká a v našich podmínkách pravděpodobně nepřesahuje 10%.

18.

NEINVAZIVNÍ DETEKCE JATERNÍ FIBRÓZY

Aiglová K

Fakultní nemocnice Olomouc

Fibróza je zásadní pro přechod chronických jaterních onemocnění do cirhózy. Snahou posledních let je identifikovat neinvazivní způsoby vyšetření, které by nejspolehlivěji odrážely staging onemocnění a korelovaly s výsledkem histologického vyšetření.

Metodika a výsledky: Vyšetřili jsme 40 pacientů s hepatopatií, převážně s chronickou HCV hepatitidou, 26 žen a 14 mužů. U všech byla provedena jaterní biopsie s histologickým vyšetřením dle Battse-Ludwiga, v 9 případech nebyla fibróza verifikována, počínající fibróza F1 byla popsána u 16 nemocných, signifikantní fibróza F2 u 8 nemocných, F3 u 4 pacientů, cirhóza ve 3 případech. U všech nemocných jsme vyšetřili UZ břicha, testy predikující fibrózu: APRI, Fornsův test, poměr AST/ALT, Fib-4 test, poměr PLT/velikost sleziny. Sledovali jsme, jak odrážejí jednotlivé testy stupeň fibrózy. Všechny uvedené matematické modely odrážejí již signifikantní fibrózu F2, F3 a cirhózu. Statistickým zpracováním byl zjištěn významný vztah mezi stupněm fibrózy a hodnotou APRI, Fib4 a poměrem PLT/velikost sleziny. Statistickou analýzou rozptylu ANOVA jsme zjistili rozdíly významné na úrovni $p < 0,0001$. Senzitivita těchto testů byla pro fibrózu F2, F3 72-79 %.

Závěr: Testy APRI, Fib-4 a poměr PLT/velikost sleziny se jeví jako vhodné pro neinvazivní vyšetření jaterní fibrózy, zejména v těch případech, kdy bychom pacienty opakovaně bioptovali nebo je jaterní biopsie zatížena větším rizikem.

19.

PROBLEMATIKA BILIÁRNÍ ATRÉZIE V LETECH 1998 – 2007 V ČESKÉ REPUBLICE

Kotalová R, Bláhová K, Nevoral J, Rygl M, Šnajdauf J, Keil R
Pediatrická klinika UK 2.LF a FN Motol, Praha, 2Klinika dětské chirurgie UK 2.LF a FN Motol, Praha, 3Interní klinika UK 2.LF a FN Motol, Praha

Úvod: Biliární atrézie (BA) je výsledek destruktivního idiopatického zánětlivého procesu extra i intrahepatálních žlučovýchodů. Vede k jejich obliteraci a rozvoji biliární cirhózy. Incidence BA se pohybuje od 1: 8 - 18 000 živě narozených dětí. V 10 – 20% je provázána dalšími extrahepatálními anomáliemi.

Cíl: Rozbor epidemiologických dat a průběh nemoci u dětí s BA narozených během 10 let v ČR od 1.1. 1998 – 31.12.2007. (Statistické hodnocení roku 2008 tč. ještě nelze uzavřít.)

Pacienti: Do sledování Pediatrické kliniky UK 2.LF a FN Motol, Praha bylo v tomto období předáno 63 dětí s BA.

Výsledky: U všech pacientů byla provedena na Klinice dětské chirurgie UK 2.LF a FN Motol portoenteroanastomóza dle Kasaie ve věku 24 – 140 dnů (průměrný věk 63 dnů). Extrahepatální anomálie byly u 4/63 (6,34%) pacientů (polysplenismus, situs viscerum inversus, malrotace a další). V 6,34 % resp. 4/63 dětí byla molekulárně geneticky prokázána přítomnost Alagilleova syndromu.

V České republice se t.č. rodí 3 – 11 dětí s biliární atrézií ročně. To znamená incidenci BA 1 : 15 407 živě narozených dětí.

K datu 28.2.2009 žije 45/63 (71,4%) dětí narozených do prosince 2007. 33/63 (52,4%) dětí je s vlastními játry (věkové rozmezí je 14 měsíců – 10,5 roku, průměrný věk 4,5 roku). Tyto děti prospívají, jejich častým problémem jsou komplikace portální hypertenze.

12/63 (19 %) žije po úspěšné transplantaci jater.

Dosud zemřelo 18/63 (28,6 %) dětí, v tomto počtu jsou 3/63, které zemřely po

transplantaci jater.

Závěr: Incidence BA v ČR se neliší od výskytu onemocnění v jiných evropských zemích. BA má závažnou prognózu a je nejčastější indikací transplantace jater u dětí.