

VIII. HRADECKÉ GASTROENTEROLOGICKÉ DNY

Hradec Králové, 26.-27. března 2004

Ve dnech 26.-27. března 2004 se v historických prostorách Nového Adalbertina uskutečnily VIII. hradecké gastroenterologické dny. Pořadatelé byly stejně jako v minulých letech Lékařská fakulta UK v Hradci Králové, Fakultní nemocnice v Hradci Králové, Subkatedra gastroenterologie IPVZ v Praze ve spolupráci s Ústavem všeobecného lékařství 1. LF UK v Praze. Záštitu nad celou akcí opět převzal hejtman Královéhradeckého kraje Ing. Pavel Bradík. Již tradičních hradeckých gastroenterologických dnů se letos zúčastnilo 270 osob z celé republiky. Stejně jako vloni technické zázemí a organizační zajištění bezchybně zajistila společnost BOS.org z Ústí nad Labem. Organizačnímu výboru se podařilo i v letošním roce sestavit velmi atraktivní program přednášek předních odborníků z celé republiky. Celkem bylo prezentováno 30 sdělení. Stejně jako v předchozích letech byly hradecké dny oficiální akcí postgraduálního vzdělávání České lékařské komory. Nyní dostáváte do rukou sborník tezí přednášek. Umožní udělat si jasnější představu o programu, budeme ale samozřejmě rádi, pokud čtenářům přinese i nové aktuální odborné informace.

*prof. MUDr. Jan Bureš, CSc.
předseda programového a organizačního výboru
VIII. hradeckých gastroenterologických dnů*

KONTROVERZNÍ OTÁZKY VZTAHU REFLUXNÍ CHOROBY JÍCNU A INFEKCE HELICOBACTER PYLORI

J. Bureš, Rudolf Repák, S. Rejchrt

KCVL - II. interní klinika FN a LF UK, Hradec Králové

Prevalence refluxní choroby jícnu i infekce *Helicobacter pylori* jsou vysoké. Rozlišení náhodné koexistence dvou nezávislých častých stavů od vzájemné souvislosti a/nebo interakce je velmi obtížné. Ve vyspělých zemích klesá incidence helikobakterové infekce, vředové choroby i karcinomu žaludku a naproti tomu stoupá incidence i prevalence refluxní choroby jícnu a adenokarcinomu jícnu.

Názory na riziko vzniku refluxní choroby jícnu po eradikaci infekce *Helicobacter pylori* i názory na indikaci eradikace helikobakterové infekce u refluxní choroby jícnu jsou velmi kontroverzní.

Doporučení Evropské skupiny pro studium *Helicobacter pylori* (EHPSG) – tzv. druhý Maastrichtský konsensus (z roku 2000) doporučuje eradikaci *Helicobacter pylori* u osob s refluxní chorobou jícnu při dlouhodobé léčbě inhibitory protonové pumpy (k zabránění vývoje k atrofické gastritidě). Údaje v literatuře k tomuto tématu jsou však kontroverzní, byly publikovány i studie s opačnými závěry.

Pro refluxní chorobu jícnu Maastrichtský konsensus považuje eradikaci *Helicobacter pylori* za vhodnou. Dále konstatuje, že eradikace *Helicobacter pylori* nevede u většiny nemocných ke vzniku refluxní choroby jícnu a že pre-existující refluxní choroba jícnu eradikační protihelikobakterová léčba nezhoršuje.

Existuje však i řada zastánců inverzního vztahu mezi refluxní chorobou jícnu a helikobakterovou infekcí. Chronická korporální Hp-pozitivní gastritida je spojena se sníženou produkcí kyseliny chlorovodíkové a dysmotilitními funkčními změnami žaludku. Tím by helikobakterová infekce představovala určitý protektivní faktor snižující riziko vzniku refluxní choroby. Eradikace by pak představovala rizikový faktor pro vznik de novo nebo zhoršení stávající refluxní choroby jícnu. V souladu s těmito předpoklady jsou pozorováni, že hojivý účinek inhibitorů protonové pumpy u refluxní ezofagitidy je rychlejší a větší u osob Hp-pozitivních ve srovnání s pacienty Hp-negativními.

Velmi aktuální je i otázka Barrettova jícnu a infekce *Helicobacter pylori*. Barrettův jícen (inkompletní intestinální metaplazie jícnu) je závažnou komplikací mnohaleté refluxní choroby jícnu, protože je spojena s rizikem vzniku adenokarcinomu jícnu. V ose od nekomplikované refluxní choroby, přes Barrettův jícen bez dysplazií a s dysplastickými změnami až k adenokarcinomu jícnu klesá prevalence helikobakterové infekce a zejména pak zastoupení CagA pozitivních kmenů. Z této analogie je možno vyvodit,

že nesprávně indikovaná eradikace infekce *Helicobacter pylori* může být spojena s rizikem vzniku adenokarcinomu jícnu v budoucnu.

Tranzientní relaxace dolního jícnového svěrače hrají v patogenezi refluxní choroby klíčovou roli. Význam helikobakterové infekce v tomto bodě také není definitivně objasněn. Nové poznatky v této oblasti umožňují lepší chápání uplatnění prokinetik v léčbě refluxní choroby jícnu.

Literatura

- Clark GW. Effect of *Helicobacter pylori* infection in Barrett's esophagus and the genesis of esophageal carcinoma. *World J Surg* 2003;27:994-8.
- Cremonini F et al. Meta-analysis: the relationship between *Helicobacter pylori* infection and gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:279-89.
- Lim LG et al. Gastroesophageal reflux disease at the turn of millennium. *World J Gastroenterol* 2003;9:2135-6.
- Malfertheiner P et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection - The Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:167-80.
- Nakajima S et al. Active and inactive gastroesophageal reflux disease related to *Helicobacter pylori* therapy. *Helicobacter* 2003;8:279-93.
- Sharma P et al. Review article: *Helicobacter pylori* and reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:297-305.
- Vaira D et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on development of dyspeptic and reflux disease in healthy asymptomatic subject. *Gut* 2003;52:1543-7.
- Vakil NB. Review article: gastro-oesophageal reflux disease and *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Ther Pharmacol* 2002;16(Suppl 1):47-51.

Další rozsáhlá literatura u autorů.

e-mail: bures@lfhk.cuni.cz

Lék. Zpr. LF UK Hradec Králové 2004;49, Supplementum, 5-10

DETEKCE KRVÁCENÍ DO TENKÉHO STŘEVA POMOCÍ RADIOAKTIVNĚ OZNAČENÝCH ERYTROCYTŮ

J. Doležal¹, J. Vižďa¹, J. Bures²

Oddělení nukleární medicíny, FN a LF UK, Hradec Králové¹

*Katedra interních oborů, LF UK, Hradec Králové²

Úvod

Akutní krvácení do trávicího ústrojí patří mezi závažné gastroenterologické stavy. Prognózu ovlivňuje mimo jiné i včasné odhalení zdroje a následná léčba, většinou endoskopická, popřípadě chirurgická.

Pro diagnostiku krvácení z horní části trávicí trubice a z tlustého střeva je suverénní diagnosticko-terapeutickou metodou endoskopie. Ale i tenké střevo může být zdrojem akutního krvácení do gastrointestinálního traktu. V případech krvácení do tenkého střeva se při lokalizaci zdroje může uplatnit i scintigrafie s radioaktivně označenými autologními erytrocyty, pokud není k dispozici enteroskopie, popř. intraoperační enteroskopie a rtg angiografie.

Scintigrafie s označenými erytrocyty je neinvazivní vyšetřovací metoda. Je možné ji provést s autologními erytrocyty označenými *in vivo* nebo *in vitro* ^{99m}techneciem. Scintigrafie umožňuje detekovat krvácení, odhadnout polohu zdroje krvácení a zkrátit dobu diagnostického procesu.

Je samozřejmé, že endoskopie je a bude naprosto suverénní metoda v detekci zdroje krvácení do trávicího traktu a následné léčbě tohoto krvácení. Scintigrafie s označenými autologními erytrocyty je pouze doplňková zobrazovací metoda k detekci zdroje krvácení, především v oblasti tenkého střeva. Vyšetření provádíme tehdy, kdy běžná endoskopická vyšetření neidentifikují zdroj krvácení v trávicí trubici. V těchto indikovaných případech scintigrafie s označenými erytrocyty může pomoci lokalizovat zdroj krvácení (hlavně v tenkém střevě) a zkrátit diagnostický postup, a v důsledku toho zvýšit úspěšnost léčby krvácení do trávicího ústrojí.

Indikace

Stavy, kdy endoskopie a jiné klasické zobrazovací metody neodhalí zdroj krvácení.

Kontraindikace

Relativní kontraindikací představuje gravidita. U gravidní ženy by scintigrafie mohla být provedena pouze z vitální indikace.

Metoda

Pro označení erytrocytů u všech pacientů v našem souboru byla použita metoda *in vivo*. Metoda *in vivo*, na rozdíl od metody *in vitro*, nevyžaduje separaci autologních erytrocytů, jejich zpracování při značení, a tudíž se i snižuje riziko transferu krvi přenosných infekčních onemocnění na personál.

Nejprve jsme i.v. aplikovali 2 ml komerčního nativního Sn-pyrofosfátu, ve kterém je přebytek cínu. Ionty cínu pronikají přes buněčnou membránu do erytrocytů. Za 20 minut po aplikaci pyrofosfátu jsme i.v. pod scintilačním detektorem gamakamery podali ^{99m}Tc technecian sodný o aktivitě 750 MBq. Toto sedmimocné technecium proniká buněčnou membránou do erytrocytů, zde je redukováno a váže se na hemoglobin.

Před provedením scintigrafie *in vivo* označenými erytrocyty nebyla nutná žádná speciální příprava pacienta. Pouze bylo nutné, aby pacient před vyšetřením a během vyšetření, tj. v intervalech mezi scany, více pil.

Bezprostředně po i.v. aplikaci ^{99m}Tc následovala dvoufázová dynamická scintigrafie dutiny břišní s následujícími akvizičními parametry – 120 scanů s dobou trvání jedna sekunda a 10 scanů v době trvání 60 sekund. Poté následovaly statické scany břicha s akviziční dobou 5 minut, které se v první hodině opakovaly po 15 minutách a pak, pokud bylo potřeba, zhruba v hodinových intervalech. Podle potřeby vyšetření končilo druhý den ráno, tj. za 20–24 hod.

Fyzikální poločas ^{99m}Tc je 6 hodin. Energie gama záření emitovaného ^{99m}Tc je 140 keV. ^{99m}Tc je získáváno z in-house generátoru přímo na pracovišti ONM.

Scintigrafie byly provedeny na digitální dvouhlavé gamakameře Helix nebo VariCam vybavené infračerveným body contouringem a scintilačními detektory s velkým zorným polem 540 x 400 mm. Byly užity kolimátory pro nízké energie s vysokým rozlišením a s paralelními otvory. Fotopik gama záření v gamakameře byl nastaven na 140 keV a energetické okénko bylo 10%.

Pacient při vyšetření ležel na zádech na vyšetřovacím stole gamakamery. Zorné pole detektoru gamakamery bylo centrováno na břicho a pánev, použitá projekce byla přední a zadní. Detektory gamakamery byly umístěny co nejbližší povrchu těla pacienta.

Pro zvýšení senzitivity, specifity a upřesnění lokalizace zdroje krvácení jsme vyšetření doplnili o jednofotonovou emisní výpočetní tomografii (SPECT) dutiny břišní.

Vyhodnocení dynamické, statické scintigrafie a emisní tomografie (SPECT) jsme prováděli na standardním vyhodnocovacím zařízení Xpert-Pro. Veškerá obrazová data jsme zálohovali na magneto-optické disky, což nám umožnilo zpětnou analýzu scintigrafií a emisních tomografií.

Radiační zátěž vyjádřená efektivní dávkou u scintigrafie s označenými erytrocyty pomocí ^{99m}Tc je 0,006 mSv/MBq (Hušák V, Petrová K et al. Aplikované aktivity radiofarmak, radiační zátěž a radiační riziko vyšetřovacích postupů v nukleární medicíně. Čas Lék Čes 1998;138(11):323–8). Při naší aplikované aktivitě 750 MBq, která byla použita při vyšetření pacientů v našem souboru, se celková efektivní dávka u pacienta pohybuje okolo 4,5 mSv.

Materiál

Provedli jsme retrospektivní analýzu celkem 34 pacientů (15 mužů, 19 žen), kteří byli vyšetřeni scintigrafií s autologními *in vivo* označenými erytrocyty pomocí ^{99m}Tc. Analýza se týká období od roku 1998, kdy jsme tuto metodu začali provádět na našem pracovišti, až do roku 2003. Průměrný věk pacientů byl 58 let (od 12 do 91 let).

Všichni pacienti měli časově aktuální anamnézu krvácení do trávicího ústrojí z neznámého zdroje (meléna, enteroragie, hemodynamická nestabilita, odezva v krevním obrazu). Ostatní zobrazovací modalitty, jako jsou endoskopie (gastroskopie, koloskopie), enteroklyza, eventuálně rtg angiografie, neodhalily zdroj krvácení.

Výsledky

Celkem jsme vyšetřili touto metodou 34 pacientů. U 23 pacientů jsme během scintigrafie *in vivo* označenými erytrocyty zachytili krvácení do střeva – u 9 pacientů již na dynamické scintigrafii bezprostředně po aplikaci ^{99m}Tc o aktivitě 750 MBq a u 14 pacientů až na následující statické scintigrafii. Zbývajících 11 pacientů mělo scintigrafii negativní.

Z těchto 23 pacientů s pozitivní scintigrafií si stav nemocných vyžádal enteroskopii nebo chirurgický výkon u 17 osob. Ověřit zdroj krvácení se tudíž podařilo u 17 z 23 pacientů s pozitivní scintigrafií (push-up enteroskopie – 5 pacientů, endoskopie – 1 pacient, peroperační enteroskopie – 7 pacientů a chirurgická intervence – 4 pacienti či jejich kombinace).

Správné místo zdroje krvácení bylo u pozitivní scintigrafie s *in vivo* označenými erytrocyty určeno u 12 pacientů (71 %) z výše zmíněných 17 pacientů s pozitivní scintigrafií, kde byl ověřen zdroj krvácení. To znamená, že zdroj krvácení byl nesprávně určen u 5 pacientů s pozitivní scintigrafií, tj. 29 %. Prediktivní hodnota správného určení lokalizace zdroje krvácení u pacientů s pozitivní scintigrafií byla 71 %.

Diagnózy pacientů s pozitivní scintigrafií byly: AV malformace v tenkém střevě (6 pacientů – 1x ošetřena chirurgicky, 1x kombinace peroperační enteroskopie a chirurgického výkonu, 4x ošetřena během push-up enteroskopie), krvácející eroze v jejunu a ileu při uremické enteritidě (2 pacienti) – per operační enteroskopie, m. Osler-Rendu-Weber (1 pacient), pseudocysta pankreatu s krvácející cévou a komunikací do colon transversum (1 pacient), ruptura submukózního varixu v jejunu (1 pacient), krvácející pseudopolyp v oblasti ileotransverzoanastomózy (1 pacient), karcinoid v ileu (1 pacient), krvácení z ileosignoideoanastomózy 6. den po hemokolektomii pro m. Crohn (1 pacient), krvácející ulkus v blízkosti Vaterské papily (1 pacient), krvácející ulcerace v jejunu po předchozí léčbě NSAID (1 pacient), hemangiomatóza v tenkém střevě s nejrozsáhlejším postižením jejunu (1 pacient).

Pro větší přehlednost následující tabulka uvádí enteroskopicky nebo chirurgicky zjištěné příčiny krvácení do GI traktu u pacientů s pozitivní scintigrafií. Současně je v tabulce vyjádřeno, zda lokalizace zdroje krvácení byla či nebyla správně scintigraficky určena.

Tab. 1: Přehled příčin krvácení do GI traktu a jejich četnost u pacientů s pozitivní scintigrafií s autologními erytrocyty + správnost scintigrafické lokalizace zdroje.

počet pacientů	zdroj krvácení (dg.)	ověření zdroje krvácení	správná scintigrafická lokalizace zdroje krvácení (ano/ne)
6	AV malformace v tenkém střevě	4x push-up enteroskopie 1x peroperační enteroskopie 1x chirurgicky	5x ano 1x ne
2	krvácející eroze v jejunu a ileu při uremické enteritidě	2x peroperační enteroskopie	1x ano, 1x ne
1	m. Osler-Rendu-Weber	peroperační enteroskopie	ano
1	pseudocysta pankreatu s krvácející cévou a komunikací do colon transversum	chirurgicky	ne
1	ruptura submukózního varixu v jejunu	peroperační enteroskopie	ano
1	krvácející polyp v oblasti ileotransverzoanastomózy	chirurgicky	ano
1	karcinoid v ileu	peroperační enteroskopie	ne
1	krvácení z ileosigmoideoanastomózy 6. den po hemikolektomii pro m. Crohn	chirurgicky	ano
1	krvácející ulkus v oblasti Vaterské papily	endoskopie	ne
1	krvácející ulcerace v jejunu po předchozím podávání NSAID	push-up enteroskopie	ano
1	hemangiomatóza v tenkém střevě s nejrozsáhlejším postižením jejunu	peroperační enteroskopie	ano

Jak již bylo uvedeno výše 5 z 17 pacientů s pozitivní scintigrafií, u nichž se podařilo ověřit zdroj krvácení, nemělo správnou scintigrafickou lokalizaci zdroje krvácení. Těchto 5 pacientů je podrobněji zmíněno v následujících řádcích. Pro první tři pacienty je charakteristické, že měli ověřený zdroj krvácení v tenkém střevě (1x AV malformace na rozhraní ilea a jejunu, 1x krvácející eroze v tenkém střevě při uremické

enteritidě a 1x karcinoid v ileu) a na dynamické scintigrafii dutiny břišní bezprostředně po aplikaci i.v. ^{99m}Tc a na následných statických scanech během 3 hodin byl nález negativní. Teprve na pozdních statických scanech za 3–20 hodin se objevil extravazát radioaktivně označených erytrocytů v tlustém střevě. To znamená, že v dlouhých časových intervalech mezi pozdními statickými scany došlo ke krvácení do tenkého střeva a zrychlenou peristaltikou se extravazát radioaktivních erytrocytů dostal do tlustého střeva, kde byl scintigraficky detekován. Na tuto skutečnost, že přítomnost extravazátu v tlustém střevě nemusí odpovídat lokalizaci zdroje na pozdních statických scanech, jsme upozornili v popisu vyšetření.

Další pacient, u kterého byla scintigraficky nesprávně určena lokalizace zdroje krvácení, měl pseudocystu pankreatu s krvácející cévou a komunikací do colon transversum. Zde byl opět extravazát přítomen až na pozdních statických scanech a objevil se oblastí sigmatu. V dlouhých časových intervalech mezi pozdními statickými scany došlo ke krvácení do colon transversum a zrychlenou peristaltikou se extravazát radioaktivních erytrocytů dostal do sigmatu, kde byl scintigraficky detekován.

Poslední pacient s nesprávným scintigrafickým určením místa krvácení měl krvácející ulcus v oblasti Vaterské papily. Na dynamické scintigrafii a následné statické scintigrafii byl nález negativní. Teprve na pozdních statických scanech se zobrazilo ložisko extravazace autologních, radioaktivně označených erytrocytů v tenkém střevě na rozhraní mezogastria a hypogastria ve střední čáře. V dlouhých časových intervalech mezi pozdními statickými scany došlo ke krvácení do tenkého střeva a zrychlenou peristaltikou se extravazát radioaktivních erytrocytů dostal do distálních částí, kde byl scintigraficky detekován.

U zbývajících 11 pacientů, kteří měli scintigrafii označenými erytrocyty negativní, došlo ke spontánnímu zastavení krvácení do GI traktu, jednalo se pouze o jednu epizodu krvácení, které se již neopakovalo a nebyly přítomny žádné jiné alarmující příznaky, které by nutily k provedení enteroskopie nebo chirurgického zákroku.

Diskuse

Přestože jsme použili pro značení erytrocytu ^{99m}Tc metodu *in vivo*, nepozorovali jsme akumulaci volného technecia v žaludeční sliznici, ani jeho sekreci do trávicího traktu. Docházelo pouze k mírnému vylučování nenavázaného ^{99m}Tc ledvinami a k naplnění močového měchýře, což bylo možno eliminovat vyprázdněním močového měchýře před každým scanem.

Závěr

Scintigrafie s *in vivo* označenými autologními erytrocyty umožnila v naší studii detekovat krvácení, odhadnout polohu zdroje krvácení a zkrátit dobu diagnostického procesu.

Správné místo zdroje krvácení bylo scintigrafii s *in vivo* označenými erytrocyty určeno u 12 pacientů (71 %) z výše zmíněných 17 pacientů s pozitivní scintigrafii, u kte-

rých se podařilo ověřit zdroj krvácení. Prediktivní hodnota správného určení lokalizace zdroje krvácení u pacientů s pozitivní scintigrafií byla 71 %.

Je samozřejmé, že endoskopie je a bude naprosto suverénní metoda v detekci zdroje krvácení do trávicího traktu a následné léčbě tohoto krvácení. Scintigrafie s označenými autologními erytrocyty je pouze doplňková zobrazovací metoda k detekci zdroje krvácení, především v oblasti tenkého střeva. V souboru našich pacientů s ověřeným místem zdroje krvácení byl pouze jeden pacient, který měl zdroj krvácení v tlustém střevě, což svědčí o tom, že pacienti byli správně indikováni k provedení scintigrafie se značenými erytrocyty až po provedení endoskopických vyšetření, která nezjistila zdroj krvácení.

e-mail: dolezal@fnhk.cz

TIPS V TERAPII REFRAKTERNÍHO ASCITU

*T. Fejfar¹, P. Hůlek¹, A. Krajina², M. Lojik², A. Michl², P. Ryska², V. Šafka¹,
P. Loudová¹, V. Jirkovský¹*

II. interní klinika FN a LF UK, Hradec Králové¹
Radiodiagnostická klinika FN a LF UK, Hradec Králové²

Transjugulární intrahepatální portosystémová spojka (TIPS) jako side to side portosystémová anastomóza zasahuje přímo do patofyziologického mechanismu formace ascitické tekutiny při jaterní cirhóze provázené portální hypertenzí. Po zavedení spojky nedochází pouze k poklesu vlastního intravaskulárního tlaku, ale též k modulaci mnoha působků endokrinního systému (ADH, RAAS) a sympatického nervového systému. Refrakterní ascites tedy spolu s krvácením do zažívacího traktu patří mezi základní indikace TIPS (1,2,3). V České republice byl TIPS poprvé v terapii užít v září 1992 v Hradci Králové (4).

Od ledna 1993 do prosince 2003 ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové podstoupilo zavedení TIPS pro refrakterní ascites 110 nemocných průměrného věku 54,7 let (18,5;79,9). 75 % nemocných byli muži. Jaterní cirhóza byla u 60 % pacientů původu toxonutritivního, 15 % posthepatického, ze 14 % tvořili soubor nemocní s kryptogenní jaterní cirhózou a ostatních 11 % pak nemocní s PBC, PSC autoimunitní hepatitidou a dalšími menšinovými diagnózami. Funkčně 39 % nemocných patřilo do skupiny C dle Childa a Pugh, ostatní pak do skupiny B.

Zkrat se podařilo vytvořit u 99 % indikovaných pacientů bez vážnějších komplikací (jeden nemocný byl pro abnormální konfiguraci porty indikován k chirurgickému zavedení spojky). Vytvořením zkratu došlo k redukci portosystémového gradientu průměrně z 20 mmHg na 8 mmHg. Třicetidenní mortalita byla v našem souboru 10,9 %. Jednoleté přežívání činilo 56 % (63 % ve skupině nemocných Child Pugh B, respektive 48 % ve skupině C) při průměrné době sledování 16,2 měsíce. Dobrého efektu na ascites bez nutnosti provádět další paracentézy bylo dosaženo u 93 % pacientů, z nichž 25 % následně podstoupilo pro recidivu ascitu při rozvoji stenózy zkratu revizi. Pouze u 5 % nemocných bylo zavedení TIPS bez efektu. Nejvážnější dlouhodobou komplikací po zavedení TIPS bývá rozvoj nebo zhoršení portosystémové encefalopatie. V našem souboru jsme její výskyt zaznamenali u 39 % nemocných, ale pouze u 16 % závažnějšího stupně a u 3 % nemocných jsme museli přistoupit k redukci zkratu.

TIPS v současné době jistě patří mezi efektivní léčbu refrakterního ascitu na podkladě symptomatické portální hypertenze.

Literatura

1. Ochs A, Rösle M, Haag K et al. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for refractory ascites. *N Engl J Med* 1995;332:1992-7.
2. Rösle M, Haag K, Ochs A et al. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for variceal bleeding. *N Engl J Med* 1994;330:165-71.
3. Sanyal AJ, Genning C, Reddy KR et al. The North American Study for the Treatment of Refractory Ascites. *Gastroenterology* 2003Mar;124(3):634-41.
4. Hülek P, Krajina A et al. Current Practice of TIPS, 2001.

e-mail: fejfar@fnhk.cz

Lék. Zpr. LF UK Hradec Králové 2004;49, Supplementum, 13-14

CO JE A CO NENÍ FUNKČNÍ DYSPEPSIE

B. Fixa

II. interní klinika FN a LF UK a privátní gastroenterologická ambulance, Hradec Králové

Pozvání k přednášce na Hradeckých gastroenterologických dnech mě potěšilo i poněkud zaskočilo. Po delší úvaze jsem se rozhodl otevřít staronovou otázku, otázku stále však podle některých plně nezodpovězenou, tj. zda chronická gastritida, či chcete-li infekce *Helicobacter* (*H.*) *pylori*, je příčinou funkční dyspepsie (FD). Její zodpovězení a přijetí jednoho z obou postulatů, tj. zda *H. pylori* je či není příčinou dyspepsie, má i zásadní význam pro zodpovězení otázky, vyjádřené v názvu přednášky. Tvrdí-li totiž část gastroenterologů, že *H. pylori* vyvolává obtíže nemocných s FD, mýlí se již v základním přístupu. Je-li *H. pylori* skutečně příčinou dyspepsie, potom nelze mluvit o dyspepsii funkční, ale o dyspepsii známého nefunkčního původu, konkrétně o dyspepsii vyvolané chronickou gastritidou, jejíž příčinou je ve více než 90 % *H. pylori*. Z funkční dyspepsie by se tak stala dyspepsie organická.

Dyspepsie znamená, zjednodušeně řečeno, bolest nebo diskomfort ve středním epigastriu (Rome II, 1999). Je-li jasná příčina, mluvíme o organické dyspepsii. Tuto organickou příčinu musíme vždy vyloučit. Vyloučíme-li ji, označujeme dyspepsii za funkční.

K historii chronické gastritidy a dyspepsie. Až do zavedení metody žaludeční biopsie (Wood et al., *Lancet*, 1949) bylo nemožné chronickou gastritidu přesně diagnostikovat a dyspeptické obtíže u nemocných bez prokázané organické příčiny typu cholecystopatie apod. byly vesměs přisuzovány nediodagnostikovatelné chronické gastritidě. Pojem gastritida figuroval téměř jako synonymum dyspepsie. První zpráva, že chronická gastritida, diagnostikovaná biopsicky, není příčinou dyspepsie, pochází z r. 1955 (Ylvisaker et al., *Gastroenterology*), u nás z r. 1959 (Mařátka, *Balneologia et balneotherapie*). V těchto pracích chyběly kontrolní skupiny. Pokusili jsme se proto na tuto otázku odpovědět srovnáním výskytu chronické gastritidy u diabetiků s dyspepsii (stejněho typu diabetu, stejného věku a pohlaví, s vyloučením organické příčiny) a bez dyspeptických obtíží, a zjistili jsme, že chronická gastritida nebyla u nemocných s dyspepsii častější než u nemocných bez dyspeptických obtíží (1962). Zklamala i úvaha, že příčinou obtíží by mohla být akutně exacerbovaná chronická gastritida (dnes označovaná jako aktivní chronická gastritida, vyvolaná téměř vždy infekcí *H. pylori*). Ze 43 našich nemocných s touto histologickou diagnózou bylo 53,5 % našich pacientů bez dyspeptických obtíží (1963).

Éra předcházející objevení infekce *H. pylori* v žaludeční sliznici byla obecně charakterizovaná názorem, že chronická gastritida není příčinou dyspepsie. Od objevení *H. pylori* (1982) byl tento názor opět zpochybněn. Práci a úvah na toto téma je nespočet.

I když se již většina dobře informovaných gastroenterologů kloni k původnímu názoru na bezvýznamnost *H. pylori*, a tím i chronické gastritidy pro vznik dyspepsie, menší skupina, a to i velmi uznávaných pracovníků, stále tento názor plně neakceptuje. Vzniká tak nejistota zejména mezi těmi, kteří se sami problémem nezabývají. Pokusím se přiblížit současnou situaci i vlastní názor.

Studie k posouzení významu *H. pylori* u FD jsou založeny na 3 základních přístupech:

- na srovnání prevalence *H. pylori* u FD s výskytem v běžné populaci,
- na posouzení vlivu eradikace *H. pylori* u FD na dyspeptické obtíže
- a na srovnání rozdílnosti obtíží u FD *H. pylori*+ a *H. pylori*-.

Prevalence Hp byla nalezena u FD občas vyšší, ale většinou stejná, nebo dokonce nižší než v běžné populaci. V r. 1992, kdy jsme stanovili prevalenci protilátek proti *H. pylori* u skupiny dárců krve 70 % (odpovídá aktuální prevalenci *H. pylori* v žaludeční sliznici asi v 50–60 %), jsme našli u 378 nemocných s FD infekci *H. pylori* ve 41,3 %. V r. 2001, kdy Kopáčová se spol. zveřejnili aktuální výskyt *H. pylori* zjištěný pomocí dechového testu s ureou C13 mezi 2509 obyvateli v ČR ve výši 41,7 %, jsme zjistili prevalenci *H. pylori* v žaludeční sliznici mezi 521 nemocnými s FD v 22,3 %. Je zřejmé, že výskyt *H. pylori* mezi nemocnými s FD v naší oblasti není vyšší, je naopak nižší než v běžné populaci, a je proto obtížné si představit, že se účastní na vzniku dyspepsie.

Studie vlivu eradikace *H. pylori* u FD jsou převážně zatíženy technickými chybami. Tři dokonalé, randomizované, dvojitě slepé a placebem kontrolované jednorozhodné studie (Blum a spol., 1998, Talley a spol., 1999, 2x), uveřejněné v renomovaných časopisech (N. Engl. J. Med., 2x, BMJ, 1x), přinesly jednoznačný závěr: eradikace *H. pylori* neovlivňuje obtíže u nemocných s FD.

Vzhledem k tomu, že šlo převážně o krátkodobé studie, maximálně jeden rok (delší si lze těžko jako uvedené prospektivní studie představit), pokusili jsme se posoudit i dlouhodobý vliv eradikace *H. pylori* na obtíže u nemocných s FD (2–13 let). Při sledování bolesti, plnosti (tlaku) v epigastriu a zvracení u nemocných s FD po dobu 2–13 let jsme nenašli významný rozdíl mezi uvedenými obtížemi u 64 úspěšně eradikovaných a 86 neeradikovaných nemocných s FD. Výsledky dlouhodobého sledování tedy přinesly podobné výsledky jako jednorozhodné studie.

Třetí způsob hodnocení významu *H. pylori* na dyspeptické obtíže vychází z předpokladu, že v případě vlivu *H. pylori* na obtíže nemocných by měl být rozdíl mezi obtížemi nemocných *H. pylori*+ a *H. pylori*-. Analogické studie prakticky chybějí. Srovnání prevalence bolesti a tlaku v epigastriu, pocitu na zvracení a zvracení při sledování 87 našich nemocných *H. pylori*+ a 167 nemocných *H. pylori*- po dobu 2–12 let ukázalo nezávislost těchto obtíží na infekci *H. pylori*. Výsledky podpořily názor, že infekce *H. pylori* nemá vliv na dyspeptické obtíže u FD.

Chceme-li odpovědět na otázku „co je a co není funkční dyspepsie“, musíme se vrátit k názorům z předhelikobakterové éry. Dyspepsii můžeme označit jako funkční, vyloučíme-li jasně definované organické příčiny nebo jiné vlivy, např. NSAR, mezi něž však nepatří chronická gastritida, ať vyvolaná infekcí *H. pylori* či jiným mechanismem.

e-mail: bohumil.fixa@worldonline.cz

ETIOPATOGENEZE FUNKČNÍCH PORUCH TLUSTÉHO STŘEVA

A. Hep

Interní gastroenterologická klinika FN, Brno

Motilita je jednou ze základních funkcí trávicí trubice a je s ní spjata již v době intrauterinního vývoje plodu. Prvé pohyby jícnu a žaludku jsou patry v 7. týdnu vývoje plodu, koordinované sání a polykání v 35. týdnu a jedním ze základních znaků zdravého novorozence je vyprázdnění mekonie do 48 hod. po porodu.

Intenzita a frekvence peristaltiky je ovlivňována více faktory, které se vzájemně doplňují, překrývají a působí i antagonisticky. Je výsledným efektem působení nervových a hormonálních podnětů, které jsou dále modifikovány reaktivitou svalové tkáně, intersticiálními Cajalovými buňkami, dispenzí trávicí trubice, obsahem střevního lumen, kde je podstatné nejen jeho chemické složení, ale i působení antigenní. Významný je rovněž vliv bakteriální střevní flóry.

Peristaltika jako základní motorický projev funkce GIT je aktivní i nezávislá na zevní inervaci střeva a zachovává původní směr kontrakcí i po resekcii a otočení střevního segmentu.

Nervová regulace střevní motility je založena na *enterálním nervovém systému*, který je tvořen 1) Auerbachovým myenterickým plexem a 2) Meissnerovým plexem submukózním a předává podněty dále k myocytům, neuroendokrinním buňkám atd. Rovněž z lumen střeva jsou přijímány podněty chemické, mechanické a biologické, které rovněž výsledný stav modifikují. *Autonomní nervový systém* přejímá podněty z a) paravertebrálních ganglií sympatiku (gg. coeliacum, mesentericum superior a inferior), b) intramurálních ganglií parasympatiku, c) míchy, d) mozku. Ve všech etážích může dojít k modifikaci podnětů a výsledné změně motility. Jako příklad lze uvést vztah mezi funkčními blokády krční páteře a změnou motility jícnu.

CNS uplatňuje svůj vliv cestou autonomního nervového systému. Obecně známý je vliv stresu, který: a) urychluje motilitu tlustého střeva, b) zpomaluje evakuaci žaludku, peristaltiku tenkého střeva, c) zvyšuje počet a sílu kontrakcí jícnu. Mozkový kmen kontroluje motilitu, sekreci, bolestivé podněty a defekaci.

Hormonální regulaci motility lze rozčlenit na a) *hormony ovlivňující více systémů a orgánů včetně trávicího traktu* (např. acetylcholin, serotonin, tyroxin), b) *hormony s komplexním účinkem na trávicí trakt včetně motility* (např. cholecystokinin, gastrin) a za c) *hormony s účinky převážně na motilitu trávicího traktu* (např. motilin, enterogluagon).

Motilita je regulována látkami, které zasahují do myocytárního metabolismu: a) Strava. Velmi podstatný faktor v hodnocení funkčních poruch dle klasifikace ROMA II nedoceněný. Patří sem mj. množství vlákniny, energetická nálož stravy, obsah mastných kyselin a cukrů, které mj. mají vliv na ekologii střevní mikroflóry. Zejména při akutním průjmu je prvou oblastí, kam je třeba zaměřit pozornost. b) Působky zánětu uplatňující se celou škálou faktorů. Jednou z teorií vzniku dráždivého tračnicku je rovněž vztah k předchozí infekci. c) Toxiny jak biologického, tak chemického původu.

Změna intraluminálního tlaku a distenze stěny trávicí trubice má vztah k změně kladového membránového potenciálu myocytů. Roztažení stěny střeva pak modifikuje závislost kontraktility na nervových nebo hormonálních podnětech. Významný je vztah mezi obsahem střevního lumen a trávicí trubici. Např. podání stravy do duodena, které obchází žaludek, urychluje duodeno-cekální pasáž.

Existuje vztah *mezi perfuzí trávicí trubice a motilitou*. Prokrvení střeva závisí na 1) energetických požadavcích, 2) nutriční nabídce, 3) lokálním a celkovém stav organismu, 4) koordinaci sympatiku a parasympatiku.

Zevní klinické známky ale nejsou vždy obrazem skutečných poměrů organismu. Jako příklad lze uvést syndrom neplynového vzednutí břicha, kdy zevně evidentně patrný zvýšený objem břišní dutiny není doprovázen ani předpokládaným větším množstvím plynu ve střevních klíčcích (což lze bezpečně verifikovat radiologicky), ale je s největší pravděpodobností způsoben nerovnoměrným napětím svalstva břišní stěny a svalů zádových.

Stanovení etiopatogeneze konkrétního patologického stavu proto vyžaduje vždy komplexní pohled na nemocného.

Literatura

1. Mařatka Z. Praktická gastroenterologie. Praha: SZN, 1968.
2. Neuman D. Motilita trávicího traktu u dětí (disertační práce). Hradec Králové, 2002.
3. Rigas B, Spiro HM. Clinical Gastroenterology. New York: McGraw-Hill, 1995.
4. Varga J, Šofranková A. Patofyziologický atlas. Martin: Osveta, 1991.
5. Yamada T. Gastroenterology. Philadelphia: Lippincott Williams, 1999.

e-mail: ahep@fnbrno.cz

TEST EXOKRINNÍ FUNKCE PANKREATU, DECHOVÝ TEST S ¹³C-MTG

P. Kocna¹, Z. Vaníčková¹, T. Krechler², M. Lukáš², J. Doseděl³

Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN Praha¹

4. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha²

Nemocnice milosrdných sester sv. Karla Boromejského, interní oddělení, Praha³

Úvod

Klinický význam laboratorních testů pankreatické funkce zahrnuje široké spektrum od primární diagnostiky především chronické pankreatitidy a cystické fibrózy, stanovení stupně postižení pankreatu, dlouhodobé sledování nemocných s chronickou pankreatitidou včetně monitorování suplementační terapie pankreatickými enzymy až po diferenciální diagnostiku malabsorpčního syndromu. Moderní laboratorní metodiky umožňují stanovení funkce exokrinního pankreatu neinvazivními postupy, především pomocí dechových testů.

Problematika funkční diagnostiky exokrinního pankreatu je řešena na předních světových pracovištích již řadu let. V období let 1990–2003 bylo publikováno téměř 1000 odborných prací, které se zabývají laboratorními testy exokrinní funkce pankreatu (dle MEDLINE databáze) a spektrum těchto laboratorních metodik zahrnuje 20 diagnostických testů. Zlatým standardem funkční diagnostiky pankreatu zůstává stále klasický sekretin-pankreozyminový test (PZS). Jeho provedení je velmi náročné technicky a laboratorně, a pro pacienta velmi zatěžující, pro rutinní diagnostiku se tak stává nedostupným.

Moderní dechové testy jsou založeny na podání substrátů značených stabilním izotopem uhlíku ¹³C a byla již testována celá řada substrátů pro hodnocení pankreatické funkce – ¹³C-cholesteryl-octanoat, ¹³C-tripalmitin, ¹³C-trioctanoin, ¹³C-triolein, ¹³C-hiolein a především ¹³C-MTG (mixed triglyceride, 1,3-distearyl, 2-carboxyl-¹³C-octanoyl-glycerol). Toto sdělení je souhrnem zkušeností gastroenterologické laboratoře Ústavu klinické biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN v Praze s funkčním dechovým testem ¹³C-MTG.

Metodika a provedení dechového testu ¹³C-MTG

Testy exokrinní funkce pankreatu FELA (Fecal Elastase) a dechový test MTG byly provedeny u 80 nemocných se suspektní chronickou pankreatitidou v rámci diagnostické

kého programu. Chronická pankreatitida (CHP) byla diagnostikována zobrazovacími metodami (ERCP, CT) a detailní grading onemocnění byl stanoven podle kritérií navržených Büchlerem a Malfertheinerem (Bern 2000) u 78 osob.

^{13}C -MTG dechový test byl proveden po podání 250 mg ^{13}C -MTG substrátu spolu s testačním pokrmem, který je navržen tak, aby vyhovoval širokému spektru nemocných s gastroenterologickou problematikou (křehký chléb, bezlepkový, 100 g; rostlinný tuk Rama 20 g). Vzorky vydechovaného vzduchu byly odebrány 6 hodin a poměr $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ ve frakci CO_2 byl analyzován metodou NDIRS na analyzátoru Isomax 4000 (Iso-diagnostika, Kanada).

Kontrola kvality a přesnost měření byla pravidelně kontrolována referenčními standardy. Kumulativní výdej cPDR frakce ^{13}C jsme stanovili jako poměr podaného a vydýchaného stabilního izotopu ^{13}C , pro kvantitativní výpočet používáme hodnotu BMR (bazální metabolická rychlost), která zohledňuje i věk a pohlaví vyšetřované osoby, na rozdíl od častěji používané hodnoty BSA (body surface area), stanovené pouze z údajů výšky a váhy pacienta.

Koncentrace pankreatické elastázy 1 ve stolici (FELA) byla stanovena ELISA metodou s monoklonální protilátkou (souprava ScheBoTech) standardním postupem, cut-off hodnoty jsou 200 $\mu\text{g/g}$ stolice jako dolní hranice normy, 100 $\mu\text{g/g}$ stolice jako hranice těžké insuficience.

Výsledky stanovení dechové testu ^{13}C -MTG

Dechový test ^{13}C -MTG je hodnocen primárně údajem cPDR (kumulativní výdej ^{13}C za 6 hodin testu), dolní hranice normy stanovená na souboru 20 osob s vyloučením CHP je zcela shodná s matematickým přepočtem publikovaných hodnot, tj. 28,2 %. Dalšími ukazateli je maximální dosažená hodnota DOB_{max} , časový údaj dosažení maxima DOB_{time} a charakter křivky (jedno, dvou-vrcholová, plochá, s ostrým vrcholem, lineárně stoupající).

Hodnoty cPDR umožňují diagnostiku těžké formy CHP (typ C3), senzitivita je 73,3 %, specifická 95,2 %, pozitivní prediktivní hodnota je 91,7 %. Spolehlivě lze tímto testem odlišit i lehké formy CHP (typ A,B bez diabetu a bez steatorey) od formy těžké s projevy funkční insuficience, senzitivita je 73,3 %, specifická 90,9 %, pozitivní prediktivní hodnota je 78,6 %. Dechový test ^{13}C -MTG může přispět k optimalizaci potřebné dávky substituční terapie. V našem souboru bylo 15 nemocných s CHP klasifikováno typem B (bez projevů funkční insuficience), hodnota cPDR byla u 12/15 (80 %) nad hodnotou cut-off (cPDR > 28 %), zatímco koncentrace FELA ve stolici byla v rozmezí normálních hodnot (nad 200 $\mu\text{g/g}$ stolice) jen u 4/15, tj. pouze 26,7 %.

Diskuse a závěry

^{13}C -MTG substrát je přednostně hydrolyzován pankreatickou lipázou, která odštěpuje stearyl v poloze 1 a 3 a vzniklý ^{13}C -octanoát je pak metabolizován jaterní α -oxidací. Stanovení nerozštěpeného substrátu ve stolici, resp. ^{13}C markeru, metodou GC-MS prokázalo zbytkovou frakci ^{13}C -substrátu ve stolici v rozmezí 1–5 %. Kumulativní ex-

krece cPDR významně koreluje s výdejem pankreatické lipázy ($r = 0,89$) a rovněž s kvantitativním ukazatelem steatorey.

Naše dvouleté zkušenosti potvrzují význam ^{13}C -MTG dechového testu pro hodnocení exokrinní funkce pankreatu. Ve srovnání s kvantitativním ukazatelem koncentrace pankreatické elastázy ve stolici (FELA), která velmi dobře koreluje s gradingem chronické pankreatitidy, umožňuje ^{13}C -MTG dechový test posouzení dynamiky trávicího procesu, jeho kinetiku a optimalizaci substituční terapie pankreatickými enzymy. Diagnostický význam jednotlivých ukazatelů ^{13}C -MTG dechového testu – cPDR, DOB_{max} , DOB_{time} , charakter křivky – je předmětem další studie, která vyžaduje především rozšíření jednotlivých skupin CHP a jejich detailní analýzu. Závěry hodnocení 80 provedených testů nám dovolují poukázat na rozdílnost výsledků srovnávaných testů exokrinní funkce pankreatu – FELA a ^{13}C -MTG dechového testu a odlišnou indikaci v diagnostickém algoritmu CHP.

Vybrané publikace

- Glasbrenner B, Kahl S, Malfertheiner P. Modern diagnostics of chronic pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002Sep;14(9):935-41.
- Kocna P, Krechler T, Vaničková Z, Švestka T. Non-invasive pancreatic function tests in chronic pancreatitis. *GUT* 2003;52(Suppl.VI):A168.
- Romagnuolo J, Schiller D, Bailey RJ. Using breath tests wisely in a gastroenterology practice: an evidence-based review of indications and pitfalls in interpretation. *Am J Gastroenterol* 2002May;97(5):1113-26.
- Slater C, Ling SC, Preston T, Weaver LT. Analysis of ^{13}C -mixed triacylglycerol in stool by bulk (EA-IRMS) and compound specific (GC/MS) methods. *Isotopes Environ Health Stud* 2002Jun;38(2):79-86.
- Sun DY, Jiang YB, Rong L, Jin SJ, Xie WZ. Clinical application of ^{13}C -Hiolein breath test in assessing pancreatic exocrine insufficiency. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2003Aug;2(3):449-52.
- van Dijk-van Aalst K, Van Den Driessche M, van Der Schoor S, Schiffelers S, van't Westeinde T, Ghooys Y, Veereman-Wauters G. ^{13}C mixed triglyceride breath test: a noninvasive method to assess lipase activity in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001May;32(5):579-85.
- Wutzke KD, Radke M, Breuel K, Gurk S, Lafrenz JD, Heine WE. Triglyceride oxidation in cystic fibrosis: a comparison between different ^{13}C -labeled tracer substances. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999Aug;29(2):148-54.

e-mail: kocna@lf1.cuni.cz

<http://www1.lf1.cuni.cz/~kocna/pkweb1.htm>

ZRYCHLENÁ EVAKUACE ŽALUDKU U DIABETIKŮ II. TYPU, JE ČASTĚJŠÍ NEŽ JSME ČEKALI?

V. Kojcký¹, J. Bakala², J. Bernátek², J. Roubalík¹

Interní klinika IPVZ Zlín Baťovy krajské nemocnice ve Zlíně¹
Oddělení nukleární medicíny Baťovy krajské nemocnice ve Zlíně²

Za typický projev dysfunkce zažívacího traktu u diabetiků je považována porucha evakuace, gastroparéza, která postihuje až 30–60 % diabetiků I. i II. typu. Zrychlení se vyskytuje jen u zlomku nemocných. U diabetiků I. typu je často sledován vztah doby evakuace ke kompenzaci diabetu. O diabetících II. typu je údajů méně. Ojedinelá práce popisuje paradoxní zrychlení evakuace u recentních diabetiků II. typu nebo po tekutinách u dlouhotrvajícího diabetu. Není známo, zda se zrychlení evakuace projevuje ve změně dlouhodobé kompenzace. Teoreticky lze předpokládat při zrychlené evakuaci vyšší vzestup postprandiální glykemie, s dopadem na dlouhodobou kompenzaci. Cílem práce je zhodnotit výskyt zrychlené doby evakuace žaludku u diabetiků II. typu, její vztah k dlouhodobé kompenzaci.

Soubor a metodika

Šedesát diabetiků II. typu, 36 žen, 24 mužů, průměrného věku 62,4 roku \pm 7,7 SD, s průměrným trváním diabetu 11,8 let \pm 6,2 roku (1–25 let). Nemocní byli léčeni inzulínem nebo perorálními antidiabetiky. Rychlost evakuace byla vyšetřena scintigraficky tuhou stravou (100 g vařené rýže, značené ^{99m}Tc), normální hodnoty evakuace byly stanoveny jako s +2 SD nediabetiků. V den vyšetření byl odebrán glykosylovaný hemoglobin. Výsledky byly hodnoceny nepárovým T-testem, Spearmanovou korelací.

Výsledky

Normální doba evakuace je přítomna u 16 nemocných (27 %), zrychlená evakuace u 36 pacientů (60 %) a zpomalená doba u 8 (13 %). Průměrný HbA1c u skupiny s normální evakuací činil $9,8 \pm 0,9$ %, u zrychlené $9,0 \pm 1,8$ % a $9,8 \pm 1,6$ % u zpomalené evakuace. Rozdíly nejsou statisticky významné. Nebyla prokázána korelace mezi délkou trvání diabetu a rychlostí evakuace.

Závěr

V souboru mnohaletých diabetiků II. typu překvapivě převažovala zrychlená evakuace tuhé stravy před normální či zpomalenou dobou. Nepodařilo se nám prokázat, že by zrychlení evakuace mělo vliv na dlouhodobou kompenzaci diabetu.

Literatura

1. Horowitz M, Harding PE, Maddox AF et al. Gastric and oesophageal emptying in patients with type 2 (non insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1989;3:151-9.
2. Samsom M, Vermeijden JR, Smout AJPM et al. Prevalence of delayed gastric emptying in diabetes patients and relationship to dyspeptic symptoms. *Diabetes Care* 2003;11:3121-2.
3. Lehmann R, Honegger RA, Feinle C. Glucose control is not improved by accelerating gastric emptying in patients with type I diabetes mellitus and gastroparesis. A pilot study with cisapride as model drug. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003;5:255-61.
4. Rayner CK, Samsom M, Jones KL. Relationships of upper gastrointestinal motor and sensory function with glycemic control. *Diabetes Care* 2001;2:371-81.
5. Prášek J, Dítě P. Radionuklidový diagnostický funkčních poruch motility jícnu a žaludku. *Interní medicína pro praxi* 2000;6:271-3.
6. Lacičková S, Rušavý Z, Mindlová J. Žaludeční vyprazdňování u diabetiků. *Vnitř Lék* 2000;4:213-7.

e-mail: kojecky@bnzlin.cz

WHIPPLEOVA CHOROBA

M. Kopáčová, S. Rejchrt, T. Douda, J. Bureš

KCVL - II. interní klinika FN a LF UK, Hradec Králové

Whippleova choroba je systémové infekční onemocnění způsobené mikroorganismem *Tropheryma whipplei* (Actinomyces). Onemocnění bylo poprvé popsáno Georgem Hoytem Whipplem v roce 1907 jako intestinální lipodystrofie. Průběh choroby byl v předantibiotickém období fatální, první úspěšná léčba antibiotiky (chloramfenikolem) je popsána až v roce 1952. Jedná se o vzácné onemocnění, dosud je popsáno celosvětově kolem 1000 případů. Postižení jsou predilekčně muži bílé pleti (evropského původu) - podle literárních údajů tvoří 86-97 % nemocných. Způsob přenosu infekce není znám, v anamnéze pacientů s Whippleovou chorobou je častý údaj o kontaktu s domácími zvířaty a zeminou. DNA mikroba však byla prokázána metodou PCR i ve slinách zdravých dobrovolníků (je tedy *Tropheryma whipplei* komensálem dutiny ústní?).

Bakterii se již podařilo opakovaně vykultivovat (z biopsie duodena, chlopně srdeční při endokarditidě, vzorků krve a tělních tekutin). Současně byly detekovány specifické protilátky v krvi pacientů, od kterých byly získány vzorky na kultivaci. Inokulací kultivovaných bakterií myším byly indukovány tyto specifické protilátky u myši (prokázány imunodetekcí ve tkáních inokulovaných myši). Je tedy reálná naděje na vývoj sérologických testů na Whippleovu chorobu.

Onemocnění probíhá plíživě, extraintestinální projevy choroby (nejčastěji kloubní obtíže - 90 % nemocných) předcházejí řadu let před příznaky intestinálními či před rozvojem malabsorpce. Rozvinutý klinický obraz zahrnuje průjem (často steatorea), bolesti břicha, meteorismus, krvácení do trávicího ústrojí a malnutrici (úbytek hmotnosti, kachexie, anorexie, ascites, otoky končetin, osteopenie). Může být přítomna lymfadenopatie, hepato-splenomegalie, subfebrilie, plicní příznaky (chronický kašel, pleuritida, pneumonitida, plicní hypertenze), kardiovaskulární (systémová hypotenze, perikarditida, oboustranná městnavá srdeční nedostatečnost), kožní (hyperpigmentace, purpura) či neurologické příznaky (demence, změny osobnosti, poruchy koordinace, svalová slabost, poruchy hlavových nervů aj. - až u 40 % nemocných). V laboratorním nálezu často dominuje sideropenická anémie, hypoproteinemie a zvýšené plazmatické koncentrace reaktantů akutní fáze. Podle literárních údajů byla prokázána u nemocných porucha funkce monocytů a snížená produkce interferonu (tím i ztížená eliminace mikroba a sklon k relapsům).

Pozitivita HLA B27 je u nemocných s Whippleovou chorobou 28-44 % (v běžné populaci 8 %).

Diagnostika Whippleovy choroby je obtížná, gastrointestinální projevy nemusí být asi u 15 % nemocných vyjádřeny. Klíčovým vyšetřením je odběr enterobiopsie pro klasickou i elektronovou mikroskopii (obvykle cestou push enteroskopie). Tenké střevo je u Whippleovy choroby postiženo vždy. Enteroskopický obraz je u nemocných s Whippleovou chorobou charakteristický – sliznice je edematózní s bělavými povlaky či popraškem a erytematózními až hemoragickými ložisky, granulovaná, nerovného povrchu, nejsou patrné klky. Histologicky jsou v lamina propria střešní sliznice duodena a jejuna prokázány PAS-pozitivní hmoty (PAS – periodic acid Schiff) v makrofázích, kyselinou jodistou se při barvení PAS růžově barví glykoproteinová granula fagocytovaných bakterií v makrofázích, které mají charakter pěnovitých buněk. V elektronmikroskopickém obraze jsou kromě pěnovitých makrofágů patrné rovněž tyčinkovité bakterie *Tropheryma whipplei*.

Endoskopický a zejména histologický obraz je nesmírně důležitý nejen pro diagnostiku, ale i pro další sledování nemocných v průběhu terapie, podle vývoje histologického obrazu řídíme i délku terapie (nejméně však 12 měsíců).

Léčba onemocnění je svízelná, objevují se časté relapsy (až ve 40 %), průměrně po 4 letech po léčbě. Nemocné je proto nutno sledovat po úspěšné terapii alespoň po dobu 10 let! Při pokusech *in vitro* byla zjištěna dobrá citlivost mikroba na následující antibiotika: doxycyklin, makrolidy, ketolidy, aminoglykosidy, penicilin, rifampin, teicoplanin, chloramfenikol a trimethoprim-sulfamethoxazol (MIC v rozmezí 0,25–2 µg/ml). Vancomycin má efekt hraniční (MIC 10 µg/ml). Imipenem působí jen na některé kmeny mikroba. Cefalosporiny, colimycine, aztreonam a fluorochinolony jsou neúčinné.

Léčbu zahajujeme obvykle za hospitalizace parenterálně podávanými antibiotiky v kombinaci (krystalický penicilin nebo augmentin v kombinaci s gentamicinem v obvyklých dávkách intravenózně) po dobu 10–14 dní. Současně upravujeme vnitřní prostředí, krevní obraz (krevní převody při projevech anemického syndromu, pro domo perorální preparát železa, acidum folicum), kostní metabolismus, v těžkých případech zahajujeme léčbu parenterální výživou. K nezbytným vyšetřením (kromě zmíněné enteroskopie s odběrem bioptických vzorků) patří sonografie břicha, vyšetření plic skiaskopické i funkční, sonografie srdce, kostní denzitometrie, eventuálně oční a neurologické vyšetření.

Na úvodní intravenózní antibiotickou léčbu navazuje dlouhodobá perorální terapie sulfasalazinem (3krát denně 500 mg) a doxycyklinem (1krát denně 100 mg). Doxycyklin při nesnášenlivosti nahrazujeme trimethoprimem. Léčbu perorálními antibiotiky ponecháváme nejméně 12 měsíců, při pomalejší histologické regresii terapii prolougujeme.

Na našem pracovišti jsme od roku 1994 diagnostikovali Whippleovu chorobu u 5 nemocných (průměrný věk 48 let), tří mužů (59, 53 a 45 let) a dvou žen (58 a 24 let v době první ataky choroby). Příznaky onemocnění se podle anamnestických údajů objevují před stanovením diagnózy v rozmezí od jednoho do 10 let. U čtyř našich nemocných dominoval při záchytu onemocnění výrazný úbytek hmotnosti (nad 10 kg za rok), sideropenickou anémií jsme pozorovali u všech pěti nemocných, u dvou byl vyjádřený anemický syndrom. Rovněž artralgie mělo všech pět pacientů. Z dalších příznaků jsme pozorovali demineralizaci skeletu 4krát, otoky dolních končetin 3krát, průjmy pouze 2krát, hepato(spleno)megalii a kožní projevy onemocnění 2krát a ascites a fluidothorax

u jednoho nemocného, těžkou plicní hypertenzi rovněž u jednoho pacienta. U čtyř nemocných se jednalo o první záchyt onemocnění a všichni tito nemocní jsou po léčbě bez obtíží, endoskopicky ani histologicky není patrna recidiva onemocnění. Poslední nemocná byla již dříve dvakrát léčena pro Whippleovu chorobu na jiném pracovišti, nyní se dostavila pro druhý relaps onemocnění a byla zahájena dlouhodobá léčba (leden 2004).

Whippleova choroba je vzácné onemocnění, avšak, jak vyplývá z našich zkušeností, je nutno na ni pomýšlet v diferenciální diagnostice malabsorpce a kloubních potíží (dva z nemocných byli před příchodem na naše pracoviště léčeni řadu let pro „revmatoidní artritidu“). Terapie i sledování nemocných musí být dlouhodobé, základem diagnostiky onemocnění zůstává v našich podmínkách enterobiopsie (metoda PCR není dosud v ČR dostupná). Enterobiopsii využíváme i v dalším sledování nemocných k posouzení efektu léčby a k zachycení případného relapsu onemocnění.

Literatura

1. Bureš J, Rejchrt S a kol. Vyšetření tenkého střeva a Enteroskopický atlas. Praha: Grada, 2001:480.
2. Marth T et al. Dysregulated peripheral and mucosal Th1/Th2 response in Whipple's disease. *Gastroenterology* 2002;123(5):1468–77.
3. Singer R. Diagnosis and treatment of Whipple's disease. *Drugs* 1998;55(5):699–704.
4. Durand DV, Lecomte C et al. Whipple disease: clinical review of 52 cases. *Medicine* Baltimore 1997;76(3):170–84.
5. von Herbay A, Maiwald M et al. Histology of intestinal Whipple's disease revisited. *Virchows Arch* 1996;429:335–43.
6. Boulos A et al. Antibiotic susceptibility of *Tropheryma whipplei* in MRC5 cells. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(3):747–52.
7. Ring S, Schneider T et al. Mucosal immune response to *Tropheryma whipplei*. *Int J Med Microbiol* 2003;293(1):69–76.
8. Street S, Donoghue HD et al. *Tropheryma whippelii* DNA in saliva of healthy people. *Lancet* 1999;354(9185):1178–9.
9. Raoult D, Birg ML et al. Cultivation of the bacillus of Whipple's disease. *N Engl J Med* 2000;342(9):648–50.
10. Fenollar F, Birg ML. Culture of *Tropheryma whipplei* from human samples: a 3-year experience (1999 to 2002). *J Clin Microbiol* 2003;41(8):3816–22.

e-mail: kopacmar@fnhk.cz

TIPS POMOCÍ STENTGRAFTU

A. Krajina¹, P. Hůlek², V. Chovanec¹, M. Lojik¹, T. Fejfar², J. Raupach¹

Radiodiagnostická klinika FN a LF UK, Hradec Králové¹

2. interní klinika FN a LF UK, Hradec Králové²

Transjugulární intrahepatální portosystémová spojka (TIPS) je perkutánní minimálně invazivní metoda snížení symptomatické portální hypertenze. TIPS je prováděn v místním znecitlivění, při monitorované sedaci. Je možné jej provést i jako urgentní výkon u oběhově stabilizovaného nemocného, dále u nemocných, kteří nejsou kandidáty pro chirurgickou spojku pro všeobecně špatný stav. Mezi nejčastější indikace patří prevence opakovaného krvácení z varixů a portální gastropatie, refrakterní ascites, cirhotický hydrotorax a akutní či chronická trombóza jaterních žil (syndrom Budd-Chiari).

Vysoké riziko stenóz u TIPS provedených pomocí běžných stentů (až 50 % po 1 roce) bylo hlavní nevýhodou oproti chirurgickým spojkám a opakované revize TIPS zvyšovaly náklady na léčbu. Stenózy TIPS jsou způsobeny jednak akutně vzniklým trombem, nejspíše na podkladě kontaktu krve s lacerovanými žlučovými cestami a jednak chronické stenózy na podkladě hyperplazie neointimy. Tyto stenózy vznikají v intraparenchymové části zkratu nejspíše jako reakce na lacerované žlučovody a širší vrstvu primárního trombu ve stěně zkratu. Takzvané výtokové stenózy vznikají na podkladě přetížení jaterní žíly zvýšeným tokem krve ze zkratu. V některých případech se na vzniku stenóz zkratu může podílet i vzrůstání hepatocelulárního karcinomu a stenózy jsou častější u nemocných s trombofilními stavy (všichni nemocní s portální hypertenzí na podkladě trombózy většiny jaterních žil).

Vedle podávání antikoagulační léčby a endoluminální brachyterapie bylo vyzkoušeno experimentálně i klinicky použití potažených stentů, tzv. stentgraftů, k vytvoření této spojky. Mezi různými materiály expandovaný polytetrafluorethylen (ePTFE) prokázal jednoznačně lepší průchodnost než běžné stenty. Stenty potažené tímto materiálem byly používány nejprve k revizím TIPS se špatnou průchodností a později se začaly používat i primárně. Zkušenost ukázala, že je nutno ePTFE potahem překrýt celý úsek jaterní žíly a naopak periferní větve portální žíly musí zůstat průchodná.

Tyto zkušenosti vedly k vyvinutí speciálního stentgraftu pro TIPS (Viatorr TIPS Endoprosthesis, W. L. Gore & Associates) skládajícího se ze samoroztažitelného nitanolového flexibilního stentu. Dvoucentimetrový úsek je nepotažený a slouží k ukotvení stentgraftu ve vena portae a zbytek 4–8 cm dlouhý je směrem do lumina pokryt speciálním ePTFE potahem.

Vedle četných zpráv dokumentujících jednoznačně lepší průchodnost při použití tohoto stentgraftu byla již provedena i prospektivní randomizovaná studie dokládající angiograficky dokumentovanou stenózu po 300 dnech u 13 % nemocných s ePTFE oproti 44 % nemocných s TIPS provedeným běžným stentem. Rozdíl byl statisticky významný ($p < 0,001$). Rovněž klinické projevy insuficience zkratu (8 % s ePTFE versus 29 % s běžným stentem byly statisticky významné ($p < 0,05$). Výskyt encefalopatie po jednom roce a přežívání po 1 a 2 letech nebyly statisticky významně rozdílné. Jiná studie s vyloučením akutních TIPS, nemocných s maligními nádory a organickým postižením ledvin však prokázala statisticky významný rozdíl ve dvouletém přežívání ve prospěch ePTFE stent-graftů (76 % versus 62 %).

Použití ePTFE stent-graftů zlepšuje průchodnost TIPS a snižuje počet opakované symptomatické portální hypertenze bez zvýšení rizika encefalopatie.

Naše zkušenost s použitím stent-graftů u 147 nemocných s jediným případem klinicky manifestní infekce svědčí, že při dodržování přísné sterility a antibiotické profylaxe není riziko infekce při použití stentgraftu vyšší než při použití běžných stentů.

Nejzávažnější perioperační komplikací TIPS je intraperitoneální krvácení při extrahepatální laceraci vena portae. Tato komplikace se objevuje zhruba v 1 % v našem souboru více jak 500 provedených TIPS. Čím blíže bifurkaci vena portae je její punkce, tím je vyšší riziko této komplikace. Zavedení stentgraftu se prokázalo účinným ve stavění krvácení, a to jednak překrytím lacerace, a dále současnou dekompresí v. portae.

Stentgrafty mohou dále potenciálně zabránit vrůstání hepatocelulární karcinomu do lumina spojky a jejich použití v modifikované podobě bylo prospěšné v účinném zúžení TIPS u nemocných s jinak neléčitelnou encefalopatií.

Literatura

1. Mancuso A, Fung K, Mela M, Tibballs J, Watkinson A, Burroughs AK, Patch D. TIPS for acute and chronic Budd-Chiari syndrome: a single-centre experience. *J Hepatol* 2003;38:751–4.
2. Angermayr B, Cejna M, Koenig F, Karnel F, Hackl F, Gangl A, Peck-Radosavljevic M for the Vienna TIPS Study Group. Survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt: ePTFE-covered stentgrafts versus bare stents. *Hepatology* 2003;38:1043–50.
3. Krajina A, Lojik M, Chovanec V, Raupach J, Hůlek P. Stent-grafts in TIPS. *Abdom Imaging* 2004;29:53–9.
4. Bureau CH, Garcia-Pagan JC, Ota P et al. Improved clinical outcome using polytetrafluoroethylene-coated stents for TIPS: results of a randomized study. *Gastroenterology* 2004;126:469–75.
5. Hůlek P, Krajina A. *Current Practice of TIPS*. Hradec Králové: Olga Stambergová Publishing House, 2001.

e-mail: krajina@fnhk.cz

SPONTÁNNÍ BAKTERIÁLNÍ PERITONITIDA

J. Lata

Interní gastroenterologická klinika FN, Brno

Spontánní bakteriální peritonitida (SBP) je častou komplikací cirhotického ascitu. Je definována jako bakteriální infekce ascitické tekutiny bez zjištěného, chirurgicky léčitelného zdroje infekce.

U ambulantních nemocných se nalézá zhruba v 5 %; u cirhotiků, kteří mají ascites v době přijetí do nemocnice, je daleko častější a nacházíme ji až v 35 %. Přes pokrok v léčbě má vysokou mortalitu 20–40 %, která v posledních 10 letech nemá tendenci k poklesu. I dlouhodobá prognóza těchto nemocných je stále nepříznivá. U 40–70 % nemocných SBP recidivuje do jednoho roku. Jednoleté přežití po proběhlé SBP se popisuje jen u 30–40 %, dvouleté u 20 % nemocných, u pacientů s Childovým-Pughovým skóre nad 10 je ještě nižší. Těto chorobě je proto nezbytné věnovat velkou pozornost.

Patofyziologie

Na vzniku SBP se podílí řada faktorů, které vedou především u nemocných s pokročilou jaterní chorobou ke snížení imunitní obrany organismu. Nejdůležitějším mechanismem vzniku infekce je bakteriální translokace stěnou střevní, takže nejčastěji nalézány bakteriemi je obvykle aerobní střevní flóra – v cca 75 % gramnegativní bakterie, především *Escherichia coli*, méně často *Klebsiella*, *Enterobacter* a *Proteus*, ve 25 % grampozitivní, nejčastěji *Streptococcus pneumoniae* či jiné streptokoky. Na vzniku bakteriémie se dále podílí i snížení fagocytární aktivity monocytomakrofágového systému, u cirhotiků však nalézáme celou řadu dalších poruch obranných mechanismů, např. snížení sérové hladiny komplementu a poškození leukocytárních funkcí, které také úzce koreluje s tíží jaterního selhání. SBP je proto nalézána častěji u nemocných s těžším postižením jaterních funkcí. Pokud dojde ke vzniku bakteriémie, sekundárně může být infikován ascites. Nejdůležitějším obranným mechanismem ascitu je opsoninová aktivita, která je právě u cirhotických ascitů výrazně nižší v porovnání s ascity etiologie jiné.

Klinický obraz

SBP se nalézá především u nemocných s těžším funkčním poškozením jater (Childovy-Pughovy klasifikace C), často po krvácení z horního gastrointestinálního traktu v důsledku portální hypertenze a ve vysokém procentu recidivuje. Klinický obraz

je velmi nespecifický. V mnoha případech je infekce zcela asymptomatická, ani obvyklé příznaky – subfebrilie, difúzní bolesti břicha – nebývají příliš výrazné. Mnohdy se projeví jen objevením se či prohloubením příznaků, doprovázejících průběh cirhózy jaterní – nárůst ascitu a neúspěch diuretické léčby, zhoršení encefalopatie, zvracení apod. Proto je zcela nezbytné po infekci ascitu aktivně pátrat. Provedení diagnostické paracentézy s vyšetřením leukocytů je doporučováno u všech nemocných s ascitem přijatých do nemocnice a dále u cirhotiků, u kterých dojde ke zhoršení ascitu, pokud mají známky abdominální či systémové infekce (bolesti břicha, poruchy pasáže střevní, teploty, leukocytózu), případně se objeví encefalopatie nebo zhoršení renálních funkcí

Vysoká mortalita primárně není v souvislosti s tíží infekce a nemocní nezmírají například na sepsi. Infekce především zhorší změny, které u cirhotiků jsou přítomny, především prokrvení a funkci ledvin. U cirhotiků přítomná splachnická vazodilatace je v důsledku endotoxemie zhoršena, ještě více se sníží již nízký efektivní arteriální krevní objem s následným poškozením především renálních funkcí a vznikem hepatorenálního syndromu.

Diagnostika

Diagnostika je poměrně snadná. SBP je diagnostikována při nálezů granulocytů v ascitu > 250 buněk/mm³ (méně přesněji zvýšením všech leukocytů nad 400/mm³). Pro okamžitou detekci leukocytů v ascitu lze využít reagenční papírky užívané pro vyšetření leukocytů v moči s poměrně dobrou senzitivitou. Pozitivní nález kultivační k diagnóze SBP nutný není a je nalézán pouze ve 30 % případů. Některé studie udávají vyšší bakteriologický záchyt, pokud je ascites inokulován na půdu ihned u lůžka nemocného, tak jak se provádí při vyšetření hemokultur – Bact Alert test, další studie však výhodu tohoto testu neprokázaly.

Terapie

Léčbu je třeba zahájit ihned po nálezů zvýšeného počtu leukocytů v ascitu. Doporučovaným antibiotikem je *cefotaxime* v jednotlivé dávce 2 g. Většinou stačí podávat každých 8–12 hodin, neboť tento režim je stejně účinný jako podávání po 6 hodinách. Je možná i kratší délka podávání, cefotaxim podávaný po 8 hodinách 5 dnů je stejně účinný jako jeho desetidenní aplikace a tento režim se zdá z praktického i finančního hlediska nejvhodnější. Alternativně je možno použít další cefalosporiny 3. generace – *cefonicid* (2 g každých 12 hodin) nebo *ceftriaxone* 2 g denně. U nekomplikované SBP je možno podat kombinaci *amoxicilin*, *klavulanová kyselina* případně *ofloxacin* 400 mg každých 12 hodin. Jak již bylo uvedeno, vysoká mortalita souvisí s poškozením renální funkce v důsledku zhoršení hypovolemie. Snaha o expanzi intravaskulárního objemu by tudíž mohla být přínosná a byly publikovány studie prokazující, že současné podání albuminu (jako plasmaexpanderu) v dávce 1,5 g/kg v průběhu prvních 6 hodin a 1 g/kg třetí den spolu s antibiotiky snížilo renální poškození i mortalitu.

Preventivní podávání antibiotik (obvykle špatně vstřebatelných chinolonů) je doporučováno u nemocných s velkou pravděpodobností vzniku SBP, tj. v primární prevenci

pacientům po krvácení z horního gastrointestinálního traktu při portální hypertenzi (*norfloxacin* 400 mg dvakrát denně) a v sekundární prevenci nemocným, kteří SBP prodělali (*norfloxacin* 400 mg jedenkrát denně). Preventivní podávání antibiotik nemocným s nízkou hladinou bílkoviny v ascitu (tj. s nízkou opsoninovou aktivitou) doposud doporučováno není, byť i tito pacienti jsou vznikem SBP ohroženi. U těchto nemocných je možno účinně zvýšit hladinu bílkovin a opsoninovou aktivitu intraperitoneální reinfuzí koncentrovaného ascitu, možnost prevence vzniku SBP touto metodou však doposud dokumentována nebyla.

V literatuře se objevují i zprávy o možnosti ovlivnění bakteriální translokace (a tím vzniku SBP) prokinetiky.

U nemocných po prodělané SBP by měla být zvážena transplantace jaterní, neboť mortalita po prodělané SBP je vyšší nežli mortalita po transplantaci jater.

Literatura

- Castellote J, López C, Gornals J et al. Rapid diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis by use of Reagent Strips. *Hepatology* 2003;37(4):893–6.
- Jepsen P, Vilstrup H, Moller JK, Sorensen HT. Prognosis of patients with liver cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatogastroenterology* 2003;50(54):2133–6.
- Lata J, Fejfar T, Krechler T, Musil T, Husová L, Šenkyřík M, Ševčíková A. Spontánní bakteriální peritonitida v České republice. *Vnitř Lék* 2002;48(2):100–4.
- Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *J Hepatol* 2000;32:142–53.
- Ruiz-del-Arbol L, Urman J, Fernandez J et al. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2003;(38)5:1210–8.
- Soares –Weiser K, Paul M, Brezis M, Leibovici L. Antibiotic treatment for spontaneous bacterial peritonitis. *BMJ* 2002;324:100–2.

e-mail: jlata@fnbrno.cz

TROMBO-EMBOLICKÉ KOMPLIKACE IDIOPATICKÝCH STŘEVNÍCH ZÁNĚTŮ

M. Lukáš, P. Chalupná, M. Bortlík, M. Chochola

Gastroenterologické centrum VFN, IV. interní klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Mimostřevní komplikace idiopatických střevních zánětů (IBD) jsou velmi časté a mohou se objevit až u poloviny pacientů, kteří trpí Crohnovou chorobou (CN) nebo ulcerózní kolitidou (UC). Mezi komplikace, které bezprostředně ohrožují nemocné na životě, patří trombo-embolické příhody. Prevalence trombo-embolismu je v běžné populaci odhadována na 1 případ na 1000 obyvatel, kdežto u nemocných s IBD je mnohonásobně vyšší a dosahuje 1-7 případů na 100 pacientů.

Mortalita se u ulcerózní kolitidy začala významně snižovat v okamžiku zavedení kortikoidů v terapii, zhruba od počátku padesátých let, a v současné době je srovnatelná s ostatní populací. U Crohnovy nemoci se začal tento příznivý trend ve snižování mortality objevovat až s výraznou latencí dvaceti let, a to od poloviny sedmdesátých let. V současné době je mortalita u Crohnovy nemoci mírně vyšší, než je očekávaný počet, a rovněž průměrný věk nemocných s CN je v době exitu nejméně o 5 let nižší než v běžné populaci. Vedle sepse jsou trombo-embolické příhody jednou z vedoucích příčin úmrtí u obou těchto nemocí.

Klinické projevy trombo-embolických komplikací se neliší od běžné populace. Jde především o žilní trombózy dolních končetin. Velmi závažná a potenciálně fatální mohou být masivní nebo opěťované embolizace do plicního řečiště z žilního systému dolních končetin nebo pánevních žil, a to zvláště v perioperačním období. Nepoměrně vzácněji se mohou objevit trombózy intrakraniálních žilních splavů a trombózy hepatických žil a klinickým obrazem Budd-Chiariho syndromu nebo trombózy dolní duté žíly. Arteriální trombózy jsou vysloveně vzácné.

Příčiny vedoucí ke vzniku trombo-embolických komplikací v průběhu IBD jsou multifaktoriální. Na jejich vzniku se podílí především vysoká aktivita střevního zánětu se specifickými změnami v pro-koagulačním a anti-koagulačním systému. Vrozený defekt anti-koagulačních mechanismů (primární trombofilní stav) je méně častou příčinou, nicméně může být nepoznanou příčinou recidivujících epizod trombo-embolismu u pacientů s CN nebo UC. Třetím faktorem, který se může uplatnit při vzniku trombózy v portální systému nebo vzácněji v dolní duté žíle, je lokální progres zánětu do těchto cévních struktur.

Retrospektivní analýzy ukázaly, že až u 90 % nemocných s trombo-embolií je možné hledat souvislost mezi vznikem této komplikace a vysokou aktivitou IBD. Vedle imo-

bilizace, dehydratace a hypovolemie pacienta jsou v důsledku systémové zánětlivé odpovědi při vysoké aktivitě střevního zánětu indukovány také rozsáhlé změny v plazmatickém koagulačním systému. Konečným důsledkem všech těchto průvodních atributů aktivity IBD je hyperkoagulační stav. Zvýšená tvorba fibrinogenu v hepatocytech a zvýšená produkce plazmatického faktoru č. VIII je přímo závislá na stupni aktivity zánětlivého procesu ve střevě. Vedle zvýšené koncentrace plazmatických koagulačních faktorů dochází také k trombocytóze a zvýšené agregabilitě krevních destiček. Trombocytóza těsně koreluje s aktivitou střevního zánětu a její výskyt je tak častý, že jej v klinické rutíně užíváme jako marker aktivity nemoci. U některých pacientů se mohou objevit anti-kardiolipinové protilátky a u nemocných v dlouhodobé malnutrici přispívá k trombofilii také sekundární deficienci proteinu S nebo sekundární hyperhomocysteinemie při deficienci vitaminů (kyselina listová, pyridoxin, cyanokobalamin).

Druhou příčinou indukující hyperkoagulační stav je vrozená porucha funkce přirozeného antikoagulačního systému. Jde o změny, které se uplatňují pouze u některých pacientů. Patří sem mutace genů, které kódují tvorbu a aktivitu proteinu C a jeho ko-faktoru – proteinu S. Aktivované proteiny C a S inhibují přeměnu protrombinu na trombin a blokují aktivaci plazmatických faktorů V a VIII. Nejčastější vrozenou poruchou přirozeného anti-koagulačního systému je tzv. Leidenská mutace (plazmatický faktor č. V), která vede k necitlivosti tohoto klíčového faktoru plazmatické koagulace na aktivovaný protein C (tzv. APC rezistence). U některých pacientů je prokazatelná polymorfie nebo mutace genu kódující syntézu protrombinu, jejichž důsledkem je opět necitlivost na inhibiční účinek antikoagulačního systému. Výjimečně může být přítomna hyperhomocysteinemie, která je způsobena mutací genu pro tetrahydrofolátreduktázu klíčového enzymu v metabolismu kyseliny listové. Mahmud nalezl zvýšenou frekvenci této mutace u nemocných s IBD (17 %) v porovnání s běžnou populací (7,3 %). Velké retrospektivní studie prokázaly, že incidence vrozených poruch anti-koagulačního systému v populaci nemocných s IBD bez trombo-embolických projevů v anamnéze není signifikantně častější v porovnání s ostatní běžnou populací (7 % vs 5,1 %). Naopak, u nemocných s CN nebo UC, kteří trombo-embolickou příhodu již prodělali, lze až ve 40 % případů tyto změny odhalit. Screening vrozených poruch anti-koagulačního systému má dalekosáhlé terapeutické konsekvence.

Třetí a relativně vzácnou příčinou trombo-embolických komplikací může být lokální expanze zánětlivého ložiska v dutině břišní a indukce trombózy velkých žilních kmenů a portální žíly (resp. mesenterické žíly) s rozvojem segmentární prehepatální portální hypertenze a kolaterál v dutině břišní.

U nemocných s vysokou aktivitou střevního zánětu je nutné na možnost trombo-embolické příhody pomýšlet, provést základní screeningová vyšetření a zahájit u všech takových nemocných preventivní opatření. U pacientů, u kterých došlo již ke klinickým projevům trombo-embolismu, je podrobné vyšetření a vyloučení možností primární trombofilie naprosto nutné. Terapie trombo-embolické příhody spočívá v antikoagulační léčbě bez ohledu na rozsah a aktivitu střevního zánětu. Selektivní nebo výjimečně celková trombolytická terapie je vyhrazena pro akutní, život ohrožující stavy. V případě, že jde o trombo-embolickou komplikaci indukovanou v rámci vysoké zánětlivé aktivity, je na místě krátkodobá antikoagulační léčba, po dobu šesti měsíců. U nemocných s pri-

márním defektem antikoagulačního systému je na místě trvalá antikoagulační léčba. V případě vzniku masivního krvácení z postižené části trávicí trubice CN nebo UC je indikována chirurgická léčba.

Literatura

1. Papadakis KA, Arbeau MT. Systemic consequences of intestinal inflammation. In: Inflammatory Bowel Disease. From Bench to Bedside. Second edition, edited by: Stephan R. Targan, Fergus Shanahan, Loren C. Karpp. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2003:235–50.
2. Talbott RW, Huppell J, Dozois RR et al. Vascular complications of inflammatory bowel disease. Mayo Clin Proc 1986;61:140–5.
3. Jackson LM, O'Glomann PJ, O'Connell J et al. Thrombosis in inflammatory bowel disease clinical setting, procoagulant profile and factor V Leiden. Q J Med 1997;90:183–8.
4. Mahmud N, Molloy A, McPartten J et al. Increased prevalence of methylenetetrahydrofolatereductase C677T variant in patients with inflammatory bowel disease and its clinical significance. Gut 1999;45:389–94.
5. Dohlback B. New molecular insights into genetics of thrombophilia. Resistance to activated protein C caused by Arg (506) to Gln mutation in factor V as a pathogenic risk factor for venous thrombosis. Thromb Haemostas 1995;74:139–49.
6. Koutroubakis IE, Sfiridaki A, Mouzas IA et al. Resistance to activated protein C and low levels of protein S in Greek patients with IBD. Am J Gastro 2000;95:190–4.

e-mail: lukas.milan@vfn.cz

DISOLUČNÍ LÉČBA CHOLECYSTOLITIÁZY - PĚTILETÉ SLEDOVÁNÍ

Z. Papík, J. Vítek

KCVL - II. interní klinika, FN, Hradec Králové

Cholelitiáza patří mezi nejčastěji se vyskytující choroby biliárních cest. Incidence onemocnění je velmi vysoká a v západních zemích dosahuje až 15-20 % dospělé populace. V českých zemích se incidence pohybuje mezi 30-40 % naší populace. Výskyt stoupá s věkem a ženské pohlaví je 2x více postiženo než mužské. V západních zemích se výskyt u populace mladší 50 let pohybuje mezi 7-11 %, ve věkovém rozsahu 60-69 let incidence mírně stoupá na 23 % a u osob starších 90 let dosahuje až 50 %. Přibližně 60-80 % konkrémentů je asymptomatických a v podstatě náhodně zjištěných během vyšetřovacích programů zaměřených na jiná interní či chirurgická onemocnění. Zatímco pouze 20-30 % pacientů trpí biliární symptomatologií, je z tohoto počtu vhodných k disoluční léčbě pouze 15 %. V 80. letech byly poprvé publikovány multicentrické studie týkající se úspěšného použití solí žlučových kyselin v terapii žlučnickových konkrémentů (National Cooperative Gallstone Study). Až do zavedení orální litolytické terapie byla jedinou účinnou metodou symptomatické cholelitiázy prostá cholecystektomie. Od 90. let se postupně pro své nesporné výhody, nízkou mortalitu a morbiditu, začaly uplatňovat laparoskopické metody, které získaly oblibu u lékařů i nemocných. V roce 1994 na společné konferenci chirurgů a internistů byla přijata závazná doporučení pro jednotlivé metody způsobů léčení cholelitiázy. Orální disoluční terapie je v poslední době neprávem opomíjená metoda zejména u mladých jedinců se zachovalou funkcí žlučnicku.

K léčbě cholesterolové litiázy se používají 2 druhy žlučových kyselin: kyselina chenodeoxycholová a ursodeoxycholová. Za normálních okolností soli žlučových kyselin u člověka obsahují 38-54 % chenodeoxycholové kyseliny, 26-39 % cholové kyseliny a 16-33 % deoxycholové kyseliny. Kyselina ursodeoxycholová se v lidském těle vyskytuje pouze v nepatrné míře 1-5 %. Během disoluční terapie ovšem nastává vzájemný obrat těchto 2 kyselin a hlavní podíl představuje kyselina ursodeoxycholová (až 60 %), zatímco podíl chenodeoxycholové kyseliny a ostatních se snižuje ke 20 %. Syntéza žlučových kyselin je řízena zpětnou vazbou, tzn. množstvím kyselin, které se dostávají do jater cestou enterohepatální cirkulace. U zdravého člověka je v enterohepatální cirkulaci celkem 5 hlavních žlučových kyselin, které jsou konjugovány s glycinem či taurinem nebo ve volné formě. V době hladovění je celý pool žlučových kyselin uložen ve žlučnicku a jen částečně ve střevním lumen. Plazmatické hladiny jsou nejnižší, protože v tomto okamžiku

je i střevní absorpce nízká. Jaterní extrakce žlučových kyselin z portální krve je vysoká a reflux do systémové cirkulace je nízký. Léčba cholesterolové litiázy je založena na ovlivnění saturace žluče. Za normálních okolností je ve žlučových micelách zastoupeno 74 % žlučových kyselin, 20 % fosfolipidů a 6 % cholesterolu. Dojde-li ke zvýšení cholesterolu nad 10 %, zvyšuje se riziko vzniku jeho krystalů, saturační index převyšuje 1 a žluč je hypersaturovaná. Snížená sekrece žlučových kyselin vzniká v důsledku snížení jejich celkového množství při snížené syntéze a nebo při zvýšených ztrátách žlučových kyselin v enterohepatálním oběhu. Základním mechanismem účinku kyseliny chenodeoxycholové je snížení syntézy cholesterolu s poklesem jeho koncentrace ve žluči. Zároveň dochází ke změně poolu žlučových kyselin a zvýšenému přechodu cholesterolu do fáze micelární. Snížením aktivity enzymu důležitého pro syntézu cholesterolu HMG-CoA-reduktasy se žluč stává hyposaturovanou. Přitom absorpce cholesterolu ze střeva je ovlivněna jen velice málo. Mechanismus účinku kyseliny ursodeoxycholové je založen na blokadě absorpce cholesterolu ze střeva, a tím i inhibici sekrece cholesterolu do žluče. Snižuje se saturační index a snižuje se koncentrace cholesterolu ve žluči. Dochází k vytvoření tekutých krystalů s cholesterolem, a tak dochází k lýze cholesterolových konkrémentů.

Metodika

Sestavu našich nemocných tvořilo 86 nemocných, z toho 65 žen a 21 mužů ve věku od 18 let do 58 let. Celkem bylo v souboru 25 % mužů a 75 % žen. Pro zařazení do chenodisoluční léčby museli splňovat základní indikační kritéria: funkční žlučník se sonografickou verifikací velikosti konkrémentů, jejichž objem nepřesahoval 50 % objemu žlučníku. Velikost konkrémentů při mnohočetnosti max. 15 mm, soliter do max. velikosti 20 mm. Žlučové konkrémenty byly většinou cholesterolové a hlavně rentgen kontrastní (nativní snímek se zaměřením na pravé hypochondrium) a tzv. flotace během sonografického vyšetření. Zachovaná koncentrační a evakuační schopnost žlučníku byla posuzována podle šíře stěny žlučníku s maximem do 3 mm dle sonografického vyšetření, event. zmenšení objemu žlučníku po podání definované stravy (čokoláda) se změřením příčného a podélného průměru žlučníku. Volný ductus cysticus s nedilatovanými extrahepatickými biliárními cestami a nepřítomností obstrukčního ikteru anamnesticky. V případě pochybností bylo provedeno ERCP vyšetření k vyloučení blokady odtoku žluče (2 pacienti). Dalším kritériem byla nepřítomnost gravidity nebo medikace hormonálními kontraceptivy a normální hodnoty tukového metabolismu (zejména cholesterolu a triacylglycerolu). Pacienti byli dále klinicky, biochemicky a sonograficky sledováni ve 3měsíčních intervalech po zahájení terapie až do úplné chenodisoluce a následně kontrolováni ve follow-up fázi ve 12měsíčních intervalech, celkem 60 měsíců po disoluci. Léčbu tvořila kombinace žlučových kyselin. Kyselina chenodeoxycholová (Chenofalk) v dávkovacím schématu 15 mg/kg/den a kyselina ursodeoxycholová (Ursolfalk) v dávkovacím schématu 20–25 mg/kg/den. V případě objevení nežádoucích účinků terapie (hlavně průjmovitě stolice) byla snížena dávka kyseliny chenodeoxycholové na 5–7 mg/kg/den do ústupu příznaků s případnou pomalou saturací tohoto preparátu nebo se zvýšení kyseliny ursodeoxycholové na 25 mg/kg/den. V případě recidivy litiázy

byly podávány výše uvedené preparáty obou žlučových kyselin v dávkovacím schématu 10–15 mg/kg/den. Kritériem pro vyloučení pacientů z chenodisoluční terapie byla obezita, porcelánový žlučník, průjmovitě stolice, jaterní cirhóza, idiopatické střešní záněty, resekce ilea a špatná compliance pacienta.

Výsledky

Celková doba sledování celého souboru je 72 měsíců, z toho ve follow-up fázi po chenodisoluci 60 měsíců. U 93,02 % nemocných došlo k úplné disoluci konkrémentů, 6 nemocných bylo vyřazeno pro špatnou compliance či nedisolující se kalcifikovaný konkrément ve žlučníku a následně podstoupili laparoskopickou cholecystektomii. Z této skupiny 93 % disolutovaných nemocných došlo po 4 měsících k úplné disoluci konkrémentů u 23,25 % pacientů (20), u 45,34 % nemocných se disoluce zdařila po 6 měsících, u 73,25 % po 9 měsících a u 93,02 % po 1 roce. Průměrná velikost konkrémentu před započatou terapií byla 11,1 mm, po 4 měsících léčby klesla na 7,5 mm, dále po 6 měsících léčby na 4,1 mm, po 9 měsících léčby na 1,4 mm s následnou kompletní disolucí do 1 roku. Při vztahu k časovému faktoru regrese konkrémentu po 4 měsících činila 32 %, po 6 měsících 64 %, po 9 měsících 87 % a po 1 roce 93 % počáteční velikosti konkrémentu. Míru úspěšnosti v závislosti na jednotlivých frakcích velikosti konkrémentů jsme nesledovali. Recidiva litiázy v našem souboru byla v celém sledovaném 5letém období 28 %. Postupná zvýšená frekvence recidiv během ročních sledování do 5 let je následující: 13,9 %, 18,6 %, 20,9 %, 25,5 %, 27,9 %. Z nežádoucích účinků disoluční terapie jsme u 20 % pacientů pozorovali průjmovitě stolice, které se upravily redukcí terapie.

Závěr

Farmakologická disoluce je nenáročná alternativní možnost léčby poměrně úzkého spektra nemocných se symptomatickou cholecystolitiázou. K rozhodnutí o způsobu zařazení těchto pacientů do disoluční terapie je nutné přísné splnění indikačních kritérií. Velikost konkrémentů rozhoduje o délce chenodisoluce, kdy konkrémenty větší než 15 mm většinou obsahují již kalciumbilirubinát a jsou naprosto nevhodné k rozpouštění. Léčba musí být kombinována s oběma druhy žlučových kyselin a vhodně monitorována. Maximum disoluce je dosahováno v závislosti na počtu a velikosti konkrémentů do 9 měsíců od započetí léčby. V průběhu sledování jsme nezjistili žádné abnormality plazmatických hladin cholesterolu a triacylglycerolu. Nespornou výhodou této léčby je snížení biliárních dyspeptických obtíží bez závislosti na rychlosti a délce disoluce. Proto je vhodné její použití i u symptomatické litiázy jako překlenující most k elektivní laparoskopické cholecystektomii. Vzhledem k narůstajícímu indexu recidivy litiázy i po úspěšné disoluci doporučujeme 12měsíční udržovací dávku preparáty kyseliny ursodeoxycholové, se kterými jsme dosáhli nižšího počtu recidiv, než se uvádí ve světovém písemnictví.

e-mail: papik@fnhk.cz

HEPATOPATIE U PACIENTŮ S CYSTICKOU FIBRÓZOU

O. Pozler¹, H. Vaníček¹, J. Nožička²

Dětská klinika FN a LF UK, Hradec Králové¹
Fingerlandův ústav patologie, FN, Hradec Králové²

Cystická fibróza (CF) je vrozené autosomálně recesivně dědičné onemocnění. Na dlouhém raménku 7 chromosomu je lokalizován gen, který kóduje protein nazvaný cystic fibrosis transmembrane conductance regulator – CFTR. CFTR je exprimován především v epitelálních buňkách dýchacích cest, gastrointestinálního traktu, v buňkách potních žláz a v reprodukčním systému mužů. Mutace CFTR genu vede k dysfunkci exokrinních žláz, která je dominujícím příznakem onemocnění. Není proto překvapivé, že u nemocných s CF nezůstávají játra a žlučové cesty ušetřeny patologických změn, které se vyvíjejí pozvolně a ne u všech pacientů se stejnou intenzitou. Tak jak bývá u chronického onemocnění jater obvyklé, klinické projevy a laboratorní změny doprovázející onemocnění jater a žlučových cest jsou velmi často po dlouhou dobu nevýrazné nebo necharakteristické. Pro klinika je obtížné zastihnout jejich počátek a sledovat postupnou progresi. Pro klinický a laboratorní obraz, který se rozvíjí především na základě postižení intrahepatálních žlučovodů, se nejčastěji užívá termín – hepatopatie provázející cystickou fibrózu (CF-hepatopatie).

Primární patogenetický proces vedoucí k obrazu CF-hepatopatie se odehrává v epitelu žlučových cest, protože CFTR byl prokázán výhradně na apikální části membrány epitelálních buněk (cholangiocyty) intra- a extrahepatálních žlučovodů a žlučnicku. CFTR nebyl detekován na hepatocytech. V současné době není odpovídajícím způsobem vysvětleno, proč pouze u některých pacientů s CF dojde k rozvoji hepatopatie. Nebyla potvrzena hypotéza, že jedna nebo více mutací CFTR genu jsou specifické pro vznik CF-hepatopatie. Na druhé straně pacienti s CF-hepatopatií jsou obvykle nosiči těžších mutací spojených s pankreatickou insuficiencí. Sokol a Durie publikovali teorii o vzniku CF-hepatopatie. Je způsobena abnormální viskozitou žluče, na které se podílí více faktorů: defektní transport Cl^- a HCO_3^- , změněná reabsorpce Na^+ , porušená tvorba mucinu a zvýšení podílu žlučových kyselin konjugovaných s glycinem. *In vitro* bylo prokázáno, že cholangiocyty s patologickým CFTR produkovaly zvýšené množství chondroitin sulfátu. Akumulace eosinofilního materiálu ve žlučovodech je také jedním z histologických nálezů v játrech pacientů s CF. Ztížený odtok žluče vede k akumulaci toxických žlučových kyselin, depozici kolagenu, aktivaci hvězdčovitých buněk, fibróze a v konečném stadiu k cirhóze. U několika málo pacientů mohou přispět k vývoji CF-hepatopatie i mechanické faktory jako stenóza choledochu, choledocholitiáza nebo pravostrané srdeční selhání, podstatnou roli hraje i nutriční stav.

Klinické příznaky

Ikterus

U novorozence musí být protrahovaný ikterus s podílem konjugovaného bilirubinu indikací k vyšetření koncentrace chloridů v potu, protože může být prvním projevem jaterního onemocnění u CF. V pozdějším věku je žloutenka jako symptom CF-hepatopatie relativně vzácná a může znamenat významné zhoršení jaterních funkcí u pokročilého jaterního selhání. Vždy je nutné vyloučit obstrukci extrahepatálních žlučových cest v důsledku cholelitiázy nebo striktury distálního žlučovéhoodu. Hepatomegalie, splenomegalie.

CF-hepatopatie probíhá u většiny pacientů řadu let asymptomaticky. Prvním příznakem, který v průběhu pravidelných kontrol nejčastěji upozorní na možnou hepatopatii, je zvětšení jater a/nebo sleziny při fyzikálním nebo sonografickém vyšetření a/nebo významné změny v biochemických nálezech. Laboratorní diagnostika CF-hepatopatie má stejná pravidla a postupy jako diagnostika jiných chronických jaterních onemocnění. Zásadní rozdíl je ovšem v tom, že známe základní diagnózu CF a rozvoj jaterní léze předpokládáme.

Laboratorní vyšetření

Biochemická vyšetření mají nízkou senzitivitu pro diagnózu jaterního postižení, protože u pacientů s CF poměrně často zjistíme mírnou elevaci jaterních enzymů bez významné korelace s tíží jaterního postižení. Největší význam mají vedle AST a ALT enzymy pocházející z biliárního epitelu – alkalická fosfatáza, 5'nukleotidáza a gamaglutamyltransferáza (GGT). Obtížné je hodnotit proteosyntetické funkce jater, protože tyto parametry může ovlivnit malnutrice nebo deficit vitamínu K. U pacientů s CF, kteří podstoupili jaterní biopsii, mělo zvýšení ALT a GGT 52%, resp. 50%, senzitivitu a 77%, resp. 74%, specificitu pro predikci významné jaterní fibrózy. Většina pacientů s CF-hepatopatií nemá významně zvýšený bilirubin a snížené syntetické funkce jater. Panel základních jaterních testů (ALT, AST, GGT, S-bilirubin, U-urobilinogen, U-bilirubin) by se měl vyšetřit každoročně. Jestliže hodnoty zůstávají zvýšené déle než 6 měsíců znamenají pravděpodobně CF-hepatopatii.

V literatuře je jenom omezené množství informací o diagnostickém přínosu funkčních jaterních testů u pacientů s CF. Jejich senzitivita v časných stadiích CF-hepatopatie je pravděpodobně limitována ložiskovým charakterem patologických změn v játrech. Význam pro kliniku by mohlo mít opakované provádění těchto testů.

Zobrazovací metody

Sonografie je nejrozšířenější zobrazovací metodou užívanou v diagnostice hepatobiliárního onemocnění u CF. Standardizací sonografických kritérií do jisté míry dosáhneme reprodukovatelnosti hodnocení. Sonografie má značný klinický význam, především pokud je prováděna prospektivně v pravidelných časových intervalech minimálně jedenkrát ročně. CT jater a sleziny nepřinese, v porovnání se sonografií a fyzikálním vyšetřením, podstatné zpřesnění diagnostiky. CT jater může identifikovat lokální procesy

v játrech, může pomoci rozlišit mezi jaterní steatózou a jaterní fibrózou. ERCP poskytuje cenné diagnostické informace. Nepravidelný vnitřní průměr intrahepatálních žlučovýchodů signalizuje postižení jater u CF. Tyto změny nejsou odlišné od primární sklerozující cholangitidy. Při indikaci ERCP pečlivě zvažujeme její přínos pro další terapii nebo prognózu. Perspektivní se jeví MR cholangiografie.

Histologie

V hepatologii je velmi často pro konečnou diagnózu nepostradatelné histologické vyšetření bioptického vzorku jaterní tkáně. U pacienta s CF klinik vždy velmi zvažuje přínos jaterní biopsie. Nechuť pacientů k vyslovení souhlasu s tímto výkonem je pochopitelná, zvláště když výsledek histologie málokdy ovlivní zásadním způsobem terapii a jejich další osud. Vzhledem k ložiskové distribuci jaterních změn je necilená jaterní biopsie zatížena velkou chybou. Tento fakt eliminuje odběr jaterní tkáně z patologického ložiska detekovaného sonograficky. Riziko krvácení snižuje transjugulární jaterní biopsie. Jaterní biopsie je nezbytná pro hodnocení terapeutického efektu nových léků nebo terapeutických postupů u pacientů s CF-hepatopatií. Charakteristickým histopatologickým nálezem u CF-hepatopatie je fokální biliární cirhóza, která může progredovat do multilobulární biliární cirhózy.

Definice

Definice CF-hepatopatie má poněkud jiná východiska, než je v hepatologii obvyklé. Při definování CF-hepatopatie vycházíme z následujících faktů:

1. Téměř vždy nejprve známe základní diagnózu CF, a proto zcela výjimečně se k diagnóze CF-hepatopatie dospěje pouze na základě klinické nebo laboratorní symptomatologie jaterního onemocnění (např. prolongovaná hyperbilirubinemie u novorozence).
2. Pro diagnostiku CF-hepatopatie nemáme k dispozici dostatečně senzitivní a specifický marker/markery.
3. CF-hepatopatii není možné definovat pouze na základě klinických symptomů, protože i pokročilá cirhóza může být dlouhou dobu kompenzovaná i asymptomatická.
4. Až 50 % pacientů má jednou nebo vícekrát jednorázově zvýšené hodnoty jaterních enzymů, aniž to je známka CF-hepatopatie.
5. Pokud vyloučíme jiné možné příčiny hepatální léze, lze významné změny v jaterních enzymech a/nebo nálezy při sonografickém vyšetření jater a žlučovýchodů pozorované během dlouhodobého prospektivního sledování přičíst s vysokou pravděpodobností CF-hepatopatii.
6. Biopsie jater má pro diagnostiku CF-hepatopatie malý význam, a není proto nezbytná.
7. Diagnostická kritéria CF-hepatopatie se v publikovaných studiích podstatně liší.

Především ze závěrů prospektivní studie C. Colombo et al. vyplývá, že v současné době nejlépe zachytí časná stadia jaterního onemocnění u dětí s CF pravidelná každoroční sonografie jater a sleziny a vyšetření sérových jaterních enzymů. C. Colombo také publikovala v současné době nejčastěji užívanou definici CF-hepatopatie. O CF-hepatopatii

patii mluvíme tehdy, jsou-li déle než jeden rok přítomny nejméně 2 z následujících symptomů nebo laboratorních nálezů:

- hepatomegalie
- zvýšení alespoň dvou jaterních enzymů (AST, ALT, GGT, ALP) více než 1,5krát oproti normě
- abnormální sonografie jater
- splenomegalie

Komplikace CF-hepatopatie

Portální hypertenze

Krvácení z gastroezofageálních varixů jako iniciální symptom jaterní léze je u pacientů s CF sice poměrně vzácné, ale může se objevit i u dobře kompenzované CF-hepatopatie. Akutní krvácení z varixů při portální hypertenzi je pro pacienta s chronickým plicním postižením dramatickou situací vyžadující urgentní řešení, která se v zásadě neliší od intrahepatální portální hypertenze jiné etiologie.

Ascites

Ascites téměř vždy znamená pokročilé a závažné snížení jaterních funkcí. Léčba ascitu u jaterního postižení u CF se neliší od léčby ascitu u cirhózy jiné etiologie. Pokud je v dutině břišní takové množství tekutiny, že zhoršuje ventilaci, provádíme paracentézu.

Splenomegalie a hypersplenismus

U pacienta s CF-hepatopatií může být slezina obrovská, zhoršovat ventilaci, může být příčinou bolestí břicha. Nemalé je i riziko poranění a život ohrožujícího krvácení. Hypersplenismus má zřídka klinickou symptomatologii a i významná trombocytopenie je vzácně příčinou krvácení. Odstranění sleziny tato rizika eliminuje, je možné provést parciální splenektomii.

Encefalopatie je u jaterního postižení u CF velmi vzácná.

Terapie

Terapie CF-hepatopatie se v zásadě neliší od terapie jiných chronických onemocnění jater, u kterých není objasněna etiologie. Nezbytná je spolupráce hepatologa, nutričního, radiodiagnostika, chirurga, intervenčního radiologa. Prvním krokem v terapii CF-hepatopatie musí být snaha dosáhnout optimálního nutričního stavu, včetně suplementace vitamínů. Pacienti by se měli vyvarovat hepatotoxických léků a látek. Dle konkrétní epidemiologické situace očkujeme proti infekci virem hepatitidy A a hepatitidy B. Strategie léčby zahrnuje prevenci stázy žluče v duktulech a retence detergentních hepatotoxických endogenních žlučových kyselin, kterým se přisuzuje hlavní úloha v poškození hepatocytů. Zdá se, že žádný z dosud používaných terapeutických postupů významně nemodifikuje nepříznivý přirozený vývoj CF-hepatopatie do cirhózy. Určitou výjimkou

je ursodeoxycholová kyselina (UDCA). U pacientů s CF UDCA stimuluje sekreci bikarbonátu do žluče a zlepšuje její tok. Částečně nahrazuje hepatotoxické hydrofóbní žlučové kyseliny, které se při cholestáze akumuluji v játrech, a má pravděpodobně i cytoprotektivní efekt. Dvě kontrolované multicentrické a řada otevřených klinických studií ukázaly, že po 3–12měsíční terapii UDCA v dávce 20 mg/kg/den klesají hodnoty AST, ALT a GGT. Lindblad dokumentoval na histologických nálezech částečnou úpravu fibrózy a zánětlivých změn v játrech po 2leté terapii UDCA.

Transplantace jater

U pacientů s CF-hepatopatií dochází k jaternímu selhání výjimečně, ale s prodlužujícím se mediánem přežití může jejich počet stoupat. I u nemocných s CF je transplantace (Tx) jater všeobecně přijímána jako terapie konečného stadia chronického jaterního onemocnění. Publikované výsledky jsou natolik povzbudivé, že dovolují aktivnější přístup k pacientům s CF v terminálním stadiu jaterního onemocnění. Impulsem k Tx jater byl i poznatek, že po Tx se zlepšují plicní funkce, a že byl pozorován daleko menší počet závažných plicních infekcí v důsledku posttransplantační imunosupresivní léčby, než se původně očekávalo. Pro tato pozorování existuje několik možných vysvětlení – splenomegalie doprovázející jaterní cirhózu snižuje pohyblivost bránice, při portální hypertenzi se otevírají intrapulmonální zkraty, jaterní cirhózu doprovází ascites a malnutrice, které opět negativně ovlivňují funkci bránice a dýchacích svalů. Navíc imunosuprese tlumí zánět dýchacích cest. Všechny tyto faktory do značné míry velmi příznivě ovlivní úspěšná Tx jater. Výsledky Tx jater u pacientů s CF vykazují jednorocní přežití 75–80 %. Pro některé pacienty s CF zůstává poslední nadějí transplantace srdce, plic a jater nebo plic a jater současně.

Přirozený vývoj a prognóza

V roce 2002 publikovala Carla Colombo studii, která asi nejlépe odpovídá na otázku týkající se přirozeného vývoje CF-hepatopatie. Ve studii sledovala incidenci, rizikové faktory pro vznik a rozvoj a dále vliv CF-hepatopatie na klinický průběh cystické fibrózy a prognózu. Po dobu minimálně 10 let sledovala prospektivně klinicky, biochemicky a sonograficky 177 pacientů. Medián sledování byl 14 let a u 48 dětí (27 %) se vyvinula CF-hepatopatie. Cirhóza byla zjištěna již při vstupním vyšetření u 5 a vyvinula se v průběhu sledování u 12 (28 %) pacientů. Incidence komplikací cirhózy (ascites, encefalopatie, krvácení do GIT) byla 0,4 %.

Literatura

1. Colombo C, Battezzati PM, Crosignani A et al. Liver Disease in Cystic Fibrosis: A Prospective Study on Incidence, Risk Factors, and Outcome. *Hepatology* 2002;36:1374–82.
2. Colombo C, Battezzati PM, Podda M, Bettinardi N, Giunta A. Ursodeoxycholic acid for liver disease associated with cystic fibrosis: a double-blind multicenter trial. The Italian Group for the Study of Ursodeoxycholic acid in Cystic Fibrosis. *Hepatology* 1996;23:1484–90.
3. Lindblad A, Glaumann H, Strandvik B. A two-year prospective study of the effect of ursodeoxycholic acid on urinary bile acid excretion and liver morphology in cystic fibrosis-associated liver disease. *Hepatology* 1998;27:166–74.

4. Milkiewicz P, Skiba G, Kelly D et al. Transplantation for cystic fibrosis: Outcome following early liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:208–13.
5. Noble-Jamieson G, Barnes N, Jamieson N, Friend P, Calne R. Liver transplantation for hepatic cirrhosis in cystic fibrosis. *J R Soc Med* 1996;89:31–7.
6. Sokol RJ, Durie PR. Recommendations for Management of Liver and Biliary Tract Disease in Cystic Fibrosis. *J Pediatr Gastroent Nutr* 1999;28:S1–S13.

e-mail: pozler@lfhk.cuni.cz

Lék. Zpr. LF UK Hradec Králové 2004;49, Supplementum, 47–48

POUŽITÍ HISTOACRYLU® V ENDOSKOPICKÉ LÉČBĚ AKUTNÍHO VARICEÁLNÍHO KRVÁCENÍ

S. Rejchrt, M. Kopáčová, J. Bureš

KCVL – II. interní klinika, FN a LF UK, Hradec Králové

S výjimkou USA se akrylátové tkáňové lepidlo Histoacryl® (n-butyl-2-cyanoakrylát) již více jak 15 let používá k léčbě akutního krvácení z žaludečních varixů. Lundequist použil Histoacryl k perkutánní obliteraci jicnových a žaludečních varixů v roce 1978 a Soehendra k endoskopické terapii akutního krvácení z žaludečních varixů v roce 1986. Standard k aplikaci cyanoakrylátového lepidla u krvácení z žaludečních varixů byl publikován v časopise *Endoscopy* v roce 2002.

Histoacryl® je tekutý monomer ve vodném roztoku, který procesem exotermické polymerizace rychle (do 20 s) ztvrdne v iontovém prostředí (krvi). Následně způsobí lokální zánětlivou reakci, která vede k jeho vyloučení v průměru do 3 měsíců. Experimentálními pracemi bylo dokázáno, že jedna injekce tohoto lepidla dokáže obliterovat cévu do průměru 12 mm při pomalém (do 10 cm/s) a do 6 mm při rychlém (nad 10 cm/s) toku. K usnadnění aplikace a prevenci ztvrdnutí při endoskopické aplikaci dlouhým katétreem se řadí s olejovou kontrastní látkou Lipiodolem® v poměru 0,5 ml : 0,8 ml. Kontrastní látka umožňuje rentgenologickou kontrolu aplikace. Novým preparátem je Glubran®, který v porovnání s Histoacrylem® polymerizuje pomaleji, a nevyžaduje tudíž ředění k usnadnění aplikace.

K nezbytné výbavě endoskopického pracoviště používajícího Histoacryl® k léčbě varixů patří gastroskop s pracovním kanálem 3,7 mm, oplachová pumpa, injekční katétr s jehlou o průměru 0,8 mm a délky 8 mm, Lipiodol® a Histoacryl®, destilovaná voda, silikonový olej a ochranné brýle.

Před vyšetřením je vhodné zkontrolovat snadné a dostatečné (alespoň 5 mm) vysunutí jehly injektoru v endoskopu v retroflexi. K prevenci přilnutí lepidla na vnitřní povrch katétru se doporučuje aplikovat do injektoru malé množství Lipiodolu® s následným profouknutím vzduchem ze stříkačky, čímž se docílí pokrytí vnitřní plochy katétru tenkým filmem kontrastní látky. K prevenci poškození endoskopu se na jeho distální konec aplikuje silikonový olej či také Lipiodol®.

Z důvodu velké viskozity lepidla se toto aplikuje 2ml stříkačkou, umožňující vyvinout větší tlak. Obvyklá dávka na jeden vpich se pro žaludeční varixy udává 1 ml směsi Histoacryl® - Lipiodol® v poměru 0,5 ml : 0,8 ml a pro jicnové varixy 0,5 ml. Subkardiální varixy se nabodávají v retroverzi, junkční většinou prográdně. Po aplikaci lepidla je nezbytné propláchnout injektor, ve kterém zůstala směs lepidla (prázdný prostor),

adekvátním množstvím destilované vody (obvykle 0,8 ml) ještě ve chvíli, kdy je jehla zabodnuta do varixu. Po vytažení jehly se injektor propláchne destilovanou vodou z několika 2ml stříkaček. Bezprostředně po vytažení jehly z varixu je zapotřebí insuflovat vzduch a neodsávat.

Možnými komplikacemi výkonu je paravariceální aplikace, rekrvácení, pyretická reakce, embolizace, zalepení jehly ve varixu, ucpání katétru a zalepení endoskopu. Zabodnutí injektoru paravariceálně lze rozpoznat prvotní aplikací několika mililitrů destilované vody. Pokud se vytváří podslizniční depo, je nutno vpich opakovat v jiném směru. K rekrvácení dochází při vzniku nekrózy 3.–4. den po aplikaci z neúplně oblite-rovaných varixů. Riziko embolizace zvyšuje větší aplikace (nad 1 ml směsi), proplach katétru větším množstvím destilované vody, než je jeho prázdný prostor, a předčasným proplachem katétru ještě než došlo k jeho vytažení z varixu.

Kontrolní endoskopie se obvykle provádí po 4 dnech. Při podezření na neúplnou obstrukci varixu (palpae injektorem, endosonografické vyšetření) se injekce opakuje.

Léčba Histoacrylem® představuje v současné době nejefektivnější a nejbezpečnější endoskopickou léčbu žaludečních varixů. Nejobávanější komplikací je embolizace, ale při správné technice aplikace je toto riziko velmi malé. Skleroterapie a ligace nejsou vhodnými alternativami pro léčbu žaludečních varixů, protože většinou nevedou k úplné trombóze varixů a mají velké riziko opětovného krvácení ze vzniklých vředů. V případě jicnových varixů by skleroterapie neměla být kombinována s aplikací cyanoakrylátu pro riziko rozsáhlých nekróz s rizikem rekrvácení a perforace.

Literatura

1. Lunderquist A, Borjesson B, Owman T et al. Isobutyl 2-cyanoacrylate (bucrylate) in obliteration of gastric coronary vein and esophageal varices. *Am J Roentgenol* 1978;130:1–6.
2. Soehendra N, Nam VC, Grimm H et al. Endoscopic obliteration of large esophagogastric varices with butylate. *Endoscopy* 1986;18: 25–6.
3. Suga T, Akamatsu T, Kawamura Y, Saegusa H, Kajiyama M, Nakamura N, Takei M, Matsumoto A. Actual Behaviour of N-Butyl-2-Cyanoacrylate (Histoacryl) in a Blood Vessel: A Model of the Varix. *Endoscopy* 2002;34:73–7.
4. Seewald S, Sriram PVJ, Naga M, Fennerty MB, Boyer J, Oberti F, Soehendra N. Cyanoacrylate Glue in Gastric Variceal Bleeding. *Endoscopy* 2002;34:926–32.
5. Bhasin DK, Siyad I. Variceal Bleeding and Portal Hypertension: New Lights on Old Horizon. *Endoscopy* 2004;36:120–9.
6. Huang YH, Yeh HZ, Chen GH, Chang CHS, Wu ChY, Poon SK, Lien HCh, Yang SS. Endoscopic treatment of bleeding gastric varices by N-butyl-2-cyanoacrylate (Histoacryl) injection: long-term efficacy and safety. *Gastrointest Endosc* 2000;52:160–7.

e-mail: rejchrt@lfhk.cuni.cz

SOMATOSTATIN VE FARMAKOLOGICKÉ LÉČBĚ AKUTNÍHO VARICEÁLNÍHO KRVÁCENÍ

S. Rejchrt, J. Bureš

KCVL – II. interní klinika, FN a LF UK, Hradec Králové

Akutní krvácení z gastroezofageálních varixů představuje nejzávažnější komplikaci portální hypertenze s udávanou 6týdenní letalitou 30–40 %. Léčebné úsilí směřuje k zastavě akutního krvácení, prevenci rekrvácení a snížení letality v důsledku jak krvácení, tak i souvisejících komplikací. Velkou výhodou farmakologické terapie akutního krvácení somatostatinem a jeho analogy je možnost rychlého použití bez nutnosti specializovaného vybavení, kvalifikovaného personálu a srovnatelný efekt se skleroterapií při menším výskytu vedlejších účinků.

Efekt somatostatinu a jeho analogů na hemodynamiku v portálním řečišti je zproštědčován pěti subtypy somatostatinových receptorů (SSTR). Somatostatin má velkou afinitu ke všem pěti typům SSTR, zatímco např. octreotid má afinitu hlavně na SSTR2 a SSTR5. Různá afinita těchto receptorů k somatostatinu a jeho syntetickým analogům může objasnit jejich rozdílné účinky. Mezi základní hemodynamické efekty patří pokles portálního tlaku se snížením splachnického průtoku krve a dále pokles průtoku v porto-systémových kolaterálách se snížením tlaku ve varixech. Předpokládá se, že jedním z hlavních mechanismů poklesu portálního tlaku je snížení hladiny glukagonu cestou SSTR2 společně s přímou vazokonstrikcí mesenterických tepen a porto-systémových kolaterál, způsobenou uvolněním lokálních vazokonstriktorů cestou SSTR2 a SSTR4. Prolongovaný účinek somatostatinu na pokles portálního tlaku může být objasněn poklesem intrahepatické rezistence cestou SSTR1 indukované relaxace hvězdicových a sinusoidálních buněk.

V současné době se jako optimální jeví kombinace endoskopické a farmakologické léčby. S ohledem na nové poznatky o mechanismu účinku somatostatinu lze teoreticky zvažovat zvýšení efektu endoskopické léčby pomocí SSTR2 agonistů, zatímco SSTR1 agonisté by mohly příznivě ovlivnit rekrvácení.

Literatura

1. Reynaert H, Geerts A. Review article: pharmacological rationale for the use of somatostatin and analogues in portal hypertension. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:375–86.
2. D'Amico G, Pietrosi G, Tarantino I, Pagliaro L. Emergency sclerotherapy versus vasoactive drugs for variceal bleeding in cirrhosis: A cochrane meta-analysis. *Gastroenterology* 2003;124:1277–91.
3. Lata J, Hůlek P, Vaňásek T. Management of Acute Variceal Bleeding. *Dig Dis* 2003;21:6–15.

e-mail: rejchrt@lfhk.cuni.cz

MEZIOBOROVÁ SPOLUPRÁCE V GASTROENTEROLOGII

B. Seifert

Ústav všeobecného lékařství, 1. LF UK v Praze

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP převzala v loňském roce správu Doporučených postupů (DP), vytvořených odbornými společnostmi ČLS JEP pro praktické lékaře v letech 2001 až 2002. Pod touto správou si výbor SVL představuje především uvádění DP do praxe a sledování jejich uplatňování, aktualizaci DP, návrhy nových témat pro DP, jejich zpracování a odbornou garanci. Silný důraz je kladen na to, aby cílový uživatel DP, praktický lékař, se významně účastnil také procesu tvorby DP.

Modelovým projektem pro tuto klíčovou iniciativu SVL byl Projekt aktualizace DP v gastroenterologii. V gastroenterologii došlo k zásadním změnám v preskripčním omezení inhibitorů protonové pumpy, a tím i v kompetenci praktických lékařů. Tato změna se promítla do následujících DP: *Funkční dyspepsie horní a dolní, Gastroduodenální peptický vřed a Refluxní choroba jícnu a Prevence a léčba gastropatie z nesteroidních antiinflammatorik.*

Záměrem projektu bylo za spolupráce zástupců obou odborností, gastroenterologické a všeobecné, delegovaných výbory společností, aktualizovat, resp. vytvořit, tyto čtyři DP v nových podmínkách. Zároveň v mezioborové diskusi hledat cesty k vyšší kvalitě sdílení péče o pacienty, s respektem k epidemiologii sledovaných chorob a stavů, k existujícím medicínským důkazům, ale také odborné kapacitě a organizaci péče v České republice. Dále navrhnout edukační program pro praktické lékaře (PL) a konečně doporučit efektivní způsob implementace vytvořených DP do praxe.

Pod vedením prof. Petra Dítě a dr. Bohumila Seiferta skupinu vytvořili: prof. MUDr. Aleš Hep, CSc., prof. MUDr. Jan Bureš, CSc., doc. MUDr. Václav Jirásek, CSc., prim. MUDr. Karel Lukáš, CSc. (GE), MUDr. Eva Charvátová, MUDr. Jana Vojtíšková a MUDr. Tomáš Koudelka (VL).

Vlastní několikaměsíční práce na doporučených postupech byla unikátní, pozitivně laděnou atmosférou, mezioborovým porozuměním a ochotou naslouchat názorem druhých. Přitom byla respektována všechna pravidla vytváření odborného materiálu, podloženého kvalitními vědeckými důkazy, a trpělivým hledáním shody tam, kde síla důkazu nebyla tak silná.

Pro praktické lékaře mají nově předkládané DP některá specifika:

1. Vycházejí z dostupnosti omeprazolu (PPI) pro PL.
2. Respektují rozdíly v klinických přístupech PL a gastroenterologů.
3. Respektují empirické přístupy, u nichž byla bezpečnost doložena ve studiích.
4. Posouvají spolupráci PL a gastroenterologů na kvalitativně vyšší úroveň.

Aktualizované DP v gastroenterologii byly prezentovány na výroční konferenci SVL v Brně a jsou k dispozici všem praktickým lékařům v psané i elektronické formě.

Přestože k dispozici byla celá řada medicínských důkazů, postupy vznikaly poměrně obtížně, za stálého hledání konsensu ve sporných bodech, kde se názírání odborníků lišilo od pohledu praktického lékaře. Projevilo se to například při hodnocení individuálního rizika pacientů s nevyšetřenou dyspepsií, při hledání kompromisu mezi empirickým přístupem a potřebou stanovit diagnózu, při diskusi o eradikaci a kontrole její úspěšnosti.

Cílem **mezioborového kasuistického semináře** je přenést část z této atmosféry do diskuse na 8. hradeckých gastroenterologických dnech a prostřednictvím kasuistik, jak z problematiky řešené v DP, ale i z jiných oblastí gastroenterologie, společně hledat nejvyšší kvalitu sdílené péče o pacienta s příznaky nebo v riziku onemocnění trávicího traktu.

e-mail: seifert@terminal.cz

PATOFYZIOLOGIE HEPATORENÁLNÍHO SYNDROMU

V. Šafka, P. Hůlek

KCVL - II. interní klinika FN a LF UK, Hradec Králové

Hepatorenální syndrom (HRS) představuje konečné stadium alterace systémového oběhu při portální hypertenzi, jež zaznamenáme prakticky pouze při současném závažném poškození jaterního parenchymu, tedy typicky při jaterní cirhóze. Dle definice se jedná o funkční selhání ledvin v přímé etiologické souvislosti se závažným jaterním onemocněním, bez známek organického poškození ledvin.

Z této definice vyplývají hlavní diagnostická kritéria HRS:

1. Nízká glomerulární filtrace (sérový kreatinin > 130 $\mu\text{mol/l}$ nebo kreatininová clearance $< 0,7$ ml/s).
2. Nepřítomnost šoku, probíhající sepse, ztráty tekutin či nefrotoxických léků.
3. Nemožnost dosažení setrvalého zlepšení renální funkce (sérový kreatinin $<$ nebo rovnou 130 $\mu\text{mol/l}$ nebo kreatininová clearance $\geq 0,7$ ml/s) po vysazení diuretik a doplnění plazmatického objemu 1,5 l plazmaexpandéru.
4. Proteinurie < 500 mg/den ; bez ultrasonografického nálezu obstrukce močových cest či onemocnění ledvin.

Tato klinická kritéria se zaměřují především na vyloučení jiné etiologie renálního selhání, než je samotné základní onemocnění jater.

V souvislosti s bodem 2. je nutno si uvědomit, že k funkčnímu selhání ledvin při jaterním onemocnění může dojít v souvislosti s častými komplikacemi základního onemocnění, tedy např. akutním krvácením do GIT, rozvojem spontánní bakteriální peritonitidy či jiné celkové infekce, k níž jsou tyto nemocní náchylní, ale také s intenzivní diuretickou léčbou a restrikcí sodíku a tekutin, a v neposlední řadě též s podáním nesteroidních antiflogistik, na něž je funkční rovnováha ledvin za těchto okolností velmi citlivá.

Patofyziologii HRS odrážejí tzv. doplňková kritéria, jež sice není nutno z hlediska diagnózy prověřovat, jsou však cenným a snadno dostupným vodítkem i z hlediska monitorování aktuálního stavu a účinnosti léčebných opatření:

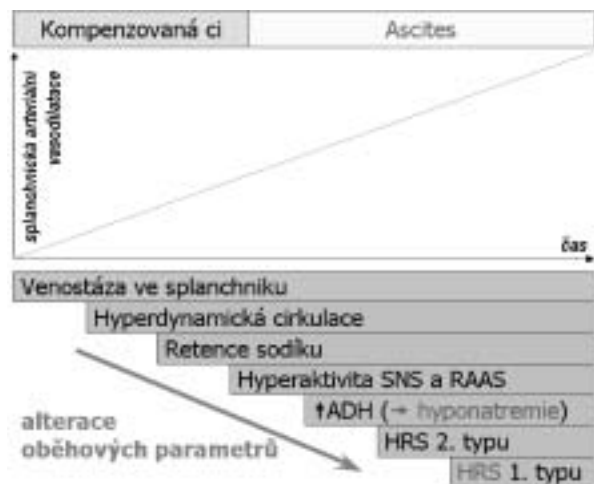
1. Diuréza < 500 ml/den
2. Natriuréza < 10 mmol/den
3. Osmolarita moči $>$ osmolarita plazmy
4. Erytrocyturie < 50 /zorné pole
5. Natrémie < 130 mmol/l

Tato kritéria postihují funkční podstatu renálního selhání, nikoli však jeho etiologii, která by mohla zahrnovat i případy zmíněné v bodě 2. hlavních kritérií.

Sekvence změn v systémovém oběhu při portální hypertenzi a hepatocelulární insuficienci (viz schéma) vede k postupné až extrémní aktivaci volumretenčních mechanismů v ledvinách při současné relativní arteriální hypotenzii.

Prvním krokem je zvýšená cévní rezistence v jaterním parenchymu, jež vede ke stáze portální krve, a tedy i venostáze ve splachnických orgánech. Tato venostáza naruší přirozenou humorální regulaci perfuze splachnicku a kromě nadprodukce plejády vazomotorických účinků zároveň vede k rozvoji portosystémových kolaterál. Takto se do systémového oběhu dostává nadbytek vazomotorických i imunitně aktivních substancí, které jsou navíc při organické hepatocelulární insuficienci pomaleji odbourávány. Rozvíjí se porucha regulace systémového oběhu, již dominuje hyperkinetická cirkulace s nízkou cévní rezistencí ve splachnicku, s poruchami efektivní perfuze periferních tkání a nepříznivou distribucí extracelulární tekutiny ve smyslu centrální či „efektivní“ hypovolémie. To vše vede k postupné aktivaci nejprve natriumretenčních a později i anti-diuretických mechanismů v ledvinách. Mediátory těchto v podstatě kompenzatorních mechanismů jsou především sympatický nervový systém, systém reninu-angiotenzinu-aldosteronu a adiuretin-vasopresin. Svou roli však nepochybně hrají i další mediátory a vazby, podstatně méně objasněné, jako jsou adenosin, endotelin-1 a především tzv. hepatorenální reflex, jehož účast je nepochybná, podstata však zůstává ryze spekulativní.

Klinicky se tento vývoj projeví jako nejprve subklinická a později zjevná alterace sodíkového hospodářství ve smyslu retence natria, expanze extracelulární tekutiny, rozvoj ascitu s postupně klesající odpovědí na diuretickou léčbu, pokles krevního tlaku a tachykardie, diluční hyponatrémie s poklesem natriurézy i diurézy při zachované koncentrační schopnosti ledvin, až se nakonec pod kritickou mez snížená glomerulární filtrace projeví vzestupem dusíkatých katabolitů.



Graf 1.

V této konečné fázi hovoříme o hepatorenálním syndromu. Ten se dnes dále klinicky dělí na typ I – *rychle progresující*, kdy během 2 týdnů glomerulární filtrace klesá pod 50 % vstupní hodnoty a dostává se pod hranici 0,3 ml/s, čímž se sérový kreatinin recipročně zdvojnásobí na úroveň nad 220 umol/l. Jedná se o prognosticky velmi nepříznivý stav s 80% mortalitou do 2 týdnů. Východiskem z něho je prakticky jen transplantace jater a dočasně jej mohou zvrátit jen nedávno ověřená opatření jako TIPS či kombinace plazmaexpandéru s vazokonstrikčními agonisty.

V posledních několika letech se také vyčleňuje typ II hepatorenálního syndromu – *zvolna progresující*, který představuje jakési předposlední stadium výše naznačeného vývoje, kdy jsou zřetelně alterované renální funkce (nemocný splňuje kritéria HRS) relativně stabilní a prognóza je o poznání příznivější. Klinicky se obvykle jedná o nemocného s k diuretikům refrakterním ascitem a diluční hyponatrémií, tedy o stav i tak dosti svízelný a těžko řešitelný.

Pohlédneme-li na výše zmíněnou sekvenci patofyziologického vývoje, je zřejmé, že jakákoli interkurentní komplikace, jež vede k další alteraci systémového oběhu či renální homeostázy, může vést k precipitaci zjevného funkčního renálního selhání, jež má sice obdobný klinický obraz „funkčního selhání při jaterním onemocnění“, má však podstatně lepší prognózu. Je-li komplikace adekvátně a úspěšně léčena, renální funkce se obvykle obnoví na vstupní úroveň. Proto bychom tyto možnosti měli ve své klinické rozvaze vždy vyloučit a pokud možno jim i předcházet. U nemocného s cirhózou a ascitem na hranici refrakternosti bychom měli být s obvyklou konzervativní léčbou vždy velmi obezřetní, a dovolují-li to klinické okolnosti, měli bychom ho směřovat k transplantaci jater.

Literatura

- Lata J et al. Portální hypertenze při jaterní cirhóze a její důsledky. Plzeň: GAAN CZ, 2000, ISBN 80-238-5236-1.
 Sherlock S, Dooley J. Diseases of the Liver and Biliary System (11th ed.). Oxford: Blackwell Science Ltd., 2002, ISBN 0-632-05582-0.
 Arroyo V, Bosch J, Bruix J, Gines P, Navasa M, Rodés J. Therapy in Hepatology. Barcelona: Ars Medica, 2001, ISBN 84-95670-13-5.
 Hůlek P, Krajina A. Current Practice of TIPS. Hradec Králové: Olga Štambergová, 2001, ISBN 80-902883-2-4.

e-mail: safka@lfhk.cuni.cz

AUTODIVULSE ANU V TERAPII AKUTNÍ ANÁLNÍ FISURY

M. Šíroky, S. Rejchrt, J. Bureš

KCVL - II. interní klinika FN a LF UK, Hradec Králové

Správná taktika léčby nehojící se akutní anální fisury je předpokladem úspěchu zvoleného postupu v terapii tohoto proktologického onemocnění.

Hypertonus análních svěračů, jako následek trvalé bolestivosti somatického typu, je ve většině případů základním problémem hojení akutní anální fisury, který je často umocňován druhotnou obstipací a hemoroidálními problémy.

Léčba používaná v řešení potíží je většinou symptomatická farmakoterapie zmírňující bolestivost, potlačující krvácení, pruritus nebo změkčující stolici. Stále více doporučovaná intrasfinkterická aplikace botulotoxinu je především z ekonomických důvodů metodou nedostatečně využívanou. Divulse anu, vyhrazená pro nehojící se subakutní a chronické fisury, je chirurgickým výkonem vyžadující krátkodobou celkovou anestezii s případným rizikem možného poškození svěračů. Dosud málo doporučovaná autodivulse anu je většinou odmítána pro právě již předpokládanou akceleraci bolestivosti a případné předsudky nemocného. Metoda je založena na opakovaném a šetrném zavádění vhodného dilatátoru do konečníku po předchozím lokálním znecitlivění anu. Dostatečná lubrikace a anestezie análního kanálu jsou společně s psychologickým přístupem terapeuta a nácvikem metodiky léčby předpokladem úspěchu terapie tohoto onemocnění.

e-mail: siroky@lfhk.cuni.cz

INZULÍNOVÁ REZISTENCE U JATERNÍ CIRHÓZY

J. Štefánková, V. Šafka, P. Hůlek

II. interní klinika, FN a LF UK, Hradec Králové

Inzulínová rezistence je stav, kdy fyziologické množství inzulínu nestačí k udržení metabolické homeostázy. Jsou známy primární syndromy inzulínové rezistence, ale také se zhoršená senzitivita k inzulínu může vyskytnout sekundárně u jiných onemocnění (sepsy, urémie, jaterní cirhóza...).

Játra jsou hlavním metabolickým orgánem, a proto není překvapením, že právě při onemocnění jater se objevují poruchy metabolismu. U jaterní cirhózy, kde je přítomna porucha funkce jaterních buněk a jsou vytvořeny portosystémové zkraty, je již v úvodu onemocnění popisována přítomnost inzulínové rezistence a hyperinzulinémie, a to nezávisle na etiologii. Stejně jako v patogenezi diabetes mellitus 2. typu zůstává mezi nimi nejasná příčinná souvislost. Hyperinzulinémie může být kompenzačním mechanismem přítomné inzulínové rezistence, ale také jí může „down-regulací“ inzulínových receptorů způsobovat. U jaterní cirhózy je vyjádřena v úvodu zejména periferní inzulínová rezistence, tj. ve svalech, později se rozvíjí i inzulínorezistence přímo v hepatocytech. V souvislosti s játry bychom neměli zapomínat ani na nealkoholickou steatohepatitidu, která může vést ke vzniku jaterní cirhózy a u které sehrává přítomnost inzulínové rezistence etiopatogenetickou roli.

Účinek inzulínu jako peptidového hormonu je zprostředkován vazbou na specifické receptory v buněčné stěně. Tato interakce hormon-receptor startuje intracelulární děje. Z toho plyne, že správné působení inzulínu vyžaduje neporušenou molekulu inzulínu, je závislé na stavu inzulínových receptorů (počet a afinita) a na správném průběhu post-receptorových dějů. Pokud předpokládáme, že molekula inzulínu je i u pacientů s jaterním onemocněním nezměněna, vznik inzulínové rezistence může souviset s receptorovým nebo postreceptorovým defektem.

Receptorový defekt

Vazebná kapacita inzulínových receptorů byla posuzována vyšetřením vazby inzulínu na krevní buňky – erytrocyty a monocyty. Výsledky nejsou shodné, byla popisována snížená, ale i normální vazba. Dokonce i u těch studií, kde byla popsána snížená vazba, byly rozdíly v interpretaci ve smyslu počtu receptorů anebo snížení afinity inzulínu k receptoru. Rozdílné výsledky se přičítají různým použitým metodám a jejich limitacím. Je třeba podotknout, že inzulínové receptory mohou být tkáňově odlišné, a tedy výsledky,

kteřé byly získány při studiu vazby inzulínu na krevní buňky, se mohou lišit od vazby, která je v inzulínezpendentních tkáních, jako jsou svaly, tuk a játra.

Postreceptorový defekt

Po navázání inzulínu na receptor dochází k fosforylačně-defosforylačním reakcím, které probíhají intracelulárně a zprostředkují působení inzulínu. Je umožněn vstup glukózy do buňky prostřednictvím exprese glukózových transportérů a dalšími ději je ovlivněna proteosyntéza a lipolýza. Při zkoumání inzulínové rezistence u nemocných s metabolickým syndromem bylo zjištěno nejméně 300 molekul, které se účastní přenosu informace. Postreceptorová porucha může být v kterékoli z těchto molekul nebo v reakcích, které probíhají mezi nimi.

Schopnost inzulínu podporovat vstup glukózy do buněk v periferních tkáních může být navíc antagonistována cirkulujícími substráty a hormony, jako jsou glukagon, růstový hormon, kortizol, adrenalin a volné mastné kyseliny. Tyto snižují vychytávání glukózy v periférii. U nemocných s jaterní cirhózou byla zjištěna zvýšená koncentrace glukagonu, růstového hormonu a volných mastných kyselin. To by také mohlo hrát roli ve vzniku periferní inzulínové rezistence. Naopak hladina kortizolu a adrenalinu byla normální. Také chronická hyperinzulinémie, stejně jako chronická hyperglykémie (glukózová toxicita), zhoršuje inzulínovou senzitivitu.

Glukagon

Vztah hyperglukagonémie a periferní inzulínové rezistence u cirhotiků nebyl vyšetřován, ale DelPrato ve své práci prokázal, že 3denní glukagonová infuze, která zvýšila plazmatickou hladinu glukagonu k podobným hodnotám, jaké byly zjištěny u cirhotiků, redukovala inzulínem zprostředkované vychytávání glukózy asi o 15–20 %. Z toho plyne, že i hyperglukagonémie se může podílet na vzniku periferní inzulínové rezistence u cirhotiků.

Růstový hormon

U některých pacientů s jaterní cirhózou byla prokázána zvýšená hladina růstového hormonu nalačno, a po podání glukózy byla fyziologicky suprimována. Přestože je známo, že růstový hormon podávaný po dobu 2–12 hodin může indukovat vznik inzulínové rezistence u zdravých lidí, zatím nebylo prokázáno, že by růstový hormon byl příčinou inzulínové rezistence u pacientů s jaterní cirhózou. Dokonce i mezi těmi, u kterých byla prokázána přítomnost inzulínové rezistence, byla hladina růstového hormonu normální.

Volné mastné kyseliny

U nemocných s diabetes mellitus 2. typu byla zjištěna zvýšená oxidace volných mastných kyselin, které jsou upřednostněny před glukózou, a tak je snížena utilizace glukózy,

tzv. Randlův cyklus. Protože i u pacientů s jaterní cirhózou byla zjištěna zvýšená hladina volných mastných kyselin, byl sledován efekt inzulínu na volné mastné kyseliny a metabolismus glukózy u cirhotiků. U pacientů s normální glukózovou tolerancí nebyla zvýšena oxidace volných mastných kyselin, při inzulínové infuzi došlo k fyziologické supresi oxidace a nebyl pozorován rozdíl ve srovnání s kontrolní skupinou. Naopak u cirhotiků s poruchou glukózové tolerance nebo diabetem byla celková oxidace lipidů zvýšena jak za bazálních podmínek, tak i během inzulínové infuze. Zvýšení oxidace lipidů signifikantně korelovalo se snížením oxidace glukózy nemocných. Z toho plyne, že zvýšená oxidace lipidů a Randlův cyklus mohou z části vysvětlit vznik inzulínové rezistence u nemocných s jaterní cirhózou a jistý stupeň poškození glukózového metabolismu, ale nemohou vysvětlit inzulínovou rezistenci u všech cirhotiků, zejména u těch s normální tolerancí glukózy.

Hyperinzulinémie

Je známo, že chronická elevace koncentrace plazmatického inzulínu vede ke vzniku inzulínové rezistence „down-regulací“ inzulínových receptorů. Experimentálně zvýšená hladina inzulínu na hodnoty 2–3x vyšší, než je lačná inzulínémie po dobu 3 dnů u zdravých jedinců (zatímco glykémie je clampována na lačné hodnoty), vede k poruše neoxidativní přeměny glukózy. Tento obraz je podobný situaci u nemocných s cirhózou. To vede ke spekulaci, že u cirhotiků chronická hyperinzulinémie sekundárně vzniklá snížením jaterní degradace inzulínu a/nebo přítomností portosystémových zkratů vede k „down-regulaci“, inzulínových receptorů, a tím ke zvýšení inzulínové rezistence.

Hyperglykémie

Chronické zvýšení glykémie vede ke snížení vychytávání glukózy v periferních tkáních. U diabetických zvířat byl demonstrován defekt v glukózovém transportu způsobený chronickou hyperglykémií a po korekci hyperglykémie byla pozorována jeho normalizace. Ke zjištění podílu hyperglykémie na vzniku inzulínové rezistence u nemocných s jaterní cirhózou byla použita metoda hyperglykemického clampu v kombinaci se somatostatinem, aby byla udržena hladina inzulínu a glukagonu na bazálních hodnotách. Výsledky svědčí pro to, že hyperglykémie se podílí na poruše vychytávání glukózy periferními tkáněmi u cirhotiků s diabetes mellitus, ale ne u cirhotiků se zachovalou fyziologickou tolerancí glukózy nebo poruchou glukózové tolerance. Suprese jaterní produkce glukózy je u nemocných s jaterní cirhózou zachována.

Cytokiny

Játra představují důležitý orgán pro produkci a clearance cytokinů. U hepatopatií dochází ke změnám v hladinách cytokinů. U chronických jaterních nemocí byla zjištěna zvýšená hladina interleukinu-1 (IL-1), interleukinu-6 (IL-6), tumor necrosis factor (TNF) alfa a interferonu gama (INF). Zvýšení hladiny cytokinů je závislé na stadiu hepatopatie, ale není závislé na etiologii.

Bylo zjištěno, že cytokiny přímo ovlivňují rychlost metabolismů sacharidů a lipidů v játrech. TNF alfa zvyšuje syntézu mastných kyselin a cholesterolu, zvyšuje inzulínovou rezistenci na periférii. INF alfa, gama, IL-1 také zvyšují tvorbu mastných kyselin a syntézu cholesterolu. V glukózovém metabolismu: IL-6 zvyšuje výdej glukózy z jater, IL-1 snižuje glukoneogenezi.

Z výše uvedeného vyplývá, že změny v hladině cytokinů u hepatopatií mohou ovlivňovat i glukózový metabolismus, a tím přispívat ke vzniku hepatogenního diabetu.

Problematika inzulínové rezistence u pacientů s jaterní cirhózou je komplexní. Poškození hepatocytů a vznik portosystémových zkratů se přímo podílejí na vzniku inzulínové rezistence a naopak přítomná inzulínová rezistence zhoršuje metabolické projevy u jaterní cirhózy a kromě jiného vede ke vzniku tzv. „hepatogenního“ diabetes mellitus.

Literatura

1. Bartoš V, Pelikánová T et al. Praktická diabetologie 2. vydání, Praha: Maxdorf, 2000:473.
2. Nolte W, Hrtmann H, Ramadori G. Glucose metabolism and liver cirrhosis. Review. Exp Clin Endocrinol 1995;103:63-74.
3. Petrides AS. Hepatogenic diabetes: pathophysiology, therapeutic options and prognosis. J Gastroenterol 1999;(suppl 1):12-21.
4. Pickup J, Williams G. Textbook of Diabetes, 3rd Edition. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 2003.
5. Proietto J, Nankervis A, Aitken P et al. Insulin resistance in cirrhosis: Evidence for postreceptor defect. Elin Endocrinol 1984;21:677-88.
6. Sherlock S, Dooley J. Diseases of the Liver and biliary system. 11th Edition, Blackwell Science, 2001:714.

e-mail: stefankova@lfhk.cuni.cz

KAPSOVÁ ENDOSKOPIE - PRVNÍ ZKUŠENOSTI

I. Tachecí, S. Rejchrt, M. Kopáčová, J. Bureš

KCVL - II. interní klinika, FN a LF UK, Hradec Králové

Kapslová endoskopie je poměrně nová vyšetřovací metoda umožňující endoskopické vyšetření tenkého střeva. Základem vyšetřovacího systému je kapsle o rozměrech 26x11 mm obsahující miniaturní videokameru, světelný zdroj, baterie a vysílač. Kapsle je posouvána tenkým střevem peristaltickou vlnou a vysílá data do přenosného data-rekordéru (zavěšen na opasku). Data jsou po skončení vyšetření (doba vyšetření je průměrně 8 hodin a je určena dobou fungování baterií kapsle) stažena do počítače, kde je poté vytvořen videozáznam vyšetření (2 snímky za sekundu). Analýzu provádí lékař pomocí specializovaného software. Kapsle prochází gastrointestinálním traktem a je pak vyloučena z těla per vias naturales.

Kapslovou endoskopií používáme na našem pracovišti od ledna 2003. Celkem bylo touto metodou k 7.3.2004 vyšetřeno 21 pacientů (u tří pacientů bylo vyšetření opakované), 11 mužů, 10 žen. Průměrný věk byl 59 let.

Nejčastější indikací k vyšetření bylo krvácení do gastrointestinálního traktu z nejištěného zdroje charakteru „obscure overt“ nebo „obscure occult bleeding“ (13 pacientů).

Vyšetření kapslovou enteroskopií předcházelo negativní endoskopické vyšetření (gastroskopie, koloskopie) a negativní enteroklýza. U 8 pacientů byl identifikován zdroj krvácení, u 2 pacientů byla přítomna čerstvá krev nebo melena bez jednoznačně identifikovatelného zdroje krvácení a 3 pacienti měli vyšetření kapslovou endoskopií negativní (vzhledem k určení zdroje krvácení, event. přítomnosti známek akutního či proběhlého krvácení). Nejčastějším zdrojem krvácení byly angiodyspplazie tenkého střeva (6), dále byly zjištěny GIST (1) a metastáza seminomu do jejunu (1).

Dále byly vyšetřeny 3 pacienti pro laboratorní a klinické známky malnutrice. Nálezy kapslové endoskopie byly v těchto případech nespecifické (nespecifická jejunoleitida, eroze, ulcerace). U 2 pacientů nebylo možno na základě těchto nálezů (spolu s nálezy ostatních endoskopických metod, laboratorními nálezy a klinickým obrazem) dospět k diagnóze, u jednoho nemocného byl následně v resekatu perforovaného tenkého střeva histologicky prokázán non-Hodgkinův lymfom.

Dva pacienti byli indikováni k vyšetření kapslovou enteroskopií pro podezření na ložiskové postižení tenkého střeva (1 nemocný s histologicky potvrzenou metastázou karcinoidu retroperitoneálně a s nálezem suspektních tumorů ilea dle enteroklýzy a 1 pacient s diagnostikovaným MALT lymfomem tračnicku se suspektními kulovitými tumory jejunu dle PET scanu). V prvním případě bylo prokázáno mnohočetné ložiskové postižení jejunu

a ilea (následovala intraoperační enteroskopie a resekce postiženého tenkého střeva s histologickým průkazem metastáz karcinoidu), v druhém případě bylo vyšetření kapslovou endoskopií negativní.

Další indikací k vyšetření bylo podezření na Behcetovu chorobu (normální nález na tenkém střevě), celiakie s přetrvávajícími obtížemi při bezlepkové dietě (s normálním nálezem na tenkém střevě) a pacient s endoskopickým obrazem Crohnovy choroby s postižením dudena (normální nález v oblasti jejunu a ilea).

Celkem tedy bylo z 21 vyšetření 9 diagnostických, 5 vyšetření s nediagnostickými patologickými nálezy v oblasti tenkého střeva a 7 vyšetření bylo s normálním nálezem. Po vyšetření kapslovou endoskopií jsme indikovali a následně provedli intraoperační enteroskopii v 7 případech (2krát s endoskopickým a 5krát chirurgickým řešením). Konzervativní terapie byla zvolena v 9 případech a ve zbylých 5 případech byl pacient po vyšetření pouze observován.

Komplikace jsme v souvislosti s kapslovou enteroskopií pozorovali ve třech případech. Dvakrát došlo k retenci kapsle v žaludku a vyšetření bylo opakováno s endoskopicky asistovaným zavedením kapsle do duodena. V jednom případě došlo k retenci kapsle v oblasti distálního ilea (enteroklýza neprokázala stenozující postižení tenkého střeva).

Kapslová endoskopie představuje významný technický a diagnostický pokrok ve spektru metod určených k vyšetření tenkého střeva. V současné době je nečastější indikací k vyšetření krvácení do gastrointestinálního traktu z neznámého zdroje. Prudký rozvoj poznatků a zkušeností s touto metodou vede k rozšiřování indikací i na další onemocnění tenkého střeva (především Crohnova choroba, ložiskové postižení tenkého střeva, celiakie). Podle našich dosavadních zkušeností kapslová endoskopie významně rozšiřuje naše diagnostické možnosti a vzhledem k dostupnosti navazujících terapeutických výkonů představuje i významné ovlivnění dalšího terapeutického procesu.

Literatura

1. Barkin JS, ed. Wireless capsule endoscopy. *Gastroenterol Clin N Am* 2004;14(1):1–245.
2. Barkin JS et al. Wireless capsule endoscopy requiring surgical intervention: the world's experience. *Amer J Gastroenterol* 2002;97:298.
3. Fleischer DE. Capsule endoscopy: The voyage is fantastic – will it change what we do? *Gastrointest Endosc* 2002;56:452–6.
4. Mosse CA, Swain CP. Technical advances and experimental device for enteroscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Amer* 1999;9:145–61.
5. Neil I, Goldfarb BA, Phillips A, Conn M, Lewis BS, Nash DB. Economic and health outcomes of capsule endoscopy: opportunities for improved management of the diagnostic process for obscure gastrointestinal bleeding. *Dis Manag* 2002;5:123–35.
6. Rossini FP, Pennazio M. Small-bowel endoscopy. *Endoscopy* 2002;34:13–21.
7. Halpern M, Jacob H. Atlas of Capsule Endoscopy. Norcross, Given Imaging Inc., 2002.

e-mail: tacheci@fnhk.cuni.cz

CHROMOKOLONOSKOPIE A JEJÍ PŘÍNOS PRO PACIENTA – VLASTNÍ ZKUŠENOSTI

P. Vitek¹, O. Urban², J. Chalupa¹, V. Mrózek¹

Interní oddělení Nemocnice ve Frýdku-Místku¹

Centrum péče o trávicí trakt Nemocnice Ostrava Jih, s.r.o.²

Cíl práce

Posoudit přínos chromodiagnostiky celého kolon s pomocí metylénové modři v diagnostice povrchových neoplazií kolon.

Metodika a soubor pacientů

Vyšetření bylo provedeno u 41 pacientů, z toho 27 mužů a 14 žen, průměrný věk nemocných byl 61,2 roku. Vstupní kritéria byla věk vyšetřovaného nad 50 let a dobrá příprava kolon. Soubor zahrnoval nemocné s různým rizikem kolorektálního karcinomu (KRC). U všech pacientů byl endoskop nejprve zaveden do céka. Následně byly prohlédnuty jednotlivé úseky kolon vždy zprvu nativně a poté po barvení 0,1% metylénovou modří. V každém úseku byly popsány nativně viditelné léze a následně léze viditelné až po chromodiagnostice. Léze byly hodnoceny dle Pařížské klasifikace povrchových lézí kolon z roku 2002. Všechny léze byly biopsicky ověřeny. Léze byly hodnoceny jako neoplastické (adenomy s různým stupněm dysplazie, adenoma serratum) a non-neoplastické (hyperplastické, lymfatické folikly, lipomy, zánětlivé změny apod.). Jako pokročilý adenom byl klasifikován adenom o velikosti nad 10 mm, dále adenom s přítomností těžké dysplazie nebo s přítomností více než 20 % vilózní komponenty.

Výsledky

Celkem bylo v souboru nalezeno 154 lézí, z toho 46 neoplastických, 76 hyperplastických a 32 ostatních non-neoplastických. Nativně bylo nalezeno 54 lézí, po barvení pak 100 lézí. Neoplastické léze byly přítomny u 18 pacientů. Nativně bylo nalezeno 26 neoplastických lézí, z toho 13 adenomů bez dysplazie či s lehkou dysplazií, 3 adenoma serratum a 10 pokročilých adenomů. Po barvení bylo nalezeno 20 neoplastických lézí, z toho 13 adenomů bez dysplazie či s lehkou dysplazií, 7 adenoma serratum a žádný pokročilý adenom. Průměrná velikost neoplastických lézí detekovaných až po barvení byla 4,3 mm, dle endoskopické klasifikace byl ve 12 případech určen typ IIA, 7x typ Is, 1x typ

IIb. U čtyř pacientů byly neoplastické léze nalezeny výhradně až po nabarvení střeva. Průměrná spotřeba metylénové modři na jedno vyšetření byla 83 ml (40–175 ml).

Výsledky jsou přehledně uvedeny v následující tabulce:

Histologický nález	Nativně	Po barvení	Celkem detekováno
Adenom bez dysplazie	4	9	13
Adenom s lehkou dysplazií	9	4	13
Pokročilý adenom	10	0	10
Adenoma serratum	3	7	10
Hyperplastická leze	24	52	76
Ostatní non-neoplastické léze	4	28	32
Σ	54	100	154

Závěry

1. Chromodiagnostika kolon s použitím metylénové modři výrazně zvyšuje celkový záchyt povrchových lézí kolon, v našem souboru téměř trojnásobně (154/54).
2. V celkovém počtu chromodiagnostikou detekovaných lézí převažovaly non-neoplastické léze, které tvořily 80 % (80/100).
3. V našem souboru bylo po barvení nalezeno celkem 20 nativně nedetekovatelných neoplastických lézí, z toho 13 adenomů bez dysplazie či s lehkou dysplazií a 7 adenoma serratum. Průměrná velikosti těchto lézí byla 4,3 mm.
4. Všechny 10 pokročilých adenomů bylo detekováno již nativně.
5. Chromodiagnostika celého kolon se jeví do budoucna prospěšná především pro nemocné s vyšším rizikem KRC, jako jsou nemocní s HNPCC, NSZ a stavy po resekcích pro KRC.
6. Snížení počtu nezbytných biopsií lze očekávat od zvětšovací kolonoskopie s hodnocením pit pattern jednotlivých lézí.

Literatura

1. The Paris Endoscopic Classification of Superficial Neoplastic Lesions: Esophagus, Stomach, and Colon, Gastrointestinal endoscopy Supplement to: 2003;58(6)Dec.
2. Tabuchi M. The endoscopic observations of ultra-diminutive colorectal cancer using double dye staining magnified chromoendoscopy World Congress of Gastroenterology Bangkok 2002, Poster Nr. P.G.003.
3. Kiesslich R et al. Perspectives of Chromo and Magnifying Endoscopy: How, How Much, When, and Whom Should We Stain? J Clin Gastroenterol 2004Jan;38(1):7–13.
4. Sowalkar SA, Rembacken BJ. Endoscopic assessment of colonic crypt pattern – is it good enough to distinguish between the various types of adenomas? Endoscopy 2003;35(Suppl II):A9.

PŘÍNOS ENDOSKOPIE V TERAPII AMPULOMŮ

Z. Zádorová

II. interní klinika 3. LF UK Praha a FNKV Praha

Během posledního desetiletí díky technickému rozvoji a větší zkušenosti endoskopistů získala endoskopie významné postavení i v oblastech, které byly dříve doménou chirurgů. Nejenže má bezprostřední i dlouhotrvající výsledky srovnatelné s chirurgickými, ale svou menší invazivitou a zátěží je vhodná i pro nemocné rizikové k chirurgickému výkonu. Endoskopické metody výrazně přispěly k diagnostice nádorů v oblasti Vaterovy papily a dnes tvoří hlavní pilíř diagnostiky a v některých případech i terapie tumorů v této lokalizaci

Optické zhodnocení papily, zobrazení biliárního a pankreatického systému kontrastní látkou a zejména odběr materiálu k histologickému vyšetření dovoluje časnou detekci těchto nádorů, a tím i možnost zlepšení prognózy u nemocných s ampulomem (1,2,3).

V posledních letech vývoj dokonalejších akcesorií umožnil i endoskopickou terapii v případě benigních nádorů a paliativní terapii inoperabilních maligních nádorů. Dokonalejší staging maligních nádorů dovoluje stanovit nutný rozsah chirurgického řešení. Bylo prokázáno, že nádory v této lokalizaci mají ve srovnání s dalšími nádory podjatelní krajiny signifikantně vyšší resekabilitu a dlouhodobé přežívání po operaci (4). Důvodem lepší prognózy ampulomů je zřejmě jejich více expanzivní než infiltrativní růst, nízká incidence metastáz do uzlin a menší angioinvasze ve srovnání s karcinomem pankreatu a biliárního stromu (5).

Tradiční způsob léčby benigních nádorů v této oblasti byl i přes významně vyšší mortalitu a morbiditu chirurgický. Endoskopické odstranění těchto nádorů popisované v několika pracích v posledních letech se jeví jako atraktivní a bezpečná metoda zejména vhodná pro rizikové nemocné k chirurgickému výkonu (6,7,8,9).

Relativně vzácné nádory Vaterovy papily tvoří 10–36 % všech chirurgicky řešených pankreatoduodenálních nádorů a patří k nejčastějším příčinám maligní obstrukce žlučových cest. Postihují obvykle nemocné v 5.–7. dekádě, hranice výskytu se však přesouvá i do mladších věkových skupin (6,7,9).

Lokalizace těchto nádorů způsobuje klinické příznaky, dovolující většinou časnou diagnózu nemoci (5,6,7,10). Jako ostatní nádory podjatelní krajiny se projevují zejména v počátcích podobnou symptomatologií – obrazem cholestázy, postupným, obvykle nebolestivým ikterem, atakami pankreatitidy a cholangitidy, anemizací, neurčitou dyspepsií a váhovým úbytkem.

Anamnéza, laboratorní profil, běžná rentgenová vyšetření, většinou ani ultrasonografické vyšetření (US) a CT nepřinášejí v raných stádiích, často ani při pokročilejším onemocnění, významnou pomoc v diagnostice těchto tumorů. Zvláště přínosná pro morfológickou a histologickou diagnostiku se jeví **endoskopická retrográdní cholangiopankreatografie (ERCP)** s možností odběru materiálu k **histologickému vyšetření**. Velký význam k určení rozsahu tumoru a určení dalšího terapeutického postupu má **endoskopická ultrasonografie (EUS)**, resp. **intraduktální ultrasonografie (IDUS)**.

Hlavním pilířem v diagnostice a v některých případech i terapie nádorů VP se stala **ERCP**. Nezbytnou součástí diagnostiky nemocí GIT jsou i informace o struktuře stěny trávicí trubice. **EUS** umožňuje přímé zobrazení těchto nádorů po přiložení sondy do jejich těsné blízkosti. Neodliší adenom od karcinomu – rozhoduje pouze histologické vyšetření. Umožní ale lokální staging T1-T4 se spolehlivostí 70-90 %. Přesahuje vysoce možností CT i **US**. **IDUS** s vyšší frekvencí než **EUS**, s vysokou rozlišovací schopností je schopna samostatně zobrazit Oddiho svěrač. Velmi přínosná je zejména v případě časného karcinomu, kdy nádorová infiltrace postihuje pouze vrstvu Oddiho svěrače. Přesnost hodnocení expanzivity karcinomu papily Vaterovy dosahuje až 75-100 %.

Odběr materiálu k **histologickému vyšetření** dovoluje časnou detekci těchto nádorů i možnost zlepšení prognózy u nemocných s ampulomem. Je popisována 45-85% diagnostická přesnost určení ampulomu, často dochází k diskrepancím mezi endoskopickým nálezem a výsledkem histologie (1,3). Problémy jsou způsobeny malým počtem biopsií získaných z povrchných částek tumoru. Proto je doporučen odběr biopsií klíčkou – zlepšuje velikost a kvalitu vzorků, a z hlubší části tumoru po papilosfinkterotomii (EPT). Je nutno provádět odběr vzorků v časovém odstupu po EPT 2-10 dnů, protože brzy po výkonu jsou vzorky obtížně hodnotitelné a mohou být falešně interpretovány jako celulární atypie.

Ampulomy zahrnují řadu histologických typů tumorů od benigních až po maligní formy. Z **benigních** se v největším procentu vyskytují **tubulovilózní a vilózní adenomy**. Adenomy papily mají histologickou skladbu identickou s kolorektálními adenomy. Riziko malignizace ampulárních adenomů se jeví být vyšší než u adenomů jinde v duodenu. Histologická diagnóza adenomu v odebraných vzorcích nevylučuje možnost existence karcinomu hlouběji (1,3,7,9). V rámci sekvence adenom – karcinom jsou adenomy Vaterovy papily považovány za potenciální prekancerózu. Až u 35 % adenomů v této lokalizaci jsou popisovány maligní změny.

Ampulomy jsou častěji popisovány u nemocných s **familiární adenomatózní poly pózou (FAP)**. Vyskytují se až u 27-67 % těchto nemocných. Proto je u nálezu ampulomu doporučena koloskopie k vyloučení koincidence polypů kolonických a nemocní s FAP by měli mít provedenu endoskopii horní části GIT (9).

Maligní nádory mohou vzniknout z buněk papily, okolní sliznice duodena nebo terminálního choledochu, resp. pankreatického vývodu. Pro vzájemnou blízkost těchto tkání je často obtížné určit přesný původ. Ampulární karcinomy lze rozdělit na tumory vycházející z buněk papily – **intestinální typ**, který má tubulární strukturu, je až v 90 % spojen s adenomatózní komponentou. Druhý, tzv. **pankreatobiliární typ**, který vychází ze sliznice choledochu a pankreatického vývodu, je agresivnější a svým chováním se blíží karcinomu pankreatu. Adenomatózní komponenta dosahuje pouze 9 % (5).

Optimální léčba maligních nádorů Vaterovy papily je **chirurgická terapie** – duodeno-pankreatektomie (Whipple, pylorus šetřící výkon apod). Úspěch chirurgické léčby závisí na histologickém původu nádoru, stadiu a stavu regionálních uzlin (10). U benigních nádorů je možnost volby – chirurgická terapie (lokální excize) nebo **endoskopická terapie**.

Endoskopická terapie je preferována u benigních nádorů zejména pro staré a rizikové nemocné. Je možno použít metodu endoskopické papilektomie, eventuálně kombinaci s argon-plazma koagulací či laserem. Je nezbytné před papilektomií u všech nemocných doplnit **EUS**, které potvrdí, že tumor nepřerůstá do muscularis propria, a **ERCP**, že neroste intraduktálně. Komplikace po výkonu v popisovaných stádiích nejsou časté, zahrnují krvácení, akutní pankreatitidu, velmi sporadicky cholangitidu. Jsou většinou zvládnuty konzervativně. Jako prevenci akutní pankreatitidy po papilektomii doporučují někteří autoři zavedení stentu do pankreatického vývodu (7,8,9).

Duodenobiliární drenáž (DBD) je jednoduchou a bezpečnou metodou k vyřešení obstrukce pro nemocné s maligními tumory, kteří nemohou být léčeni chirurgicky, na rozdíl od chirurgické paliativní terapie, která vyžaduje provedení biliodigestivní anastomózy a je zatížena výrazně horší morbiditou, mortalitou a prognózou, zvláště jde-li o nemocné rizikové a ve vysokém věku. Hlavním přínosem je rychlý ústup cholangitidy a vymizení ikteru. V situaci, že drenáž má být definitivním paliativním řešením, je doporučeno zavedení více stentů přes nádor do choledochu, které umožňují odtok žluči nejen přes lumen endoprotéz, ale i mezi nimi (9).

Nádory Vaterovy papily nejsou častým nálezem, přesto je máme možnost diagnostikovat v posledních letech častěji díky velkému rozšíření endoskopických vyšetření, zvláště **ERCP**. Vzhledem k jejich strategické lokalizaci v místě výstupu žlučového a pankreatického vývodu do duodena je možná časná diagnóza, stanovení vhodného způsobu terapie, a tím zlepšení prognózy pro nemocné s tímto onemocněním.

Literatura

1. Kimchi NA, Mindrul V, Broide E, Scapa E. The contribution of endoscopy and biopsy to the diagnosis of periampullary tumors. *Endoscopy* 1998;30:538-43.
2. Norton ID, Geller A, Peterson BP et al. Endoscopic surveillance and ablative therapy for periampullary adenomas. *Am J Gastroenterol* 2001;96:101-6.
3. Bayraktar Y, Ozenc A, Ozdemir A et al. Periampullary carcinoma detected after sphincterotomy. *Hepatogastroenterology* 1996;43(12):1454-60.
4. Kayhara M, Nagakawa T, Ohta T et al. Surgical strategy for carcinoma of the papilla of Vater on the basis of lymphatic spread and mode of recurrence. *Surgery* 1997;121(6):611-7.
5. Esposito I, Friess H, Buchler MW. Carcinogenesis of cancer of the papilla and ampulla: pathophysiological fact and molecular biological mechanisms. *Langenbecks Arch Surg* 2001;386:163-71.
6. Beger HG, Staif C, Schoenberg MH. Ampulectomy for adenoma of the papilla and ampullae of Vater. *Langenbecks Arch Surg* 1998;383:190-3.
7. Binmoeller KF, Boaventura S, Ramsperger K, Soehendra N. Endoscopic snare excision of benign adenomas of the papilla of Vater. *Gastrointest Endosc* 1993;39:127-31.
8. Bohnacker S, Nguyen HG, Thonke F. Endoscopic papillectomy for the treatment of adenomas of the papilla of Vater in 51 patients. *Endoscopy* 1999;Suppl 31:E8.
9. Zádorová Z, Dvořák M, Hajer J. Endoscopic therapy of benign tumors of the papilla of Vater. *Endoscopy* 2001;33:345-7.

10. Bakkevold KE, Arnesjo B, Kambestad B. Carcinoma of the pancreas and papilla of Vater: presenting symptoms, signs, and diagnosis related to stage and tumour site. A prospective multicentre trial in 472 patients. Scand J Gastroenterol 1992;27:317-25.

e-mail: zadorova@fnkv.cz

Lék. Zpr. LF UK Hradec Králové 2004;49, Supplementum, 71

EUS V DIAGNOSTICE CA PANKREATU - JE VŮBEC POTŘEBNÁ?

F. Závada

II. interní odd. ÚVN Praha, Klinika gastroenterologie a hepatologie 1. LF UK Praha

Diagnostika a diferenciální diagnostika tumorózních mas, cystických útvarů a zá-
nětlivých lézí pankreatu je založena především na zobrazovacích metodách. Spektrum
možností zobrazení pankreatu a jeho patologií rozšiřuje endoskopická ultrasonografie
(EUS). Od svého uvedení v roce 1982 prodělala výrazný rozvoj. Původní radiální pří-
stroje umožňovaly zobrazení stěny trávicí trubice a přilehlých struktur. S jejich zdoko-
nalováním se zpřesňovalo zobrazení i pankreatu, biliárního systému, regionálních
lymfatických uzlin a dalších struktur. Zavedením lineárního echoendoskopu do praxe
vznikla možnost provádět invazivní zákroky - především aspirační biopsii tenkou jehlou
(FNAB) a neurolyzu celiakálního plexu.

Indikace k provedení FNAB zahrnují: diagnostiku primární léze, ať už solidní nebo
cystické, postižení lymfatických uzlin, biopsii vzdálených metastáz, např. v játrech.
Předpokladem provedení biopsie, resp. punkce, je dokonalé zobrazení cílové léze a její
dostupnost transluminálně.

Největší výhodou EUS je, že umožňuje punkci malých ložisek, která nejsou patrna
při ostatních zobrazovacích metodách. Mohou být punktovány útvary o velikosti několika
milimetrů (4 mm). Další významnou výhodou je těsné sousedství cílových struktur pan-
kreatu a lymfatických uzlin s trávicí trubicí v oblasti duodena či žaludku. Současně se lze
vyvarovat průchodu jehly dalšími intraabdominálními či nitrohručními strukturami
a orgány. Stále se diskutuje možnost implantačních metastáz při biopsii. V případě EUS
- FNAB jehla prochází prakticky pouze žaludeční nebo duodenální stěnou. U resekabil-
ních lézí je místo punkce obvykle součástí resektátu u radikálního chirurgického výkonu.

EUS je nezastupitelná metoda ve stanovení předoperačního stágingu karcinomu
pankreatu. Přesnost při stanovení resekability a TN stágingu je větší či srovnatelná s CT.
Je téměř 100% detekce lézí větších než 2 cm. U menších lézí má EUS vyšší senzitivitu
než CT a MR. Možnost cytologické verifikace při FNAB v kombinaci s kartáčkovou
cytologií při ERCP zlepšuje výtěžnost vyšetřovacího algoritmu. FNAB je bezpečná me-
toda cytologické či histologické verifikace pankreatických mas. Těsné sousedství cílo-
vých struktur s lumen žaludku a duodena umožňuje bezpečnou a přesně cílenou
histologickou diagnostiku s minimálním rizikem implantačních metastáz. Kalibr punkč-
ní jehly umožňuje získat kvalitní objem tkáně pro cytologické vyšetření.

e-mail: zavadfil@uvn.cz

SCREENING SPORADICKÉHO KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

M. Zavoral

II. interní odd. ÚVN Praha, Klinika gastroenterologie a hepatologie 1. LF UK Praha

Světová zdravotnická organizace (WHO) stanovila kritéria pro screening (tj. vyhledávání bezpříznakových jedinců) chorob, které závažným způsobem ohrožují zdravotní stav populace (1). Rozhodujícím kritériem je snížení úmrtnosti na chorobu, jejíž screening se provádí. Splnění tohoto kritéria při screeningu kolorektálního karcinomu (KR-CA) programem založeném na testování asymptomatických jedinců na přítomnost okultního krvácení ve stolici (FOBT), který byl zaveden také v České republice, bylo prokázáno od roku 1993 dvěma studii typu case-control (2,3) a dále zejména třemi prospektivními, randomizovanými, kontrolovanými studii, které nezávisle na sobě prokázaly snížení úmrtnosti na KR-CA v depistážívané populaci o 15-33 % (4,5,6). Tento program je zaveden v SRN od roku 1977 jako součást bezplatné protinádorové prohlídky. V roce 1995 byl doporučen tento program sborem nezávislých odborníků ministerstva zdravotnictví USA (7) a v roce 1998 sborem expertů European Group for Colorectal Cancer Screening (8). V roce 2001 sbor nezávislých odborníků ministerstva zdravotnictví USA analyzoval současné preventivní programy ve Spojených státech podle významu sledované choroby pro stav národního zdraví a účinnosti preventivního programu. Na základě těchto kritérií bylo stanoveno v USA osm prioritních preventivních programů a z orgánových malignit byl mezi ně zařazen pouze screening KR-CA (9). Veškeré screeningové programy jsou založeny na provádění kolonoskopických vyšetření v různých časových intervalech, závislých na rodinné anamnéze, velikosti polypů a jejich histologické struktuře. Alternativou ke kolonoskopii je kombinace flexibilní sigmoidoskopie a irigografie, ale tato technika se v širším měřítku neujala. Naopak vyspělé země nabízejí, ať již v rámci rozsáhlých studií, nebo standardně, jako alternativu k vyšetření okultního krvácení screeningovou kolonoskopií. Zkoumá se i vypovídací schopnost méně invazivních zobrazovacích metod, jakou je například virtuální CT kolografie. Screeningový program v rámci České republiky je od roku 2000 standardizován a v podobě doporučení k dispozici odborné veřejnosti (10).

Literatura

1. Gnauck R. World Health Organization Criteria for Screening. In: Winawer SJ, Schottenfield D, Sherlock P (vyd). Colorectal cancer: prevention, epidemiology and screening. New York: Raven Press, 1980:175-80.

2. Wahrendorf J, Robra BP, Wiebelt H et al. Effectiveness of colorectal cancer screening: results from a population-based case-control evaluation in Saarland, Germany. *Eur J Cancer Prev* 1993;2:221-7.
3. Selby JV, Friedman GD, Quessenberry Jr CP et al. Effect of fecal occult blood testing on mortality from colorectal cancer. A case-control study. *Ann Intern Med* 1993;118:1-6.
4. Mandel JS, Bond JH, Church TR et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. *N Engl J Med* 1993;328:1365-71.
5. Kronborg O, Fenger C, Olson J et al. Randomised study of screening for colorectal cancer with fecal occult blood test. *Lancet* 1996;348:1467-71.
6. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MHE et al. Randomised controlled trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996;348:1472-7.
7. US Preventive Services Task Force: Guide to clinical preventive services, ed. 2. US Department of Health and Human Services. Washington, DC, 1995.
8. European Group for Colorectal Cancer Screening: Recommendation to include colorectal cancer screening in public health policy. Sevilla Meeting, 14th Nov 1998.
9. Coffield AB, Maciosek, MV, Ginnis JM et al. Priorities among recommended clinical preventive services. *Am J Prev Med* 2001;21:1-9.
10. Zavoral M, Ladmanová P, Frič P et al. Kolorektální karcinom – screening, diagnostika, léčba. Doporučený postup diagnostické a léčebné péče realizovaný ČLS JEP. Praha 2001.

e-mail: zavormir@uwn.cz