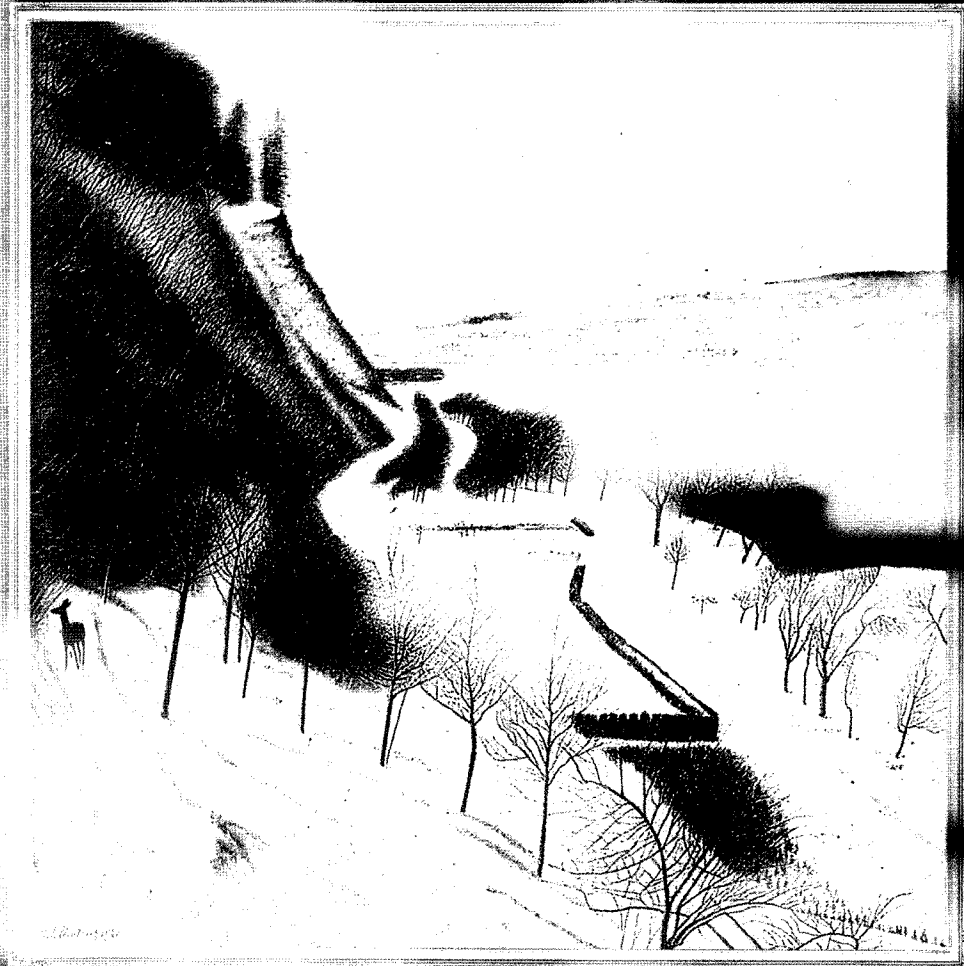


MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MIBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE TÁRSASÁG,
A MAGYAR GASZTROENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG,
A MAGYAR HEMATOLÓGIAI ÉS TRANSZFUZIOLÓGIAI TÁRSASÁG
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL



LXVI. ÉVFOLYAM



2/2013

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MIBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE TÁRSASÁG,
A MAGYAR GASZTROENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG,
A MAGYAR HEMATOLÓGIAI ÉS TRANSZFUZIOLÓGIAI TÁRSASÁG
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL

*A Magyar Belorvosi Archivum 2013/2-es számának megjelenését
a Magyar Tudományos Akadémia támogatta.*

- | | | |
|--|----|--|
| DR. HERSZÉNYI LÁSZLÓ
DR. ROSZTÓCZY ANDRÁS
DR. KALABAY LÁSZLÓ
DR. WITTMANN TIBOR
DR. TULASSAY ZSOLT | 61 | ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK
A NYELŐCSÓ REFLUXBETEGSÉG
OSZTÁLYOZÁSÁNAK NEHÉZSÉGEI |
| DR. HERSZÉNYI LÁSZLÓ
DR. HRITZ ISTVÁN
DR. ROSZTÓCZY ANDRÁS
DR. MADÁCH KRISZTINA
DR. GÁL JÁNOS
DR. TULASSAY ZSOLT | 70 | A SAVFÜGGŐ KÓRKÉPEK AKTUÁLIS
KÉRDÉSEI |
| DR. BÁLINT ANITA
DR. MOLNÁR TAMÁS
SZÚCS MÓNIKA
DR. FARKAS KLAUDIA
DR. URBÁN EDIT
DR. NAGY FERENC
DR. SZEPEZ ZOLTÁN
DR. WITTMANN TIBOR | 80 | EREDETI KÖZLEMÉNYEK
CLOSTRIDIUM DIFFICILE-INFEKCIÓ
ELŐFORDULÁSI GYAKORISÁGA
A GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEK
RELAPSUSA SORÁN –
ELŐZETES TANULMÁNY |
| DR. SEPP KRISZTIÁN
NAGY MÁRIA OH.
DR. CSAJBÓK ÉVA
DR. MAGONY SÁNDOR,
DR. VALKUSZ ZSUZSANNA
DR. WITTMANN TIBOR | 87 | MÁSODIK PRIMER TUMOR ELŐFORDULÁSA
DIFFERENCIÁLT PAJZSMIRIGY-CARCINOMÁS
BETEGEKBEN |

- CSONTOS ÁGNES ANNA 94 A CSONTTÖRÉSI KOCKÁZAT MÉRÉSE
DR. LŐRINCZY KATALIN KRÓNIKUS GYULLADÁSOS
DR. MIHELLER PÁL BÉLBETEGSÉGEKBEN
DR. TÓTH MIKLÓS
FEKETE BÁLINT
TERJÉK ORSOLYA
DR. TULASSAY ZSOLT
- DR. SZIRCSÁK ERZSÉBET 101 A MÁJCIRRHOZISOS BETEGEK KEZELÉSE
PRE- ÉS PROBIOTIKUMMAL,
VALAMINT L-ARGININ-TARTALMÚ
KÉSZÍTMÉNNYEL
- GYÓGYSZEREINK**
- DR. HOLLÓ ZSOLT 109 ÚJ TERÁPIÁS KATEGÓRIA
DR. RÉVÉSZ JÁNOS A GASZTROENTEROLÓGIÁBAN:
BIOHASONLÓ KÉSZÍTMÉNYEK FEJLESZTÉSE
ÉS ENGEDÉLYEZTETÉSE
- MAGYAR 117 A HEPATITIS C KEZELÉSÉNEK ÚJ RENDJE
GASZTROENTEROLÓGIAI
TÁRSASÁG INTERFERON
TERÁPIÁS BIZOTTSÁGA
- KÖNYVISMERTETÉS**
- DR. GÁSPÁRDY GÉZA 119 TULASSAY ZSOLT (SZERK.):
A MÁJ DAGANATAI
- DR. TÚRY FERENC 121 FÜREDI JÁNOS: A KÉNYSZER KAPUI
- BESZÁMOLÓ**
- DR. PATAI ÁRPÁD V. 122 EMÉSZTŐSZERVI BETEGSÉGEK –
MA (ESZEM) 5. TOVÁBBKÉPZŐ
RENDEZVÉNY SOPRONBAN
- DR. LENGYEL GABRIELLA 123 BESZÁMOLÓ A HEPATOLÓGIA 2013
KONFERENCIÁRÓL

E SZÁMUNK SZERZŐI

Dr. Bálint Anita

2012-ben a Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karán fejezte be tanulmányait. Jelenleg az SZTE I. Sz. Belgyógyászati Klinikáján dolgozik PhD hallgatóként. Fő érdeklődési területe a gasztroenterológia, azon belül a gyulladásos bélbetegségek.

Csontos Ágnes Anna

Jelenleg a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karának végzős hallgatója. A budapesti Veres Péter Gimnáziumban érettségizett kitűnő eredménnyel 2007-ben. 2010 óta a II. Sz. Belgyógyászati Klinikai Tudományos Diákköri hallgatója. Szakmai érdeklődésének központjában a gyulladásos bélbetegségek és a gyomorpolypusok állnak.

Dr. Herszényi László

Orvosi diplomáját 1985-ben a marosvásárhelyi Orvostudományi és Gyógyászati Egyetem Általános Orvosi Karán szerezte summa cum laude eredménnyel. 1987 óta a Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinikájának munkatársa. PhD téziseit 1997-ben védte meg; 2010-ben habilitált; 2010 óta a Magyar Tudományos Akadémia (MTA) doktora. Belgyógyász, gasztroenterológus, klinikai onkológus, klinikai farmakológus szakorvos. 2012-ben Egészségügyi menedzser másoddiplomát szerzett (MSc). Több hazai és nemzetközi szakmai szervezet tagja: Magyar Gasztroenterológiai Társaság (főtitkár), Magyar Belgyógyász Társaság (titkár), MTA Doktori Bizottság, Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium, Egyesült Európai Nemzeti Gasztroenterológiai Társaságok Bizottsága (United European Gastroenterology _ National Societies Committee). Fő szakmai-tudományos érdeklődése az endoszkópia, a gasztroenterológiai onkológia és a proteolitikus enzimek szerepe az emésztőszervi betegségekben.

Dr. Holló Zsolt

Orvosi diplomáját 1990-ben szerezte a Semmelweis Orvostudományi Egyetemen. Kilenc éven át alap és alkalmazott sejtbiokémiai kutatással foglalkozott az Országos Hematológiai és Immunológiai Intézetben. PhD fokozatát a multidroga rezisztencia fehérjék funkcionális vizsgálatában elért eredményei alapján szerezte. Ezt követően molekuláris diagnosztikával foglalkozott 4 éven át. Hat évig volt a Solvo Biotechnológiai Zrt. orvos és operatív igazgatója, 2010 óta az EGIS Gyógyszergyár biotechnológiai tanácsadójaként dolgozik.

Dr. Sepp Krisztián

1999-ben kapta orvosi diplomáját a szegedi Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetemen. 1999 és 2009 között a szegedi Városi Kórház Belgyógyászati Osztályán, majd 2009 óta a Szegedi Tudományegyetem I. Számú Belgyógyászati Klinikáján dolgozik klinikai szakorvosként. 2005-ben belgyógyászat, 2008-ban endokrinológiai szakvizsgát tett. Fő érdeklődési területe a pajzsmirigy-carcinómák.

Dr. Szircsák Erzsébet

2001-ben fejezte be általános orvosi tanulmányait az Ungvári Nemzeti Egyetem Általános Orvostudományi Karán. Belgyógyász és gasztroenterológus szakorvosi képesítést szerzett a Dnyepropetrovszki Orvostudományi Akadémia Gasztroenterológiai és Belgyógyászati Tanszékén. 2006-ban PhD fokozatot szerzett a Dnyepropetrovszki Orvostudományi Akadémia és az Ukrán Tudományos Akadémia Gasztroenterológiai Kutatóintézetében (Dnyepropetrovszk). 2003–2009 között az Ungvári Nemzeti Egyetem Általános Orvostudományi Kara Belgyógyászati Tanszékének asszisztense, majd 2009-től nap-

MBA

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA
JOURNAL OF THE HUNGARIAN
SOCIETY OF INTERNAL MEDICINE

Főszerkesztő / Editor in Chief:

Dr. Szathmári Miklós

E-mail: szatmik@bell.sote.hu

Előző főszerkesztők (Past Editors):

Dr. Hetényi Géza (1947–1949)

Dr. Gömöri Pál (1950–1958)

Dr. Julesz Miklós (1959–1962)

Dr. Magyar Imre (1963–1982)

Dr. Lehoczky Dezső (1983–1998)

A szerkesztőbizottság elnöke /

Chief of the Editorial Board:

Dr. Tulassay Zsolt

Szerkesztőbizottság / Editorial Board:

Dr. Balázs Csaba

Dr. De Châtel Rudolf

Dr. Czuriga István

Dr. Eggenhofer Judit

Dr. Gasztonyi Beáta

Dr. Herszényi László

Dr. Jermendy György

Dr. Kahan Zsuzsa

Dr. Karádi István

Dr. Merkely Béla

Dr. Rác Károly

Dr. Szalay Ferenc

Dr. Tenczer József

Dr. Udvardy Miklós

Dr. Vasas Livia

Dr. Wittmann Tibor

International Editorial Board

Pierre Corvol (Paris)

Fabio Farinati (Padua)

Flavio Forrel (Basel)

Gergely István (Marosvásárhely)

Korbonits Márta (London)

Peter Malfertheiner (Magdeburg)

Hartmuth Neumann (Freiburg)

Jaroslav Regula (Varsó)

Davor Stimac (Rijeka)

Szabó Gyöngyi (Boston)

Kézirat, levél a következő címre érkezzen:

Szerkesztőség / Editorial Office:

Magyar Belorvosi Archivum

1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a

Telefon: 210-0278 Fax: 313-9492

Kiadja a

MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.

1072 Budapest, Rákóczi út 16.

Telefon: 312-2650

A kiadásért felel:

a Medicina Könyvkiadó Zrt. igazgatója

Borítóterv: Fuchs Tamás, SerWise Stúdió

Nyomdai munkálatok:

Pauker Nyomdaipari Kft., Budapest

Megrendelhető és előfizethető

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.-nél.

Éves előfizetési díj 6000 Ft + áfa.

A Magyar Belgyógyász Társaság tagsági díja

tartalmazza a lap előfizetési díját.

Megjelenik kéthavonta.

A lapot az előfizetés beérkezésétől postázzuk.

Magyar Belorvosi Archivum © 2013.

Minden jog fenntartva. A folyóiratban

megjelent valamennyi eredeti írásos és képi anyag

közlési joga a Magyar Belgyógyász Társaságot

illeti.

A megjelent anyagnak – vagy egy részének –

bármely formában való másolásához,

felhasználásához, ismételt megjelenítéséhez

az MBT írásbeli hozzájárulása szükséges.

Index: 25 532

ISSN 0133-5464

INTERNET <http://www.medicina-kiado.hu>

jainkig adjunktusa. A Magyar Tudományos Akadémia külső köztestületi tagja, több Nemzetközi Gasztroenterológiai Egyesület tagja. Főbb kutatási területe: a máj krónikus megbetegedéseinek vizsgálata, kezelésük optimalizálása a szövődmények megelőzése céljából.

ELŐZETES

A Magyar Belorvosi Archívum 2013/3. számának tervezett tartalomjegyzéke:

Dr. Nagy Viktor: Koenzim Q10: hosszú az út, amíg egy táplálék-kiegészítőből gyógyszer lesz

Dr. Kerpel-Fronius Sándor: A biohasonló gyógyszerek klinikai alkalmazása

Dr. Felkai Péter: A szuperszonikus betegségek kora

Magyar Belgyógyász Társaság Dél-Magyarországi Decentrum 44. Tudományos Ülés és Továbbképzés – Kiskunhalas, 2013. április 25–27. Esetbemutatás és poszter absztraktok

Könyvismertetés

Kongresszusi beszámoló

A MÁJCI RRHOSISOS BETEGEK KEZELÉSE PRE- ÉS PROBIOTIKUMMAL, VALAMINT L-ARGININ-TARTALMÚ KÉSZÍTMÉNNYEL

Dr. Szircsák Erzsébet

Ungvári Nemzeti Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Tanszék, Ukrajna, Kárpátalja

ÖSSZEFOGLALÁS: A májcirrhosisban szenvedő betegekben a baktériumok túlzott szaporodása a bélben endotheldiszfunkcióhoz és ennek következtében portalis encephalopathiához vezethet. A száznegyvennyolc májcirrhosisos betegben végzett vizsgálat adatai igazolják, hogy a prebiotikumot, probiotikumot és L-arginint tartalmazó készítményekkel történő kezelés hatékonyan csökkenti a dysbacteriosist és az endotheldiszfunkciót, ezáltal a portalis encephalopathia súlyosságát.

Kulcsszavak: májcirrhosis, portalis encephalopathia, dysbacteriosis, endotheldiszfunkció, komplex kezelés

Szircsák E: THE TREATMENT OPTIONS IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS USING PRE- AND PROBIOTIC AND L-ARGININE PREPARATIONS

SUMMARY: The patients in liver cirrhosis are prone to excessive proliferation of bacteria in the intestine, which leads to endothelial dysfunction, and thereby, to portal encephalopathy. At 148 patients with liver cirrhosis conducted studies demonstrate that complex treatment with prebiotic, probiotic and L-arginine medical preparations reduces the dysbacteriosis, endothelial dysfunction, and thereby, the severity of symptoms of portal encephalopathy.

Keywords: liver cirrhosis, portal encephalopathy, dysbiosis, endothelial dysfunction, complex treatment

Magy Belorv Arch 2013; 66: 101–107.

A májcirrhosis egyik leggyakoribb szövődménye a portalis encephalopathia.² Akut vagy krónikus májbetegségek következtében a rendellenes májműködés és portosztatikus szövődmények útján a bélrendszer felől a portalis hálózatba kerülő, részben a táplálékból származó, részben a vastagbél baktériumai által termelt toxikus anyagok elkerülik a májat, ahol ezeknek a lebontására kellene, hogy sor kerüljön, és a kollaterálisokon keresztül közvetlenül a nagy vérkörbe kerülnek. Többek között a vér ammóniaszintje toxikus méreteket ölt. A fokozott ammóniaszintézis egyik legfontosabb oka a bél megváltozott baktériumflórája.^{2, 6, 7} Az ammónia könnyedén áthatol a vér-agy gáton, csökkenti a neuronokban az adenosin-trifoszfát képződését és felhasználását, serkenti az aromás aminosavak (fenil-alanin, tirozin, triptofán) intracelluláris szállítását, növeli a gamma-amino-vajsav termelését.

A bél mikroflórájának minőségi és mennyiségi változásai hozzájárulnak az ott végbemenő erjedési és rothadási folyamatokhoz, ami endotoxaemiát és a portalis encephalopathia klinikai tüneteinek súlyosbodását okozza. A Gram-negatív baktériumok endotoxinja az érendothel sérülését idézi elő, különösen a nyelőcső és a gyomor varicosussá vált vénáit károsítják, ami növeli a vérzések gyakoriságát májcirrhosisban.^{4, 9}

Az endotheliumban végbemenő változásoknak, amit endotheldiszfunkciónak neveznek, nagy szerepe lehet a portalis hipertonia kialakulásában. Az utóbbi években számos tanulmány jelent meg az endotheldiszfunkció és az érrendszeri megbetegedések (legfőképpen szív- és érrendszeri rendellenességek) összefüggéséről, azonban az endotheldiszfunkció és a krónikus májelváltozások összefüggése nem ismert pontosan. Köztudott, hogy az endothelium súlyát és számát tekintve a második helyen szerepel a máj szerkezetének felépítésében, ezáltal jelentős részét képezi a szervezet teljes endothelrendszerének. Ezen túlmenően, a máj nagymértékben befolyásolja az endothelium működését az L-arginin, a NO, az adenosin és az endothelin szintézise révén. Az erekben végbemenő folyamatok májcirrhosis esetén alapul szolgálhatnak a portalis hipertonia kialakulásához, ami halálos kimenetelű varixvérzésekben, hepatorenalis szindrómában, portalis encephalopathiában nyilvánulhat meg.^{5, 6}

A súlyos májbetegségek következtében kialakuló portalis encephalopathia potenciálisan visszafordítható, összetett mentális és neuromuscularis folyamat, változatos neuropszichiátriai megnyilvánulásokkal és ezek széles klinikai spektrumával.¹ A portalis encephalopathia korai formáinak felismerése és megfelelő ke-

zelése hozzájárulhat a kevésbé súlyos szervi és mentális zavarok kialakulásához vagy azok megelőzéséhez májcirrhosisos betegekben, és ezáltal az életminőség javulásához vezet.

Vizsgálatunk célja a kombinált kezelések (L-arginin-tartalmú készítmény, pre- és probiotikum külön és együttesen) eredményességének összehasonlítása a bédysbacteriosis súlyosságának csökkentésére és az endotheldiszfunkció mutatóinak normalizálására a májcirrhosisos, portalis encephalopathiás betegekben.

Betegek és módszerek

A vizsgálatban 148 beteg (81 férfi és 67 nő) vett részt, akiket az Ungvári Novák András Megyei Kórház gasztroenterológiai és sebészeti osztályán kezeltek. A betegek átlagos életkora $54,7 \pm 5,1$ év volt. A kontroll csoportot 30 egészséges önkéntes egyén (az Ungvári Nemzeti Egyetem orvosi karának munkatársai, 16 férfi és 14 nő) alkotta. Átlagéletkoruk $41,3 \pm 2,1$ év volt. Valamennyi vizsgálatot a betegek beleegyezésével és egyetértésével végeztük, a Helsinkii Deklaráció 1975 és 2008-as értelmében.

A májcirrhosis diagnózisát a betegekben általános klinikai és laboratóriumi eredmények és képalkotó vizsgálatok alapján állítottuk fel. Minden betegnél endoszkópos vizsgálatot végeztünk, ennek során értékeltük a gyomor nyálkahártyájának kóros elváltozásait, a nyelőcső- és gyomorvaricositást, továbbá hasi ultrahangvizsgálatot végeztünk. A laboratóriumi vizsgálatok során az általános vérkép, a májenzimek, a véralvadási faktorok, a lipidprofil, az elektrolitok, az ammónia- és a fehérjeszint mérésére került sor.

A vizsgálatban részt vett betegeknél gyógyszeres kezelés előtt és után a következő vizsgálatokat végeztük el (a kezelés időtartama átlagosan 3-4 hét volt):

A májfunkciókat C^{13} -metacitin légzési teszt és laboreredmények értékein alapuló speciális tesztek [Forns, FibroIndex, FIB-4 (Fibrosis 4 Score, egyszerű formula 4 mutató alapján)], APRI (AST-to-Platelet Ratio Index), HALT-C (Hepatitis C Antiviral Long-term Treatment against Cirrhosis), MDA (multivariate discriminant analysis), GUCI (Göteborg University Cirrhosis Index) segítségével térképeztük fel.

Az antitrombin (AT) III, D-dimer-, von Willebrand-faktor- (vWf) szinteket kromogénelemzéssel, Sysmex 500 és 560 típusú (Japán) készülékekkel, Siemens reagensekkel határoztuk meg.

A vérszérumban ELISA-módszer alkalmazásával végeztük a következő vazoaktív anyagok kimutatását: endotelin-1 (ET-1) („Biomedica” tesztkészlet, Ausztria), 6-keto-prostaglandin $F_{1\alpha}$ (prosztaciklinszint) és prosztaciklandin (PG) $F_{2\alpha}$ (Enzo Life Sciences "VSM Diagnostics" tesztkészletek, USA).

A központi idegrendszer elváltozásait a következő tesztek segítségével értékeltük: MMSE teszt (Minimal State Examination) – a mentális állapotot röviden értékelő skála; önbecsülés skála (Ch. D. Spilberg

és Yu. L. Hanin) –, lehetővé teszi a saját szorongási szint meghatározását (reaktív szorongást, mint állapotot és állandó személyes szorongást); Beka-féle depresszió skála (BDI) – lehetővé teszi a betegek érzelmi állapotának meghatározását; „labirintus” teszt segítségével megállapítható a konstruktív apraxia lehetősége; „számösszekötő” teszt segítségével értékelhetőek a kognitív mozgások; „szimbólumszám” teszt segítségével a mozgás pontosságát és a sebességét értékelhetjük; a „számötömb” metódust a figyelem összpontosításának értékelésére használjuk; Mjunsterberg-teszt a megfigyelőképesség értékelésére; „számok összehangolása” metódus – célja az önkéntes figyelem értékelése; „számmemória” metódus – célja a rövid távú vizuális memória és annak pontosságának felmérése; „képmemória” metódus – célja a fantáziadús memória vizsgálása. A központi idegrendszer felmérésére EEG-vizsgálatot is végeztünk. A portalis encephalopathia súlyossági fokozatát a tesztek eredményeinek, az EEG-vizsgálat és a vérammóniaszint összegzése alapján állapítottuk meg.

Bakteriológiai vizsgálat alkalmazásával a bél mikroflórájának minőségi és mennyiségi kimutatására került sor a széklet tízszeres hígításának szabványos elektív táptalajokra történő leoltásával. A dysbacteriosis súlyosságát a bakteriológiai vizsgálat során agar, Saburo, Endo és 5%-os véres agar táptalajon tenyésztett mikroorganizmusok számát figyelembe véve állapítottuk meg.

Az endotheldiszfunkció kimutatását a Celermajer által javasolt módszer alkalmazásával végeztük, amely során az endothelfüggő (EFVD) és a nem endothelfüggő vasodilatációt (NEFVD) vizsgáltuk az arteria brachialisban. Az arteria brachialis átmérőjének 10%-nál nagyobb növekedését a próba során normális endothelfunkciónak értékeltük. A 10%-nál kisebb, vagy a próba elején kapott értékhez képest a BA átmérőjének szűkülését kóros elváltozásnak értékeltük.³

A megfigyelésben részt vevő betegek a következő kezelésben részesültek: fehérjeszegény diéta, L-arginint tartalmazó készítményt (Hepadif vagy Hepaszolneo), vízhajtók, májvédő szerek, vitaminkészítmények, β -receptor-blokkoló.

A bédysbacteriosis kezelése szerint a betegeket három csoportra osztottuk:

- az 1. csoport (n = 21) májcirrhosisos, portalis encephalopathiás betegeinél a bélflóra normalizálására csak prebiotikumot (laktulózt – Dufalacot) alkalmaztunk naponta 3-szor 20–30 ml mennyiségben szájon át;
- a 2. csoport (n = 65) betegek laktulózt nem kaptak. A vastagbélflóra korrekcióját a kombinált probiotikum Lacium (Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium lactis, Enterococcus faecium, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus paracasei, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus salivarius) alkalmazá-

sával (Lacium 1 tasak kétszer naponta) végeztük;

- a 3. csoport (n = 62) betegeinél a vastagbélflóra normalizálására a kezelés során prebiotikum (laktulóz) és probiotikum (Lacium) együttes alkalmazásával került sor.

Eredmények

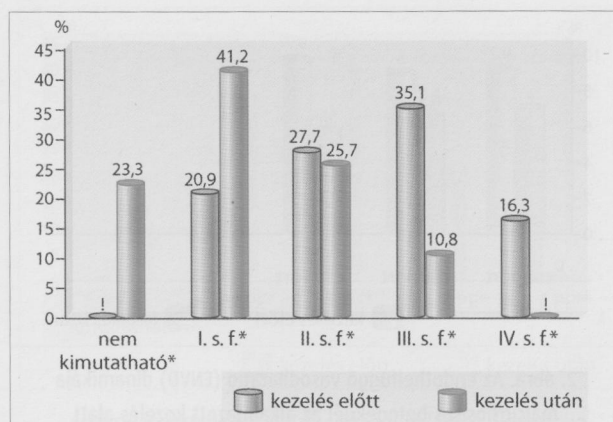
A Child-Pugh-féle osztályozás szerint a betegek 14,2%-ában A, 43,9%-ában B és 41,9%-ában C súlyosságú májcirrhosist diagnosztizáltunk.

A betegekben a neurológiai és érzelmi állapot ingadozását tapasztaltuk, ami csökkent memóriával és figyelem-összpontosítási zavarral, fejfájással, szédüléssel, ingerlékenységgel, időszakos apátiával, szorongással volt jellemezhető. Az EEG során a kezelés előtt a betegeknek csökkent számú, nem egységes α -hullámokat és rendellenes delta- és theta-hullámokat regisztráltunk. A májcirrhosos betegek 100%-ában a kezelés megkezdése előtt a portalis encephalopathia különböző súlyossági fokozatát diagnosztizáltuk.

A terápia kedvezően befolyásolta a bél dysbacteriosisát (1. ábra). A kezelés után egyik betegben sem volt IV. súlyossági fokozatú dysbacteriosis, holott kezelés előtt ez az arány 16,3%-os volt. Jelentősen csökkent a III. súlyossági fokozatú dysbacteriosos betegek aránya is. A kezelés végén a betegek 22,3%-ában nem volt kimutatható bél dysbacteriosis, a kezelés előtt ilyen beteg nem volt.

A terápia hatékonyságának értékelését a kezelési módok szerint a 1. táblázatban figyelhetjük meg.

A kezelés után legnagyobb arányban a 1. csoport betegeinek bakteriológiai vizsgálata során nem volt kimutatható dysbacteriosis, bár a kezelés előtt ebben a csoportban csak minimális (I. és II.) súlyossági fokozatú



1. ábra. A bél dysbacteriosis súlyosságának változása májcirrhosos betegekben a kezelés hatására

s. f. súlyossági fokozat

* p < 0,05 a kezelés előtti értékhez képest

tú dysbacteriosis volt. A legsúlyosabb dysbacteriosos elváltozásokat a kezelés elkezdése előtt a 3. csoport betegeiben figyelhattunk meg, ugyanakkor a kezelés után a 3. csoport eredményei mutatták a legkifejezettebb pozitív dinamikát: IV. s. f. dysbacteriosis nem volt kimutatható egyetlen betegben sem és 48,3%-kal csökkent a III. s. f. dysbacteriosis (p < 0,01) aránya. Ezzel párhuzamosan a 3. csoportnál megfigyelhettük a II. és I. s. f. dysbacteriosis gyakoriságának növekedését (11,3%, 35,5%-kal).

A 2. csoport betegeinél szintén tapasztaltunk pozitív változásokat, de kevésbé szembetűnőt, mint a 3. csoportnál. A 2. csoportban a III. s. f. dysbacteriosis

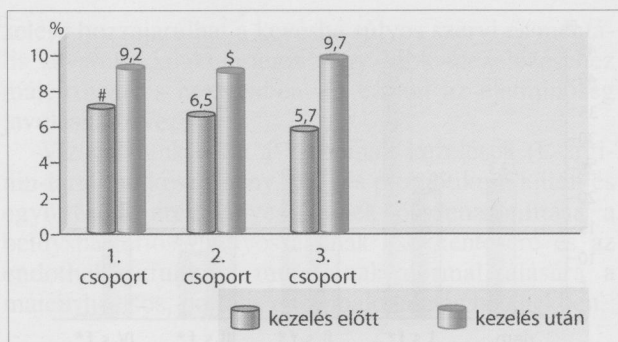
1. táblázat. A bél dysbacteriosis súlyosságának változása kezelés előtt és után májcirrhosos betegeknél

A dysbacteriosis súlyossági fokozatai	Májcirrhosos betegek					
	1. csoport (n = 21)		2. csoport (n = 65)		3. csoport (n = 62)	
	kezelés előtt	kezelés után	kezelés előtt	kezelés után	kezelés előtt	kezelés után
Nem kimutatható	-	9 (42,8%)**	-	5 (7,7%)	-	19 (30,6%)**
I. s. f.	17 (81,0%)	11 (52,4%)*	14 (21,5%)	28 (43,1%)*	-	22 (35,5%)**
II. s. f.	4 (19,0%)	1 (4,8%)	27 (41,5%)	20 (30,7%)*	10 (16,1%)	17 (27,4%)*
III. s. f.	-	-	18 (27,7%)	12 (18,5%)*	34 (54,8%)	4 (6,5%)**
IV. s. f.	-	-	6 (9,3%)	-	18 (29,1%)	-

* p < 0,05,

** p < 0,01 a kezelés előtti értékhez képest

s. f.: súlyossági fokozat



2. ábra. Az endothelfüggő vasodilatatio (ENVD) dinamikája májcirrhosisos betegeknél az alkalmazott kezelés alatt

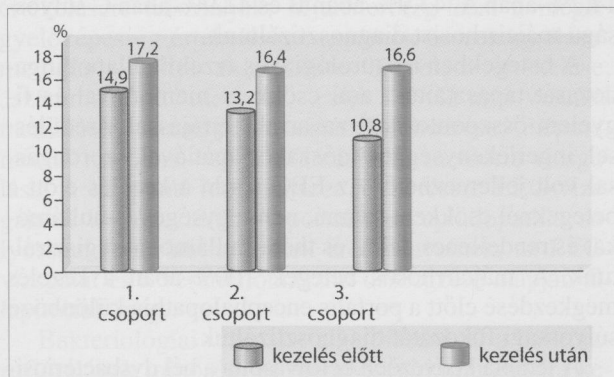
* $p < 0,05$ a kezelés előtti értékhez képest

csupán 9,2%-kal csökkent és az I. s. f. dysbacteriosis gyakorisága csupán 21,6%-kal nőtt ($p < 0,05$).

A dysbacteriosisos elváltozások változásának pozitív dinamikájával vagy sok esetben normalizálásával párhuzamosan az endotheldiszfunkció mutatói is kedvezően alakultak a kezelés során (2. ábra).

A kontroll csoportnál az EFVD kimutatása során $13,9 \pm 3,1\%$ -os értéket állapítottunk meg, míg a vizsgálatban részt vevő májcirrhosisos betegek értékei kezelés előtt nem haladták meg átlagosan a $6,5 \pm 3,3\%$ -ot. A kezelés után az 1. csoport betegeiben az EFVD, bár statisztikailag nem szignifikáns, de tendenciájában nőtt. Statisztikailag is szignifikáns, pozitív változást a 3. csoport betegeiben tapasztalhattuk, ahol az EFVD $4,0 \pm 0,2\%$ -kal nőtt a kezelés előtt mért adatokhoz képest ($p < 0,05$).

A kezelés elkezdése előtt a 3. csoportban mértük a legsúlyosabb eltéréseket az ENVD értékeiben (a kontroll csoportban az ENVD $25,6 \pm 4,8\%$ volt), a kezelés végeztével pedig éppen ebben a csoportban tapasztalhattuk a legjelentősebb pozitív változásokat (a kezelést követően az ENVD-értékek $5,8 \pm 0,2\%$ -kal növekedtek, $p < 0,05$). Az 1. és 2. csoportok betegeinél ennél kisebb, $2,3 \pm 0,7\%$ -os és $2,8 \pm 0,6\%$ -os növekedés volt mérhető ($p > 0,05$). (3. ábra).



3. ábra. A nem endothelfüggő vasodilatatio (NEFVD) dinamikája májcirrhosisos betegekben a kezelés alatt

* $p < 0,05$ a kezelés előtti értékhez képest

A kezelés előtt mindegyik betegcsoportban az endotelin-1-, D-dimer- és von Willebrand-faktor-szint jelentős emelkedése, illetve az antitrombin III szint csökkenése volt kimutatható. Ezek az adatok igazolják az

2. táblázat. Az endotheldiszfunkció laboratóriumi mutatóinak változása májcirrhosisos betegekben a kezelés során

Mutatók (a kontroll csoport eredményei)	Májcirrhosisos betegek			
		1. csoport (n = 21)	2. csoport (n = 65)	3. csoport (n = 62)
ET-1 (fmol/ml) (0,34 ± 0,05)	kezelés előtt	0,66 ± 0,12	0,88 ± 0,05	1,21 ± 0,29
	kezelés után	0,49 ± 0,07	0,52 ± 0,06*	0,51 ± 0,04**
vWf (%) (86,0 ± 13,2)	kezelés előtt	192,0 ± 35,0	230,0 ± 41,0	244,0 ± 55,0
	kezelés után	157,0 ± 25,0	181,0 ± 53,0*	147,0 ± 43,0**
AT III (%) (92,5 ± 11,0)	kezelés előtt	79,4 ± 5,3	70,1 ± 8,7	55,0 ± 2,8
	kezelés után	84,7 ± 2,5	83,9 ± 3,1	86,0 ± 4,7*
D-dimer (ng/ml) (0,32 ± 0,02)	kezelés előtt	1,22 ± 0,02	2,48 ± 0,24	3,89 ± 0,12
	kezelés után	0,94 ± 0,06*	1,01 ± 0,18**	1,23 ± 0,14**

* $p < 0,05$,

** $p < 0,01$ a kezelés előtti értékhez képest

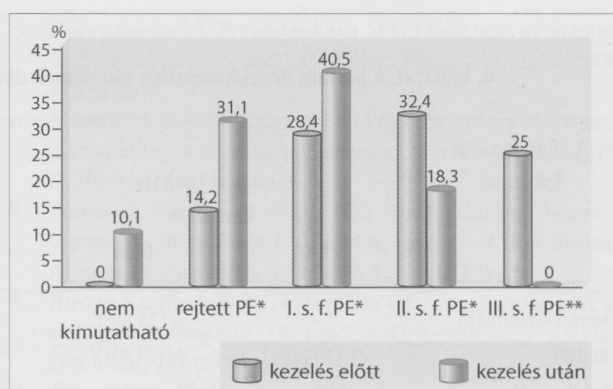
endotheldiszfunkciót májcirrhotikus betegekben. A kezelés befejeztével pozitív változásokat mértünk ezekben a laboratóriumi paraméterekben (2. táblázat).

Az endotheldiszfunkció laboratóriumi paramétereinek elemzése során a kezelés hatására a legjelentősebb pozitív változást a 3. csoport betegekben tapasztaltuk. Az endotelin-1-szint ebben a csoportban kevesebb mint a felére csökkent, míg a 1. és 2. csoportokban a csökkenés kisebb mértékű volt. Hasonló dinamikájú változást tapasztaltunk a von Willebrand-faktor esetében is. Az antitrombin III növekedését tapasztaltuk mindhárom kezelési csoportban. Az 1. csoportnál az antitrombin III szint $5,3 \pm 2,8\%$ -kal növekedett, a 2. csoportban $13,8 \pm 5,6\%$ -kal, míg a 3. csoportban $31,0 \pm 1,9\%$ -os növekedést tapasztalhattunk ($p < 0,05$). A D-dimer-szint mindhárom kezelési csoportban szignifikánsan csökkent, a legnagyobb mértékű csökkenés ebben az esetben is a 3. kezelési csoportban volt.

Kedvező változást tapasztalhattunk a kezelés után a prosztaglandinszintekben is (3. táblázat).

A májcirrhotikus, portális encephalopathiás betegekben a kezelés megkezdése előtt emelkedett prosztaglandin F2 α és prosztaciklinszinteket mértünk. A kezelés után a 2. és 3. kezelési csoportban a PgF2 α - és PGI2-szintek jelentősen csökkentek. Az 1. kezelési csoportban nem tapasztaltunk jelentős változást.

A kezelés eredményességének felmérésére a legobjektívebb módszer a portális encephalopathia súlyosságának értékelése a kezelés alatt. A kezelés befejeztével egyáltalán nem észleltünk III. súlyossági fokozatú encephalopathiás beteget. Ezzel párhuzamosan 16,9%-kal növekedett a rejtett és 12,1%-kal az I. súlyossági fokozatú portális encephalopathiás esetek száma. A kezelés után a betegek 10,1%-ánál a neuropszichometrikus tesztek és EEG-vizsgálat eredményeinek összegzése után egyáltalán nem diagnosztizáltunk portális encephalopathiát (4. ábra).



4. ábra. A portális encephalopathia tüneteinek dinamikája májcirrhotikus betegekben a kezelés hatására

s. f. súlyossági fokozat

* $p < 0,05$,

** $p < 0,01$ a kezelés előtti értékhez képest

A portális encephalopathia tüneteinek dinamikája a vizsgálatban részt vevő csoportoknál a 4. táblázatban található.

A kezelés megkezdése előtt a legenyhébb elváltozást mutató betegek az 1. csoportot alkották, mind a 21 páciensnél csak rejtett portális encephalopathiát diagnosztizáltunk, ami a kezelés hatására 6 betegben megszűnt. A kezelés előtt a 2. csoport betegeinél I. és II. súlyossági fokozatú portális encephalopathiát figyelhetünk meg. A kezelés után 16,9%-kal csökkent a II. súlyossági fokozatú betegek aránya, valamint 10,8%-kal az I. súlyossági fokozatú betegeké. Ezek a változások a 2. csoportnál a rejtett portális encephalopathia 26,2%-os növekedésével párosultak. A legsúlyosabb betegek a

3. táblázat. A prosztaglandinszintek változása a kezelés hatására

Mutatók (a kontroll csoport eredményei)	Májcirrhotikus betegek		
	1. csoport (n = 21)	2. csoport (n = 65)	3. csoport (n = 62)
PgF2 α (pg/ml) (47,0 \pm 7,2)	kezelés előtt 144,2 \pm 7,7	189,2 \pm 16,1	231,5 \pm 14,6
	kezelés után 121,4 \pm 25,2	132,0 \pm 11,5*	102,3 \pm 17,6**
PGI2 (pg/ml) (81,1 \pm 7,6)	kezelés előtt 102,3 \pm 4,9	182,5 \pm 20,1	221,5 \pm 27,3
	kezelés után 95,7 \pm 14,2	99,1 \pm 15,0*	75,7 \pm 9,3**

* $p < 0,05$,
** $p < 0,01$ a kezelés előtti értékhez képest

4. táblázat. A portalis encephalopathia tüneteinek dinamikája májcirrhosisos betegeknél a kezelés hatása alatt

A PE súlyossági fokozatai	Májcirrhosisos betegek					
	1. csoport (n=21) kezelés		2. csoport (n = 65) kezelés		3. csoport (n = 62) kezelés	
	előtt	után	előtt	után	előtt	után
Nem kimutatható	-	6 (28,6%)*	-	1 (1,5%)	-	8 (12,9%)*
Rejtett	21 (100,0%)	15(71,4%)*	-	17(26,2%)*	-	14 (22,6%)*
I. s. f.	-	-	42(64,6%)	35 (53,8%)	-	25(40,3%)**
II. s. f.	-	-	23(35,4%)	12(18,5%)*	25 (40,3%)	15 (24,2%)*
III. s. f.	-	-	-	-	37 (59,7%)	-

* p <0,05,

** p <0,01 a kezelés előtti értékhez képest;

s. f.: súlyossági fokozat

3. csoportot alkották, mivel a megfigyelés kezdetekor náluk főként II. és III. súlyossági fokozatú portális encephalopathiát diagnosztizáltunk. A kezelés befejeztével egy betegnél sem tapasztaltunk III. súlyossági fokozatú portális encephalopathiát, és a II. súlyossági fokozatú encephalopathia gyakorisága 16,1%-kal csökkent.

Megbeszélés

A májcirrhosis gyakran párosul dysbacteriosissal, amelynek súlyossága összefüggésben van az endotheldiszfunkció mutatóinak súlyosságával, és ezáltal a portális encephalopathia tüneteinek gyakoriságával és progressiójával.

Vizsgálatunk eredményei szerint a legjelentősebb pozitív hatást a dysbacteriosis és az endotheldiszfunkció, ezáltal, a portális encephalopathia súlyossági fokozatainak csökkenésében a 3. csoport betegeinél tapasztalhattuk. Ezeknél a betegeknél a komplex kezelés során prebiotikumot, probiotikumot és L-arginint tartalmazó készítményt használtunk. Kevésbé hatékonynak bizonyult a prebiotikumok vagy a probiotikumok (1. és 2. csoportok) külön-külön alkalmazása az enyhébb tünetekkel rendelkező májcirrhosisos betegeknél. Bár az 1. csoportnál a kezelés előtt csak minimális súlyossági fokozatú dysbacteriosis elváltozások voltak, a kezelés befejeztével csupán 42,8%-ban értünk el pozitív eredményeket.

Eredményeink alátámasztják azt a tényt, hogy a májcirrhosisos betegeknél a bélflóra változása, a dysbacteriosis, mint azt korábbi kutatásaink is bizonyítják,⁸ nagy szerepet játszik az endotoxikózis kialakulásában, ami jelentősen befolyásolja a vérszérum biológiai

giallag aktív anyagai egyensúlyának felbomlását. Adataink bizonyítják az endotheldiszfunkció jelenlétét májcirrhosisos betegeknél, ami többek között alapul szolgálhat vagy befolyásolhatja a portális hipertónia kialakulását és súlyosbodását.

A májcirrhosisban szenvedő betegek bizonyítottan hajlamosak a bélben a baktériumok túlzott szaporodására, ami növeli a bélfal permeabilitását, és ezáltal elősegíti a bakteriális transzlokációt. A bakteriális transzlokáció nem csupán a legtöbb fertőzőes szövődmény, mint például a spontán bakteriális peritonitis kialakulásának egyik alapvető mechanizmusa, hanem a bakteriális termékek (endotoxinok) forrása is, amelyek hozzájárulnak a májfunkció romlásához. Egyrészt a portoszisztémás söntök lehetővé teszik, hogy a bél bakteriális eredetű endotoxinjai közvetlenül bejussanak a szisztémás keringésbe, másrészt az erekben így kialakuló endotheldiszfunkció elősegíti a portális hipertónia és szövődményeinek progressióját májcirrhosisos betegeknél.

Összegezve a kapott eredményeket, a következőket állapíthatjuk meg: a bélflóra normalizálása májcirrhosisos betegeknél csökkenti a portális encephalopathia klinikai megnyilvánulásait, másrészt az endotheldiszfunkció javulásához is vezet. Az endotheldiszfunkció mutatóinak normalizálódása csökkenti a szisztémás keringési zavart, és hozzájárul a szövődmények megelőzéséhez. E célból optimális kombinációnak tekinthető a prebiotikumok, a probiotikumok és az L-arginint tartalmazó készítmények alkalmazása, amely biztosítja a dysbacteriosis és az endotheldiszfunkció javítását, ezáltal nagy szerepet játszik az életveszélyes szövődmények megelőzésében.

Irodalom

1. **Bogomolov PA, Petrakov A:** [A hepaticus encephalopathia korrekciója: a prebiotikumok alkalmazásának kórélettani alapjai]. *Consilium Medicum Ukraine* 2006; **7:** 42-47.
2. **Buklys ER, Maevskaya MV, Ivashkin VT:** [Májcirrhosis: metabolikus változások mechanizmusai és a táplálkozási hiányosság összefüggése, enzimpótló kezelési lehetőségek]. (A Gasztroenterológia és a Hepatológia Klinikai Lehetőségei), 2007; **3:** 13-18.
3. **Celermajer DS, Sorensen KE., Bull, C:** Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factor and their interaction. *J Am Coll Cardiol* 1994; **24:** 1468-1474.
4. **Fadyeyenko G, Kushnir IE:** [Dysbioticus rendellenességek és azok kezelési lehetőségei]. (Modern Gasztroenterológia), 2006; **2:** 30-33.
5. **Gólovchenko YI, Treschynskaya MA:** [Áttekintés az endothel diszfunkció megítéléséről]. *Consilium Medicum Ukraine* 2008; **11:** 38-40.
6. **Martell M, Coll M, Ezkurdia N:** Physiopathology of splanchnic vasodilation in portal hypertension. *World J. Hepatol* 2010; **6:** 208-220.
7. **Pande C, Kumar A, Sarin SK:** Small intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis is related to severity of liver disease. *Aliment Pharmacol Therapy* 2009; **12:** 1273-1281.
8. **Ruszin VI, Sirchak ES, Petrychko OI:** [A májcirrhosis és az endothel diszfunkció]. (A Modern Orvostudomány Aktuális Problémái) 2011; **1:** 111-114.
9. **Tsymmeran JS:** [Dysbiosis (dysbacteriosis) és/vagy bakteriális túlszaporodás szindróma tünetegyüttes]. (Az Orvostudomány és a Gyógyszerészet Hírei; Gasztroenterológia) 2008; **364:** 111-119.

Levelező szerző: Dr. Szircsák Erzsébet

Ungvári Nemzeti Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Tanszék Ukrajna, Kárpátalja

E-mail: szircsak.heni@bimr.net