

# Szerológiai tényezők szerepe a krónikus májbetegségek progressziójának előrejelzésében

Pályu Eszter dr.

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Gasztroenterológiai Nem-Önálló Tanszék, Debrecen

Correspondence: palyu.eszter@med.unideb.hu

Munkánkban két betegcsoportban vizsgáltuk néhány lehetséges prognosztikai marker jelentőségét. Primer szklerotizáló cholangitisben szenvedő gyermek és felnőtt betegekben vizsgáltuk a bélbarrier káros működését jelző szerológiai markerek jelenlétét és ezek összefüggését a betegség kimenetelével. Emellett cirrózisban szenvedő betegekben vizsgáltuk a hemosztázis rendszer egyensúlyi állapotát, annak összefüggését a zajló gyulladásos folyamatokkal és ezek együttes hatását a betegségkimenetelre. Primer szklerotizáló cholangitisben a progresszív betegség lefolyás előrejelzésére alkalmas új szerológiai markert azonosítottunk az anti-F-aktin antitest formájában, amely egyben a betegség patogenezisében kulcsfontosságú bél-máj kölcsönhatás új aspektusait tárta fel. Cirrózisos betegekben igazoltuk, hogy a korábbi adatokkal ellentétben a von Willebrand-faktor kollagén kötő aktivitása is arányosan emelkedik az előrehaladott betegségben, és a túlélés vonatkozásában az egyik legjobb markernek bizonyult. Az akut dekompenzált betegek közel felében, alacsony ADAMTS13 aktivitás mellett, ultranagy molekulásúlyú von Willebrand-faktor multimerok jelenlétét tudtuk kimutatni. Ebben a betegcsoportban a magas von Willebrand-faktor szintek és a megjelenő ultranagy multimerok együttesen fokozott protrombotikus hajlamot eredményezhetnek és szerepet játszhatnak a betegség progressziójában is.

**KULCSSZAVAK:** primer szklerotizáló cholangitis, anti-F-aktin antitest, cirrózis, akut dekompenzáció, von Willebrand-multimerok

## Prediction of disease progression with different serologic markers among patients with chronic liver disease

We investigated the probable prognostic value of different serologic markers in 2 different groups of patients. We assayed the sera of adult and pediatric patients with primary sclerosing cholangitis for the presence of a panel of serologic markers that reflect gut barrier dysfunction and the possible connection of these markers with the disease course. We also investigated the balance of hemostatic system, its relation with the ongoing inflammatory processes and their possible effect on the disease progression.

In primary sclerosing cholangitis, IgA isotype antibodies against cytoskeletal filamentous actin proteins proved to be a novel serological marker for prediction of the progressive disease course as well as it shows a new aspect of gut-liver interaction playing a key role in the pathogenesis of the disease. In cirrhosis, in contrast to previous studies, the von Willebrand factor collagen binding capacity is elevated parallel with the severity of the disease and could be a reliable prognostic marker of survival. In half of the acutely decompensated patients, ultra-large molecular weight von Willebrand factor multimers were found along with low ADAMTS13 activity. The high von Willebrand factor levels together with the presence of ultra-large molecular weight multimers can lead to a prothrombotic tendency in the most severe cirrhotic patients and can play a role in the progression of the disease.

**KEYWORDS:** primary sclerosing cholangitis, anti-F-actin antibody, cirrhosis, acute decompensation, von Willebrand factor multimers

## Bevezetés

A különböző etiológiájú krónikus májbetegségek világszerte és Magyarországon is komoly népegészségügyi problémát jelentenek. Hazánkban évente 3-4000 haláleset történik ennek következtében. A beteg még a cirrózis stádiumában is évekig tünetmentes maradhat. A folyamat progressziója során, annak bármely stádiumában jelentkezhetnek szövődmények, akut dekompenzáció (AD): felső tápcsatornai vérzés, ascites megjelenése, hepatikus encephalopathia, bakteriális fertőzések, illetve ezek kombinációja. Ezen felül az AD-hez egy vagy több, extrahepatikus szerv elégtelensége is társulhat (krónikus májbetegségre rakódott akut máj-éltelenség [acute-on-chronic liver failure – ACLF]), amely

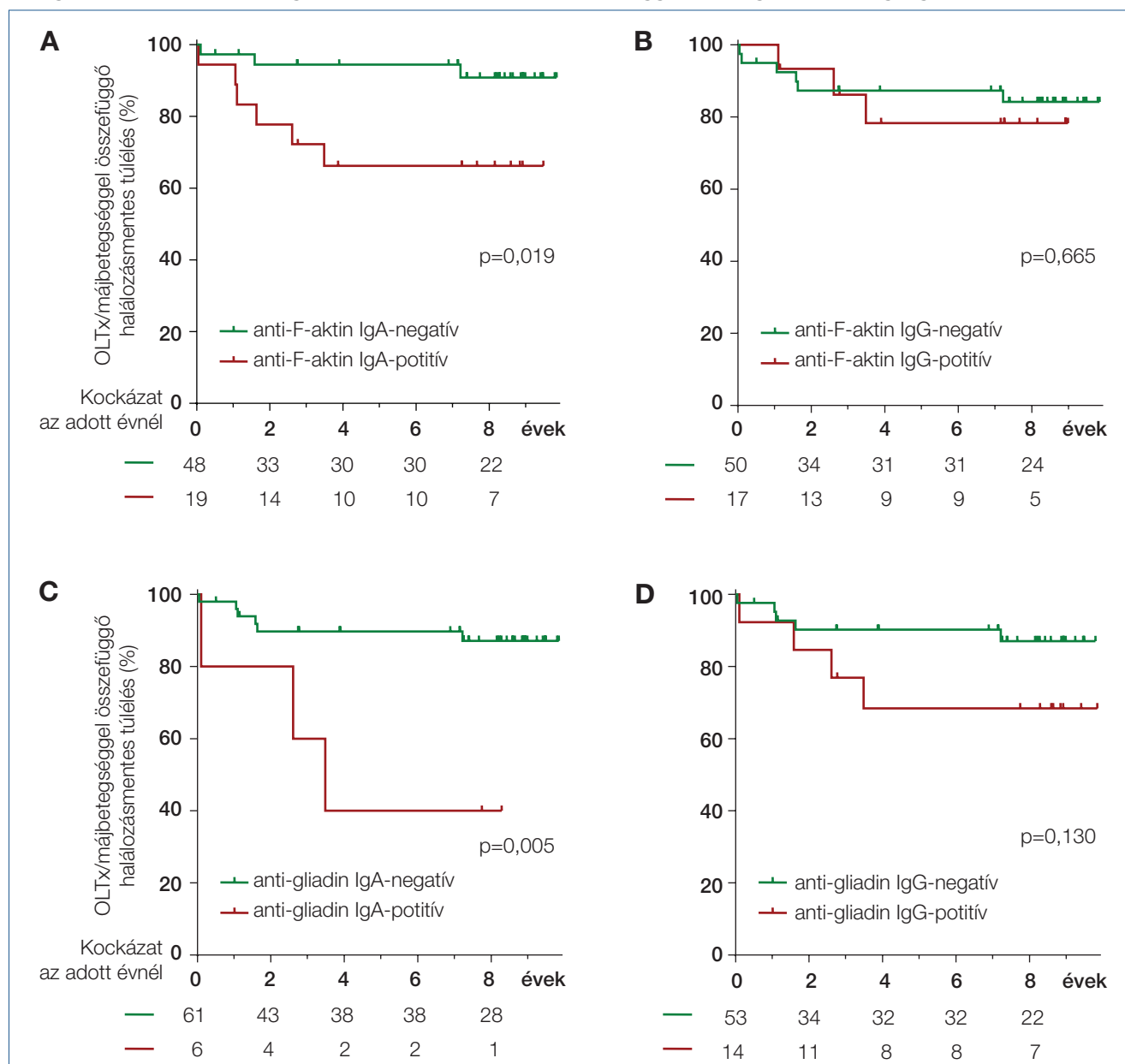
tovább rontja a májelégtelen beteg állapotát, valamint jelentősen növeli a rövidtávú halálozást (1).

A primer szklerotizáló cholangitis (PSC) egy krónikus, epepangással járó májbetegség, amelyre folyamatos, progresszív epeúti gyulladás, valamint fibrózis jellemző, és végül másodlagos cirrózishoz vezet. A betegség klinikai megjelenése és progressziója változatos, egyedüli gyógyító eljárás jelenleg a májátültetés. Eddig nem azonosítottak a progresszió sebességét megbízhatóan jelző biomarkert, következésképpen, a PSC miatt kezelt betegek rizikóbecslése nem megfelelő (2).

Az eddigi kutatási eredmények a PSC patogenezisében a bélrendszer és a máj kölcsönhatását, a gyulladt, áteresztő bél szerepét feltételezik (3, 4). A PSC-ben szenvedő betegek

### 1. ábra: Progresszív betegségelfolyás, primer szklerotizáló cholangitisben (PSC) a különböző, bélkárosodással összefüggő szerológiai antitestek jelenlétének függvényében

Az anti-F-Aktin IgA (A) vagy anti-gliadin IgA (C) pozitivitást mutató betegeknél magasabb volt a betegség-progresszió (=májátültetés szükségessége és/vagy halál) kumulatív valószínűsége, mint az antitestekre negatív betegeknél. Ezen antitestek IgG izotípusai nem mutattak összefüggést a progresszív betegségelfolyással (B, D)



fokozott immunválasszal reagálnak az intesztinális endotoxinokra, az ismételt expozíció hatására viszont tolerancia nem alakul ki (5, 6). Az elhúzódó és aktív bélgyulladás hatására károsodik a bélnyálkahártya barrier funkciója, valamint a szétváló tight junction-ök miatt a cholangiocyták különböző kémiai anyagok, például epesavak hatásának lesznek kitéve, amelyek sérülést és gyulladást okozhatnak (7).

Nemrégiben a bélnyálkahártya barrier funkcióját megbízhatóan jelző biomarkereket azonosítottak. Egy enterocytában található citoplazmatikus fehérjéről, az intesztinális zsírsavkötő proteinnél (intestinal fatty acid-binding protein [I-FABP]) igazolták, hogy gyulladás, bélhámsejtsérülés esetén a szisztémás keringésbe kerül (8). Az intracelluláris citoskeletális aktin filamentumok ellen termelődő anti-F-aktin IgA-antitestek (AAA IgA) jelenléte szorosan összefüggött a cöliákias betegek totális vagy szubtotális vékonybél atrófiát mutató szövettani leleteivel (9). Az antiigliadin IgA-antitestek (AGA IgA) a májcirrózisos betegekben és szignifikáns portális hipertenzióban észlelt megnövekedett intesztinális permeabilitással társultak (10). Ezen antitestek lehetséges szerepét azonban PSC-ben még nem vizsgálták.

A máj kiemelt szerepet játszik a hemosztázisban az általa termelt alvadási faktorok, prokoaguláns és antikoaguláns fehérjék révén. Májcirrózisos betegekben az észlelt megnövekedett alvadási paraméterek ellenére mégsem tapasztalható kifejezett vérzékenység, ugyanis a csökkent szintetikus kapacitás mind a pro-, mind az antikoagulánsokat érinti. Egy instabilabb egyensúly alakul ki, amely különféle provokáló tényezők, mint például endothel funkciózavar, a portális hipertenzió, a bakteriális fertőzések, veseelégtelenség (11–15) hatására könnyen elbillenhet vérzékenység vagy trombózishajlam irányába egyaránt (16–18, 19, 20).

A von Willebrand-faktor (VWF) és vele együtt a VIII. faktor szintje emelkedett cirrózisban (19, 20), utóbbinak a szintje pedig összefügg a betegség súlyosságával (21, 22). Egyes tanulmányokban szoros összefüggést találtak a magas VWF-szint, a portális hipertenzió és a mortalitás között (23, 24).

A VWF egy nagy, multimerszerkezetű fehérje, amely központi szerepet játszik a vérlemezke-adhézióban és az elsődleges hemosztázisban. A keringésben kis- (LMWM), közepes- (IMWM), illetve nagy (HMWM) molekulásúlyú multimerként van jelen, míg az endothelsejtekben és a megakariocytákban ultranagy molekulásúlyú multimer (ULMWM) is megtalálható. A HMWM tekinthető a hemosztázis szempontjából legaktívabb multimernek (25).

A VWF-multimer méretét, ezen keresztül pedig az aktivitását a VWF-hasító proteáz ADAMTS13 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type-1 motif, member 13) szabályozza (26). Öröklött, vagy szerzett ADAMTS13 deficienciában szenvedő betegekben ultra-nagy VWF-multimer észlelhető a keringésben, mivel az enzimdefektus következtében a lebontás folyamata jelentősen lelassul. Az ADAMTS13-mat a máj stellát sejtjei termelik (27, 28), amelyek májcirrózisban aktiválódnak (29). Korábban különböző ADAMTS13 aktivitási és antigénszinteket mértek májcirrózisban szenvedő betegekben (30, 31, 19).

Az utóbbi időben előtérbe kerülő stabil és AD-cirrózis csoportosításhoz kapcsolódóan a VWF-paraméterek jellemzőire, valamint az ADAMTS13-szintekre érdemben nincs adat.

## Célkitűzések

I. Célul tűztük ki 67 felnőtt és gyermek PSC-es betegből álló, jól jellemzett, prospektíven követett kohorszban vizsgálni:

- a bél barrier-diszfunkcióját jelző szerológiai markerek (I-FABP, AAA, AGA) előfordulási gyakoriságát;
- ezen markerek összefüggésének vizsgálatát a betegség klinikai, illetve laboratóriumi jellemzőivel, valamint a PSC hosszú távú betegséglefolyásával;
- a bélkárosodás markereinek összefüggését a bakteriális fertőzés markereivel és a nyálkahártya immunreakció-képességével (lipopoliszacharid kötő fehérje [LBP], endotoxin mag IgA-antigén [EndoCAB IgA], anti-OMP Plus antitest).

II. Célul tűztük ki egy 99 stabil és 54 AD betegből álló, jól jellemzett, különböző etiológiájú cirrotikus betegcsoportban vizsgálni:

- a VWF kvantitatív paramétereit (antigén [VWF:Ag], propeptid [VWFpp] szint, kollagénekötő-aktivitás [VWF:CB], riztocetin kofaktor aktivitás [VWF:RCO], multimer szerkezetét,
- az ADAMTS13 antigénszintet és aktivitást,
- a vérlemezke-adhéziót és trombingenerációt,
- az AD-események, a szisztémás gyulladás kapcsolatát a fenti paraméterekkel,
- a hemosztázis paraméterek és a szisztémás gyulladást képviselő C-reaktív protein (CRP) túlélésre való hatását.

## Módszerek

PSC-s betegekben a különböző szerológiai markerek vizsgálatához, májcirrózisos betegekben a VWF-paraméterek vizsgálatának egy részéhez, valamint az ADAMTS13 antigénszint meghatározáshoz kereskedelmi forgalomban kapható enzimhez kapcsolt immunszorbens vizsgálatot (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay [ELISA]) használtunk a gyártó használati utasítása szerint. A VWF:RCO-t Riztocetin reagenssel határoztuk meg Chrono-Log 810-CA lumiaggregométerben. Az ADAMTS13 aktivitást Fluoreszein Rezonancia Energia Transzfer (FRET) analízissel állapítottuk meg. A VWF multimeranalízisét *Udvardy és munkatársai* által használt módszer szerint végeztük (32). A plazma vérlemezke-adhéziós képességének méréséhez Impact-R ún. Cone and Plate Analizátort használtunk (33). A trombin generációs tesztet (TGA) Technothrombin TGA-kittel végeztük a gyártó útmutatása szerint.

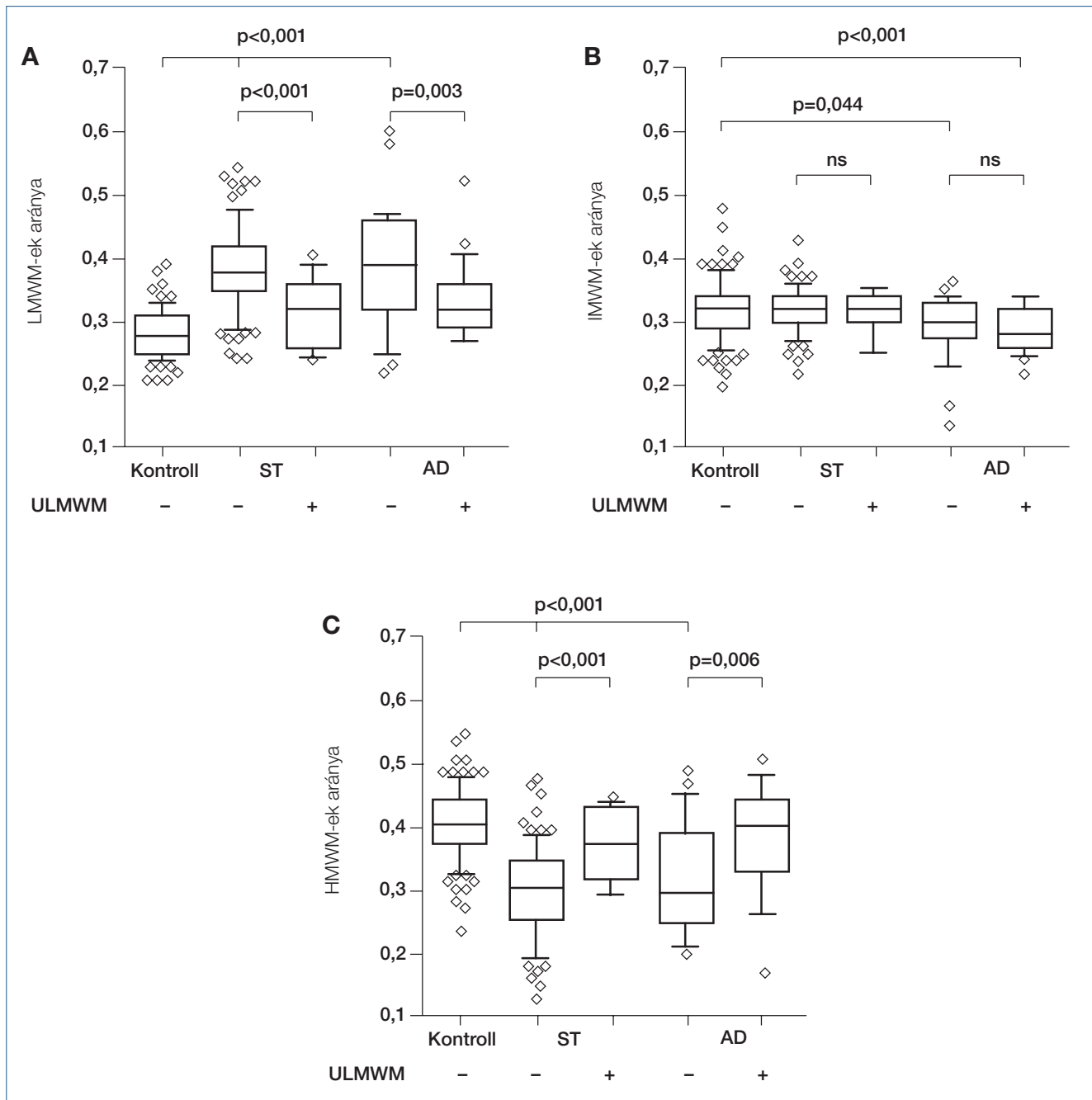
## Eredmények a PSC-es betegcsoportban

*A bél barrierfunkció biomarkerei PSC-ben és ezek összefüggése a PSC klinikai és laboratóriumi jellemzőivel*

Az AAA és AGA IgA vagy IgG-izotípus a PSC-s betegek 40,3%-ában (27/67) és 22,4%-ában (15/67) volt pozí-

## 2. ábra: A VWF-multimerok arányának változása egészséges kontrollok, stabil (ST) és akut dekompenzált (AD) betegek plazmájában

A VWF-multimer analízist SDS-agaróz elektroforezissel, majd denzitometriával végeztük. A denzitometriás görbék számítógépes elemzése során a teljes görbe alatti területből (AUC) meghatároztuk az LMWM (A), IMWM (B) és HMWM (C) relatív arányát. HMWM esetén azon területek is ide tartoznak, ahol a VWF már nem képez sávokat. Az ST- és AD-betegeket az ULMWM jelenléte vagy hiánya alapján csoportosítottuk. A vízszintes vonalak a medián, a dobozok a 25 és 75 percentilis, a függőleges vonalak az 5 és 95 percentilis értékeket jelölik. A p-értékeket Kruskal–Wallis H-tesztel számítottuk ki Dunn-féle többszörös összehasonlító post hoc analízissel.



tív. Az AAA és AGA-antitest prevalencia szignifikánsan magasabb volt, mind a colitis ulcerosás betegekhez ( $p<0,001$ , illetve  $p=0,042$ ), mind az egészséges kontrollokhoz ( $p<0,001$ , illetve  $p=0,003$ ) viszonyítva. A biokémiai laboratóriumi paraméterek értéke és a Mayo kockázati pontszám alapján IgA-izotípusú AAA jelenlétében szignifikánsan magasabb volt a súlyosabb betegség fennállása.

### A bélsérülés markereinek jelentősége a progresszív betegségfolyás kockázatának vonatkozásában

A gyorsabb betegségfolyás szignifikáns összefüggést mutatott a cirrózis meglétével és a magasabb Mayo kockázati pontszámmal ( $p_{\text{LogRank}}=0,040$  és  $<0,001$ ), a nemmel, a diagnóziskori életkorral, a betegség lokalizációjával vagy egyidejűleg fennálló IBD-vel azonban nem. Az AAA

és AGA IgA-izotípus pozitivitása ( $p_{\text{LogRank}}=0,019$  és  $0,005$ ) előrevetítette a májátültetést és/vagy a májjal összefüggő halálózást (1. ábra), ezen antitestek IgG-izotípusa ( $p_{\text{LogRank}}=0,665$  és  $0,130$ ) viszont nem. Az AAA és az AGA IgA a cirrózis meglétéhez való igazítást követően is a betegségprogresszió szignifikáns prediktora maradt (HR:  $5,15$  [ $1,27-20,86$ ],  $p=0,022$  és  $5,07$  [ $1,25-20,54$ ],  $p=0,023$ ).

**A bakteriális transzlokáció és enterocytakárosodás markereinek szerepe a progresszív betegséglefolyás kockázatának vonatkozásában**

Azon betegeknek, akiknél AAA IgA-pozitivitás volt kimutatható, szignifikánsan magasabb EndoCAB IgA-titerük ( $p<0,001$ ) volt, gyakoribb volt az anti-OMP Plus IgA-antitest előfordulása ( $p=0,012$ ), és szignifikánsan magasabb az enterocytakárosodás marker I-FABP szintje is ( $p=0,011$ ).

**Eredmények a májcirrózisos betegcsoportban**

**VWF:Ag és funkcionális aktivitási szintjei**

Cirrózisban a VWF:Ag, VWF:RCo-szint és a VWF:CB-aktivitás magasabb volt az egészséges kontrollokhoz viszonyítva. Az AD-betegeknek a ST-betegekhez képest még magasabb értékei voltak (VWF:Ag:  $p=0,003$ ; VWF:RCo:  $p=0,035$ , VWF:CB:  $p=0,001$ ).

**VWF-multimer analízis**

A VWF-multimer analízis során ULMWM jelenléte 39 (25,5%) cirrotikus betegben volt kimutatható. A betegek többsége az AD-csoportban volt (25/54, 46,3%), míg 14/99 (14%) a ST-csoportban.

Az LMWM-ek aránya (2. A ábra) ST- és AD-betegekben az ULMWM jelenlététől függetlenül magasabb volt a kontrollokhoz képest, ULMWM-el rendelkező betegekben viszont csökkenést mutatott.

ULMWM jelenlétében mind ST-, mind AD-betegekben a HMWM-ek aránya magasabb volt és a kontroll csoportéhoz hasonló lett (2. C ábra).

**ADAMTS13 aktivitás és antigénszintek**

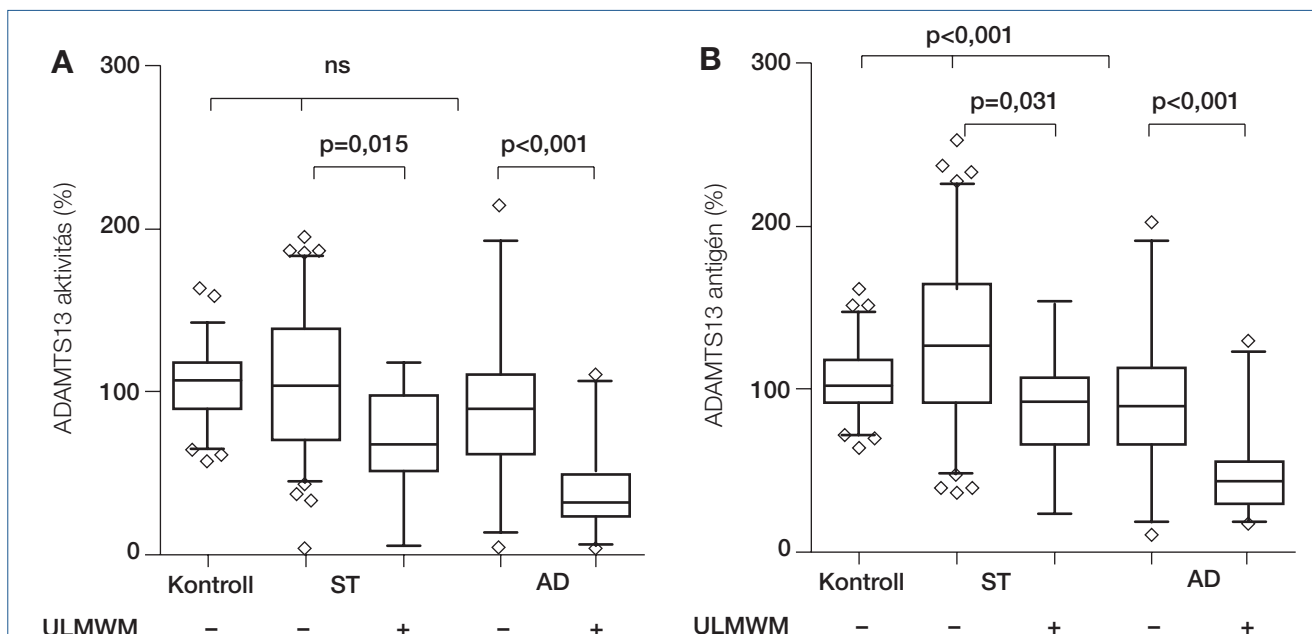
AD-betegekben mind az ADAMTS13 aktivitás, mind az antigénszint alacsonyabb volt a stabil cirrózisos betegekhez és az egészséges kontrolllegyenekhez viszonyítva ( $p<0,001$  mindkét esetben).

Az ULMWM-mel rendelkező betegekben az ADAMTS13 aktivitási szintek szignifikánsan alacsonyabbak voltak a kontrollokhoz és az ULMWM-mel nem rendelkező betegekhez képest. Az antigénszintek mindkét ULMWM-mel rendelkező csoportban szignifikánsan alacsonyabbak voltak, mint azon betegekben, akiknél nem volt észlelhető ULMWM (3. ábra). Az 50%-nál alacsonyabb ADAMTS13 aktivitással (ROC-analízissel és Youden-index-szel számítva) rendelkező betegeknek magasabb CRP-szintjük volt, mint az 50%-nál magasabb ADAMTS13-szinttel rendelkezőknek ( $p=0,048$ ). Ezzel összhangban, az ULMWM-mel rendelkező AD-betegek CRP-szintje magasabb volt, mint az ULMWM-mel nem rendelkezőknek ( $p=0,078$ ).

Vérlemezke-adhéziós teszt során kimutattuk, hogy az ULMWM-mel rendelkező AD-betegek plazmája a normál vérlemezkek adhézióját kifejezetten fokozta. Trombingenerációs teszt során a csúcs trombinkoncentráció a kontrollokhoz viszonyítva mindkét cirrotikus csoportban emelkedett volt.

**3. ábra: Egészséges kontrollok, stabil (ST) és akutan dekompenzált (AD) betegek plazmájában mért ADAMTS13 aktivitás (A) és antigénszintek (B), az ULMWM jelenléte szerint csoportosítva**

Az ADAMTS13-aktivitást és antigénszinteket a poolozott normál plazmával kapott eredmények százalékában fejeztük ki. A vízszintes vonalak a medián, a dobozok a 25 és 75 percentilis, a függőleges vonalak az 5 és 95 percentilis értékeket jelölik. A p-értékeket Kruskal–Wallis H-teszttel számítottuk ki Dunn-féle többszörös összehasonlító post hoc analízissel.



**A VWF:CB, ADAMTS13 aktivitás és a CRP-szint túléléssel való összefüggése**

Az ST-betegcsoportban 99 beteg közül 4, míg az AD-csoportban 54 beteg közül 17 hunyt el. Statisztikai számításaink szerint a 245%-nál nagyobb VWF:CB aktivitású, vagy 50%-nál kisebb ADAMTS13 aktivitású, vagy a 10 mg/l-nél nagyobb CRP-szinttel rendelkező betegeknek szignifikánsan rosszabb volt a 6 hónapos túlélése (4. ábra).

**Megbeszélés**

Munkánk során krónikus májbetegekben vizsgáltunk olyan különböző laborparamétereket, szerológiai markereket, amelyek a későbbiekben alkalmasak lehetnek a betegségprogresszió előrejelzésére.

PSC-s betegeink negyede mutatott AAA-pozitivitást, ami szignifikánsan magasabb volt az UC-s betegekhez és az

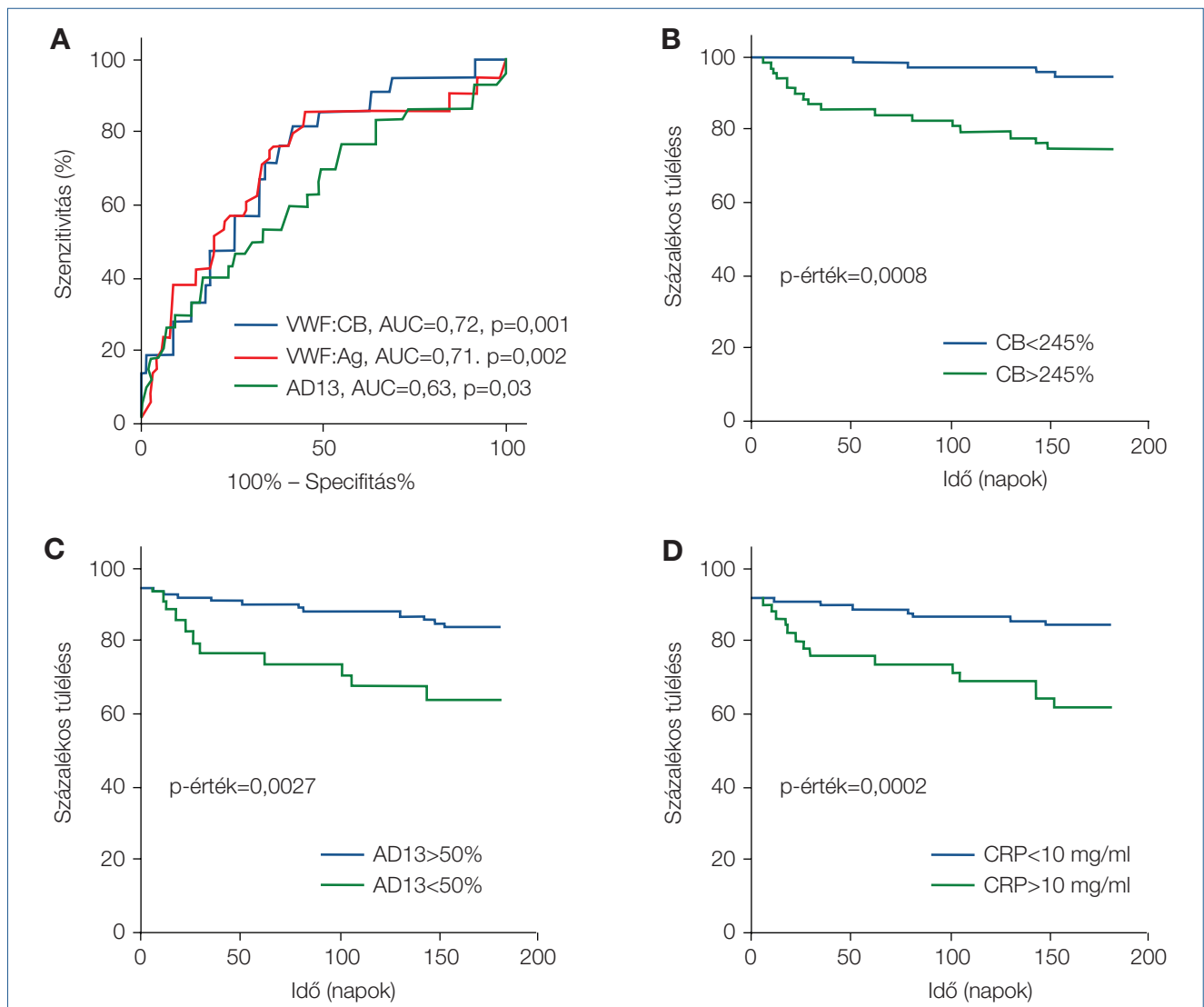
egészséges kontrollokhoz képest. Megfigyeléseink szerint az IgA-típusú AAA jelenléte súlyosabb betegséget jelzett a kiinduláskor, valamint gyorsabb volt a betegségfolyás a követési idő alatt.

Annak mechanizmusa továbbra sem tisztázott, hogy az F-aktinnal szembeni immuntolerancia károsodása hogyan függ össze a fokozott májfibrózis kialakulásával, és így a betegségprogresszióval. Tanulmányunkban az AAA IgA-pozitivitást mutató betegek fokozott nyálkahártya immunválaszt mutattak a mikrobiális antigénekre (Endo-Cab IgA) és a bakteriális proteinekre (anti-OMP Plus IgA). Ez az immunválasz, viszont úgy tűnik, csak a bélnyálkahártyára korlátozódik.

Az AGA előfordulása szignifikánsan magasabb volt a PSC-ben szenvedő betegekben az UC-s betegekhez, illetve az egészséges kontrollegyenekhez viszonyítva. Összefüggést találtunk az IgA-típusú AGA és a felgyorsult betegségprogresszió között, azonban a pozitív ese-

**4. ábra: A cirrózisos betegek túlélése**

A 6 hónapos túlélés becslésére vonatkozó „Receiver Operating Characteristics” (ROC) görbék a VWF:Ag (pontozott vonal), a VWF:CB (folyamatos vonal) és az ADAMTS13 aktivitás (szaggatott vonal) esetén, a legjobbnak a VWF:CB AUC-görbét mutatva (A). A Kaplan–Meier-görbék szerint magasabb a 6 hónapos túlélés <245% VWF:CB (B), >50% ADAMTS13-aktivitás (C) vagy <10 mg/l CRP-szint esetén (D).



tek alacsony száma miatt ezen eredményeket körültekintéssel kell értelmezni.

Májcirrózisos betegcsoportunk vizsgálata során a VWF-multimer szerkezetében két szignifikáns, minőségi változást észleltünk. Egyrészt, a cirrotikus betegek döntő többségében, ahol ULMWM nem volt jelen, az LMWM-ek relatív aránya növekedett, míg a hemosztázis szempontjából legaktívabb HMWM aránya csökkent, azaz a HMWM-től a LMWM-ek irányába történő arány eltolódás volt megfigyelhető. Másrészt, az AD-betegek közel 50%-ában, ahol ULMWM volt kimutatható, a különböző molekulásúlyú multimerek aránya is közel az élettanihoz tért vissza. Továbbá, ezen betegcsoportban alacsonyabb ADAMTS13 aktivitást és antigénszintet is mértünk, míg azon betegekben, akiknél ULMWM nem volt kimutatható, az ADAMTS13-szintek a kontrollcsoportéhoz hasonlóak voltak.

Korábban több tanulmányban is leírták, hogy a fertőzések, valamint a szisztémás gyulladás feltételezhetően protrombotikus hajlamot okoznak cirrotikus betegekben (34, 35, 36–38). Megfigyeléseink és az elvégzett vérelemzés-adhéziós kísérlet alapján mi is hasonló következtetésre jutottunk. Azt feltételezzük, hogy előrehaladott cirrotikus betegekben, akut dekompenzációban a gyulladásos citokinek gátolják a máj stellát sejtjeinek ADAMTS13 termelését (39) és az alacsony ADAMTS13-szint következtében jelennek

meg az ULMWM-ek. Tehát, a szisztémás gyulladás és a vér-alvadási rendszer együttes aktivációja szerepet játszhat a betegségprogresszióban, ez pedig felveti a tromboziszprofilaxis szükségességét ezen betegekben.

## Következtetések

Összefoglalva, arról számoltunk be, hogy az F-aktin elleni antitestek gyakoriak PSC-s betegekben. Ezen antitest IgA izotípusának jelenléte összefüggött a nyálkahártya különböző mikrobiális antigénekre és enterocytá károsodás jelenlétére adott fokozott immunválaszával. Továbbá, az AAA IgA azonosította a betegek azon alcsoportját, akiknél a felgyorsult betegségprogresszió fokozott kockázata áll fenn. Ezen eredmények további bizonyítékkal szolgálnak a bél-máj kölcsönhatás fontosságára PSC-ben.

Elsőként bizonyítottuk, hogy a korábbi adatokkal ellentétben a VWF:CB is arányosan emelkedik előrehaladott májcirrózisban, valamint a túlélés vonatkozásában hasznos marker lehet. Továbbá sikerült kimutatnunk, hogy a LMWM aránya szignifikánsan emelkedett stabil cirrotikus betegekben. Ezen kívül, a legsúlyosabb cirrotikus betegcsoportban, AD-ben szignifikánsan csökkent ADAMTS13-aktivitást találtunk, ULMWM jelenlétével együtt, amelyek a trombotikus mikroangiopátiák jelzői, és közreműködhetnek a betegség rosszabbodásában.

## A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. Palyu E, Harsfalvi J, Tornai T, Papp M, Udvardy M, Szekeres-Csiki K, Patáki L, Vanhoorelbeke K, Feys HB, Deckmyn H, Tornai I. Major Changes of von Willebrand Factor Multimer Distribution in Cirrhotic Patients with Stable Disease or Acute Decompensation. *Thromb Haemost* 2018 Aug; 118(8): 1397–1408.

2. Tornai T, Palyu E, Vitalis Z, Tornai I, Tornai D, Antal-Szalmas P, Norman GL, Shums Z, Veres G, Dezsöfi A, Par G, Par A, Orosz P, Szalay F, Lakatos PL, Papp M. Gut barrier failure biomarkers are associated with poor disease outcome in patients with primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2017 Aug 7; 23(29): 5412–5421.

## További irodalom

1. Moreau R, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013; 144(7): 1426–37, 1437.e1–9.

2. Lazaridis KN, LaRusso NF. Primary Sclerosing Cholangitis. *N Engl J Med* 2016; 375(12): 1161–70.

3. Lichtman SN, et al. Hepatic injury associated with small bowel bacterial overgrowth in rats is prevented by metronidazole and tetracycline. *Gastroenterology* 1991; 100(2): 513–9.

4. Yamada S, et al. Small duct cholangitis induced by N-formyl L-methionine L-leucine L-tyrosine in rats. *J Gastroenterol* 1994; 29(5): 631–6.

5. Medvedev AE, et al. Tolerance to microbial TLR ligands: molecular mechanisms and relevance to disease. *J Endotoxin Res* 2006; 12(3): 133–50.

6. Mueller T, et al. Enhanced innate immune responsiveness and intolerance to intestinal endotoxins in human biliary epithelial cells contributes to chronic cholangitis. *Liver Int* 2011; 31(10): 1574–88.

7. Eaton JE, et al. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis and advances in diagnosis and management. *Gastroenterology* 2013; 145(3): 521–36.

8. Pilon G, Capellier G. Biomarkers of gut barrier failure in the ICU. *Curr Opin Crit Care* 2016; 22(2): 152–60.

9. Schirru E, et al. Anti-actin IgA antibodies identify celiac disease patients with a Marsh 3 intestinal damage among subjects with moderate anti-TG2 levels. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 630463.

10. Reiberger T, et al. Non-selective betablocker therapy decreases intestinal permeability and serum levels of LBP and IL-6 in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2013; 58(5): 911–21.

11. Caldwell SH, et al. Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: pathophysiology and critical assessment of current management. *Hepatology* 2006; 44(4): 1039–46.

12. de Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010; 53(4): 762–8.

13. Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med* 2010; 362(9): 823–32.

14. Montalto P, et al. Bacterial infection in cirrhosis impairs coagulation by a heparin effect: a prospective study. *J Hepatol* 2002; 37(4): 463–70.

15. Noris M, Remuzzi G. Uremic bleeding: closing the circle after 30 years of controversies? *Blood* 1999; 94(8): 2569–74.

16. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med* 2011; 365(2): 147–56.

17. Lisman T, Porte RJ. Pathogenesis, prevention, and management of bleeding and thrombosis in patients with liver diseases. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis* 2017; 1(2): 150–161.

18. Tripodi A. Hemostasis abnormalities in cirrhosis. *Curr Opin Hematol* 2015; 22(5): 406–12.

19. Lisman T, et al. Elevated levels of von Willebrand Factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. *Hepatology* 2006; 44(1): 53–61.

20. Tripodi A, et al. An imbalance of pro- vs anti-coagulation factors in plasma from patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2009; 137(6): 2105–11.

21. Tripodi A. Liver Disease and Hemostatic (Dys)function. *Semin Thromb Hemost* 2015; 41(5): 462–7.

22. Lisman T, Porte RJ. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood* 2010; 116(6): 878–85.

23. La Mura V, et al. Von Willebrand factor levels predict clinical outcome in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Gut* 2011; 60(8): 1133–8.

24. Ferlitsch M, et al. von Willebrand factor as new noninvasive predictor of portal hypertension, decompensation and mortality in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2012; 56(4): 1439–47.

25. Stocksclaeder M, Schneppenheim R, Budde U. Update on von Willebrand factor multimers: focus on high-molecular-weight multimers and their role in hemostasis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2014; 25(3): 206–16.

26. Fujikawa K, et al. Purification of human von Willebrand factor-cleaving protease and its identification as a new member of the metalloproteinase family. *Blood* 2001; 98(6): 1662–6.

További irodalom megtalálható a szerkesztőségben, valamint a [www.gastronews.olo.hu](http://www.gastronews.olo.hu) oldalon.