

produkcí cytokinů v samotných HSC. Na eliminaci aktivovaných HSC se významně podílí také NK buňky (z anglického „natural killer“). Jejich aktivace interferonem γ má nejen prokazatelný antifibrotický, ale také protinádorový účinek. NK buňky navíc spolu s Kupfferovými buňkami indukují apoptózu aktivovaných HSC in vitro a také in vivo (12).

Jedním z klíčových faktorů ve vývoji jaterní fibrózy je perzistence vyvolávajícího agens. V současné době není exaktně definován „point of no return“, tedy okamžik, od něhož je pokročilá jaterní fibróza, resp. cirhóza, již považována za zcela ireverzibilní. Obecně bývá za tento bod označována jaterní cirhóza s noduly, rozvinutou portální hypertenzí a počínajícím jaterním selháním. Stadia předcházející výše uvedenému jsou považována za reverzibilní především v případech, kdy je odstraněna vyvolávající příčina, nebo po dosažení její plné kontroly. Četné studie především ve vztahu regrese jaterní fibrózy a terapie chronické hepatitidy B a C poukazují na překvapující míru regenerace jaterní tkáně po splnění výše uvedené podmínky.

Diagnostika jaterní fibrózy

Potřeba přesné diagnostiky jaterní fibrózy vychází především z celosvětově vzrůstající incidence chronických jaterních onemocnění a také z faktu, že jaterní fibróza je proces nepochybně reverzibilní. Ve světle těchto poznatků se do popředí dostává potřeba monitorace vývoje jaterní fibrózy v čase a také evaluace efektu zvolené terapie. V tomto pohledu ztrácí své výsadní postavení jaterní biopsie, která byla ještě do nedávné doby považována za zlatý standard v hodnocení tíže jaterní fibrózy. Kromě její ceny, velikosti odebrané tkáně (asi jedna padesátitisícina jater) a rizikovosti (13), je její opakované využití především ve vztahu k hodnocení efektu terapie přinejmenším problematické.

Hodnocení stupně fibrózy na základě histologického vyšetření bylo nejpodrobněji vypracováno u chronických virových hepatitid (především hepatitidy C). V současné době se používají celkem 3 schémata založená na histologickém zhodnocení (Ishak, Metavir, Desme/Scheur), která hodnotí jednak stupeň fibrotizace (F0-F4; nejnižší stupeň znamená absenci fibrózy, nejvyšší stupeň jaterní cirhózy), jednak stupeň zánětlivé infiltrace. Tato schémata nelze jednoduše použít při hodnocení fibrózy u jaterních chorob jiné etiologie. K histologickému hodnocení tíže nealkoholového postižení jater při steatóze (NAFLD) se používá tzv. NAS score, jehož součástí je také hodnocení míry fibrotizace (celkem se hodnotí 4 oblasti – míra steatózy, zánětlivé změny, tzv. ballooning hepatocytů a fibróza) (14).

Výše uvedené skutečnosti týkající se problematiky jaterní biopsie vedly k úvahám a následně i praktickému využití neinvazivních postupů v detekci jaterní fibrózy případně cirhózy (15). V současné době se do popředí dostávají 2 velké skupiny metod – sérové/klinické markery a zobrazovací metody, především pak jaterní elastografie. Nejvíce zkušeností je s využitím metod založených na měření elasticity jaterní tkáně, konkrétně SWE (Shear Wave elastografie), ARFI® (Acoustic Radiation Force Impulse) a FibroScan®, o nichž detailněji pojednává recentní článek uveřejněný ve Vnitřním lékařství (Dvořák K. Vnitř Lek 2019, (65)9). Druhou skupinou jsou biochemická a klinická vyšetření spočívající v tomto případě v hodnocení přímých nebo nepřímých markerů jaterní fibrózy, tedy takové, které se přímo nebo nepřímo podílejí na tvorbě ECM. Nejjednodušším je poměr AST/ALT, který, pakliže je větší než 1, predikuje pokročilou fibrózu

(16). Obecně jsou v detekci přesnější tzv. indexy, mezi něž patří BARD score, APRI, FIB-4 nebo NAFLD fibrosis score. Jednoduchý je tzv. „ALT to Platelets Ratio Index“ (APRI), který je využíván u virových hepatitid (17). Skóre FIB-4 kombinuje ALT, AST, počet trombocytů a věk (18). Původně bylo definováno pro pacienty s koinfekcí HCV a HIV, následně bylo validováno také pro NAFLD. Přímou pro tyto pacienty pak bylo vyvinuto NAFLD fibrosis score, kombinující věk, BMI, glykemii, trombocyty, albumin a poměr AST/ALT, které vykazuje velkou přesnost v detekci pokročilé fibrózy (<http://www.naflscore.com>) (19). Komerčně dostupný je pak např. FibroTest®, který je spolu s APRI asi nejvíce validovaným testem.

Přímé markery fibrózy jsou založeny na sérové detekci parametrů přímo se podílejících na procesu fibrotizace. Jedná se např. o kyselinu hyaluronovou, TIMP-1 či N-terminální peptid prokolagenu III (PIIINP). Většinou jsou dostupné komerčně jako HepaScore® (20), nebo Enhanced Liver Fibrosis Score (ELF®) (21), které prokazuje velmi dobré výsledky v detekci pokročilé fibrózy u pacientů s nealkoholovou steatohepatitidou (NASH) a lze je využít u jaterních chorob různé etiologie. S velkou přesností (92 %) také může přítomnost významné fibrózy vyloučit.

Lze shrnout, že metody neinvazivní diagnostiky jaterní fibrózy jsou již validovány na rozsáhlých souborech pacientů a jejich nespornou výhodou je bezpečnost, neinvazivita a možnost opakovaní vyšetření v čase. Dominantní roli hrají elastografické metody a markery fibrózy, z nichž ty patentované, resp. složitější, vykazují vyšší přesnost v detekci pokročilé fibrózy. Na druhou stranu však jednodušší testy můžeme využít zadarmo, kdykoli a velmi rychle. Je nezpochybnitelné, že se neinvazivní metody diagnostiky jaterní fibrózy za poslední roky staly klíčovou modalitou v péči o pacienty s chronickým jaterním onemocněním.

Možnosti antifibrotické terapie

Ačkoli procesy fibrogenese a regrese fibrózy představují vysoce komplexní a do jisté míry heterogenní děje, detailní objasnění dysregulace HSC na molekulární úrovni přináší nové terapeutické možnosti a strategie léčby pacientů s chronickými jaterními onemocněními. Aktuálně probíhá celá řada studií, které přinášejí velmi slibné výsledky stran efektu přímé antifibrotické léčby. Nadále však platí, že u většiny chronických jaterních chorob je hlavním předpokladem úspěšné léčby odstranění základního vyvolávajícího agens s možností přesné a opakované monitorace vývoje jaterní fibrózy v čase (22).

Terminace chronického jaterního poškození je spojena s odstraněním patologického prozánětlivého prostředí a ztrátou aktivovaných HSC. Deaktivace a/nebo redukce HSC s profibrogenním fenotypem proto představuje účinnou terapeutickou modalitu bez ohledu na vyvolávající agens. V teoretickém výzkumu se pracuje především se 2 přístupy:

1. navození nefibrogenního stavu HSC např. indukci senescence (stárnutí) HSC nebo pomocí ektopického transkripčního přeprogramování HSC do buněk charakteru hepatocytů bez fibrogenního potenciálu a
2. přímá indukce smrti HSC, které jsou ve svém aktivovaném stavu velmi rezistentní k signálům vedoucím k iniciaci buněčné smrti.

Mezi potencionální léčebné modalitativ patří např. agonisté PPAR α , agonisté farnesoid X receptoru, nebo blokátory chemokinových recep-