

Neinvazívne markery pečeňovej fibrózy

MUDr. Eva Ďurovcová, PhD., MUDr. Lenka Oravcová

Medirex, a. s., Košice

Potvrdenie prítomnosti a stupňa fibrózy je dôležitou súčasťou posudzovania závažnosti ochorenia u pacientov s chronickými hepatopatiami. Biopsia pečene je zlatým štandardom na určenie rozsahu fibrózy a zápalového postihnutia, má však svoje obmedzenia, ako je napr. chyba pri odbere vzorky a variabilita v hodnotení. V uplynulých desaťročiach boli validované viaceré neinvazívne metódy, t. j. sérové biomarkery a zobrazovacie metódy, ktoré preukázali porovnateľnú prediktívnu hodnotu pri potvrdení alebo vylúčení závažnej fibrózy alebo cirhózy, pričom ich prediktívna schopnosť je nižšia pri klasifikácii počiatočných a miernych stupňov fibrózy. Kombinácia neinvazívnych testov môže byť užitočná pri identifikácii pacientov, ktorí vyžadujú antivirotickú liečbu a tiež pri monitorovaní antifibrotickej liečby bez potreby biopsie.

Kľúčové slová: chronické ochorenia pečene, fibrogenéza, neinvazívne biomarkery, skórovacie systémy

Non-invasive markers of liver fibrosis

Determining the presence and degree of fibrosis is an important step in the assessment of disease severity in patients with the chronic liver disease. Liver biopsy has been the gold standard for estimating the extent of fibrosis and inflammation, although the procedure has some limitations such as sampling error and variability in interpretation. Non-invasive tests, e. g. serum biomarkers and imagine-based tests have been validated during the past decades and have been shown to be equally predictive in ruling out fibrosis or ruling in advanced fibrosis or cirrhosis, with more limited predictive ability when classifying intermediate stages. Using a combination of serum markers and imaging tests can help identify patients who require antiviral treatment sooner and also in the monitoring of antifibrotic therapy without the need for biopsy.

Keywords: chronic liver disease, fibrogenesis, non-invasive biomarkers, scoring systems

NewsLab, 2017; roč. 8 (2): 100 – 104

Úvod

Výskyt chronických ochorení pečene (COP) v dnešnej modernej dobe narastá a celosvetovo predstavujú poprednú príčinu mortality. Špecifické postavenie pečene v centre metabolických funkcií organizmu a unikátne krvné zásobenie predisponujú tento orgán na viacnásobné potencionálne riziko poškodenia. Pečeň je atakovaná vírusmi, toxínmi (alkohol, lieky, drogy) a naším nezdravým a rýchlym životným štýlom, ktorý zahŕňa fyzickú inaktivitu, nadbytočný príjem kalórií, nezdravý fastfood alebo prechemizované potraviny. Nie je prekvapením, že najčastejšími príčinami COP sú vírusové hepatitídy typu C a B (VHC, VHB), nealkoholová tuková choroba pečene (NAFLD) a alkoholová choroba pečene (ALD). Kým mortalita na kardiovaskulárne, onkologické a respiračné choroby vykazuje stabilizovaný, až mierne klesajúci trend, mortalita na COP narastá.

V súčasnosti je takmer 30 miliónov obyvateľov Európy postihnutých rôznymi formami COP. Vírusom hepatitídy C je v európskych krajinách infikovaných 19 miliónov z celkového počtu 750 miliónov obyvateľov, pričom prevalencia infekcie v jednotlivých krajinách kolíše medzi 0,15 – 3,26 %⁽¹⁾. Prevalencia NAFLD, najčastejšej hepatopatie v európskej populácii, kolíše v dospeljej populácii medzi 4 – 49,6 % a u pacientov s diabetom 2. typu medzi 42,6 – 69,5 %^(2,3).

Súčasťou štrukturálnych a funkčných zmien pri chronických ochoreniach pečene je fibróza, ktorá priamo koreluje s rizikom vzniku cirhózy a jej komplikácií (portálna hypertenzia, hepatocelulárny karcinóm). Stupeň fibrózy predstavuje najvýznamnejší prognostický faktor COP. Manažment

pacientov s COP zahŕňa potvrdenie a staging fibrózy, ktorý identifikuje jedincov so zvýšeným rizikom progresie do cirhózy, a tiež grading fibrózy, ktorý posúdi stupeň zápalovej alebo metabolickej odpovede a v prípade VHC predikuje pravdepodobnosť dosiahnutia trvalej liečebnej odpovede na antivirotickú liečbu⁽⁴⁾.

Fibrogenéza

Pečeňovú fibrózu možno definovať ako štrukturálnu predstavbu tkaniva s nadmerným ukladaním väzivovej hmoty. Fyziologickou reakciou na nekrózu či apoptózu hepatocytov je aktivácia zápalovej kaskády a následne fibrogenézy. Tento proces zahŕňa ukládanie extracelulárnej hmoty (ECM), ktorá vedie k oprave a regenerácii, ak je vyvážená fibrolýzou. Fibrogenéza aj fibrolýza sú indukované a udržiavané pôsobením viacerých typov pečeňových buniek, ktoré sa aktivujú rôznymi vyvolávajúcimi príčinami (**obrázok 1**).

Kľúčové postavenie medzi špecializovanými bunkami pečeňovej fibrogenézy majú hviezdicovité bunky, nazývané aj perisinusoidálne lipocyty alebo Itove bunky, ktoré sú schopné premeny na myofibroblasty. K aktivácii a proliferácii hviezdicovitých buniek prispieva celá plejáda profibrogénnych a promitogénnych faktorov uvoľňovaných z iných typov buniek, napr. hepatocytov (IL-33), Kupferových buniek (TGF- β , TGF- α – transforming growth factor- β , α), trombocytov (PDGF – platelet-derived growth factor, TGF- β), endotelových sínusoidálnych buniek (endotelín), monocytov a ďalších prevažne zápalových buniek (CTGF – connective tissue derived growth factor, INF- γ , IL1- β , CD163).

Extracelulárna hmota pozostáva z 2 typov makromolekúl: a. kolagénov typu I, III, V a VI a b. nekolagénových molekul: glykoproteínov (fibronektín, laminín, tenascín), proteoglykánov a glykozaminoglykánov (kyselina hyalurónová, chondroitínsulfát, dermatansulfát). Počas fibrogenézy pribúda v pečeni kolagén typu I, ktorého podiel sa zvyšuje až na 60 – 70 % celkového kolagénu, kým v zdravej pečeni sú kolagény I a III zastúpené v pomere 1 : 1.

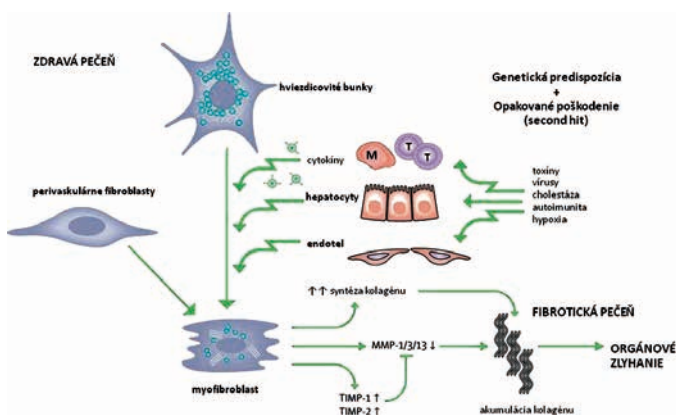
Rozvoj pečenej fibrózy je výsledkom nerovnováhy medzi zvýšenou tvorbou ECM a jej zníženým odbúraním. Na odbúraní ECM sa zúčastňujú tkanivové enzýmy, metaloproteinázy (MMP), ktorých funkciu modulujú viaceré tkanivové inhibítory (TIMP-1, -3)⁽⁵⁾. V situácii, keď fibrogenéza prevažuje nad fibrolýzou, napr. pri pretrvávajúcom etiologickom faktore, prejaví sa patologickým zmožením väzivového tkaniva, vaskulárnymi aj nodulárnymi regeneratívnymi zmenami, vedúcimi k poruche štruktúry a následne funkcie pečene.

Diagnostika fibrózy

Pečeňová biopsia ostáva historicky zlatým štandardom v určovaní tzv. stagingu a gradingu pečenej choroby vírusovej aj nevírusovej etiológie. V prvom prípade sa hodnotí stupeň zápalu a nekrózy hepatocytov, v druhom stupeň zjazvenia, t. j. rozsah periportálnej fibrózy až cirhózy. Z mnohých histologických stupnic na hodnotenie fibrózy pečene sa najčastejšie používa skórovací systém Ishak a Metavir, oba vyvinuté pre vírusové hepatitidy (**tabuľka 1**).

Nevýhodou biopsie je jej invazivita, subjektivita pri hodnotení nálezu, bolestivosť, emočná záťaž u pacienta (strach), zriedkavo aj krvácajúce komplikácie. Príčinou veľkých intra- a interindividuálnych rozdielov v hodnotení (až do 38 %) je

Obrázok 1. Schéma hepatálnej fibrogenézy zahŕňajúca zúčastnené bunky, aktivačné a regulačné pôsobky a priame aj nepriame biomarkery fibrózy (podľa Liu, 2012)



Tabuľka 1. Hodnotenie pečenej fibrózy

Ishak	Metavir	Hodnotenie fibrózy	Prognóza a riziko
0	0	žiadna	Dobrá stredno-aj dlhodobá prognóza
1	1	nízky stupeň	Dobrá strednodobá prognóza, veľmi malé riziko vzniku cirhózy alebo jej dekompenzácie do 5 rokov
2	2	mierna fibróza	
3	3	pokročilá fibróza	Riziko cirhózy alebo jej dekompenzácie do 5 rokov výrazne zvýšené
4			
5	4	cirhóza	Riziko výskytu pažerákových varixov a hepatocelulárneho karcinómu (1 – 4 % ročne)
6			

najčastejšie nedostatočná veľkosť vzorky, jej nehomogenita a miesto odberu. V snahe optimalizovať význam pečenej biopsie pri hodnotení fibrózy sú navrhnuté odporúčania týkajúce sa dĺžky (> 15 mm s minimálne 5 portobiliárnymi priestormi), priemeru vyšetrovanej vzorky (> 16 nm), použitia vhodného skórovacieho systému a erudovanosti hodnotiaceho patológa⁽⁴⁾.

U pacientov s NAFLD sa navyše vzhľadom na vysoký výskyt steatózy s nízkym rizikom progresie do cirhózy biopsia pečene nepovažuje za vhodný test prvej voľby⁽⁶⁾.

Sérové a zobrazovacie neinvazívne markery

V posledných dvoch desaťročiach sa intenzívne skúmali neinvazívne metódy hodnotenia pečenej fibrózy a cirhózy najmä s ohľadom na riziká, obmedzenia a kontraindikácie pečenej biopsie. Ich diagnostickú efektívnosť vyjadruje vypočítaná hodnota plochy pod operačnou krivkou AUROC (Area Under the Receiver Operating characteristic Curve), ktorá sa vzťahuje k referenčnému štandardu – biopsii pečene. Skúmaný diagnostický test či metóda sa vo všeobecnosti hodnotí ako dobrý, ak hodnota AUROC dosahuje viac ako 80 % a ako excelentný, ak AUROC je viac ako 90 %.

Neinvazívne metódy hodnotenia pečenej fibrózy sa delia na dve skupiny: 1. kvantitatívne stanovované sérové biomarkery, ktoré viac alebo menej odrážajú zmeny v pečeni a 2. meranie tuhosti pečene (elastografia), ktorá odráža fyzikálne vlastnosti pečenej tkaniva zmeneného fibrózou.

Sérové biomarkery

Viaceré biomarkery boli identifikované ako vhodné indikátory pečenej fibrózy. Žiaden z nich nespĺňa kritériá na ideálny biomarker, ale ich diagnostická hodnota sa výrazne zvyšuje, ak sú použité v kombináciách. Sérové markery pečenej fibrózy možno rozdeliť do dvoch základných skupín:

Nepriame markery – prevažne široko dostupné tzv. hepatálne testy, ktoré len nepriamo odrážajú produkciu a kvantitu väziva v pečeni a ich koncentrácie v krvi sa menia sekundárne v dôsledku zmien štruktúry pečene či sleziny a nárastu portálneho tlaku:

- tradičné „pečenej“ enzýmy odrážajúce poruchu integrity až nekrózu hepatocytov (AST, ALT) alebo cholestázu (GMT, ALP);
- markery odrážajúce sekundárny hypersplenizmus alebo zníženú syntézu koagulačných faktorov (trombocyty, protrombínový čas, INR – International Normalized Ratio);
- proteíny syntetizované alebo degradované pečeno (α2-makroglobulín, albumín, feritín, imunoglobulíny);
- zápalové cytokíny, o ktorých je známe, že pochádzajú z hepatocytov alebo aktivovaných zápalových buniek v pečeni (IL-6, TNF-α a pod.)

Priame markery – pochádzajú priamo z procesu fibrogenézy a v krvi sa zvyšujú v dôsledku ich zvýšeného vychytávania v hepatálnych sínusoidoch. V klinickej praxi sa doposiaľ najviac študovali nasledujúce (prehľad v 7):

N-terminálny peptid prokolagénu typu III (PIIINP) – je markerom fibrogenézy. Odštiepuje sa enzymaticky z molekuly prokolagénu III pred jeho integráciou do ECM. Nevýhodou markera je jeho nízka špecifickosť pre pečeň a možná interferencia fibrózy iného pôvodu (pľúca, obličky, črevo a pod.)

Kyselina hyalurónová (HA) – glykozaminoglykán prítomný v ECM, je rovnako priamym markerom fibrogenézy. V štúdiách s rôznymi typmi COP, avšak najmä pri chronickej VHC a NAFLD, bola potvrdená jej schopnosť detegovať pokročilú fibrózu, cirhózu a tiež poklesom reagovať na úspešnú liečbu pacientov s VHC.

Metaloproteinázy (MMP-1, -2, -9) – 3 enzýmy typu koloagenáz a gelatináz, ktoré sa priamo zúčastňujú na degradácii ECM. Ich koncentrácia v krvi nepriamo koreluje so závažnosťou fibrózy aj nekrózy pečene. V klinickej praxi sa veľmi neosvedčili.

Tkanivový inhibitor metaloproteinázy-1 (TIMP-1) – jeden z viacerých tkanivových proteínov, ktorých koncentrácia v krvi odráža intenzitu fibrogenézy. Zvýšené hodnoty TIMP-1 boli opakovane referované v rôznych štádiách fibrózy najmä u pacientov s chronickou VHC.

Cytokíny a chemokíny priamo viazané na proces fibrózy pečene boli študované najmä vo vzťahu k progresii ochorenia. TGF- β je najdôležitejším stimulátorom ukladania ECM. TGF- α podporuje proliferáciu pečenej hviezdicovitých buniek a PDGF sa zdá najúčinnším mitogénom hviezdicovitých buniek in vitro. Všetky pôsobky preukázali koreláciu so stupňom fibrózy a/alebo zápalu.

Nevýhodou všetkých spomenutých priamych markerov je ich nízka orgánová špecifickosť pre pečeň a možná interferencia fibrózy iného pôvodu (pľúca, črevo a pod.) Biochemické markery pečenej fibrózy boli v početných štúdiách validované najmä pre pacientov s chronickou VHC, VHB, NAFLD, v menšej miere pre iné chronické ochorenia pečene, napr. alkoholovú chorobu pečene a len ojedinele pre zriedkavé autoimunitné alebo metabolické pečenej ochorenia.

Boli vypracované mnohé matematické modely založené na kombináciách priamych a nepriamych sérových markerov, prípadne na kombinácii sérových markerov a zobrazovacích elastografií, ktoré sa rôznou mierou stali súčasťou rutínnej praxe v hepatológii (**tabuľka 2**). Mnohé vzorce na výpočet skóre sú patentované (FibroTest, Hepascore, FibroMeter), iné sú nepatentované (napr. APRI, Fornosov index, FIB-4). Tieto rozhodovacie algoritmy umožnili neinvazívnym spôsobom kategorizovať viac ako 90 % pacientov do kategórií nízkej, stredne závažnej a závažnej fibrózy. Treba zdôrazniť, že väčšina biomarkerov opísaných v literatúre má schopnosť predikovať pokročilú fibrózu (> 2 Ishak alebo > 2 Metavir), ale v porovnaní s pečenej biopsiou neodlišuje dostatočne presne počiatkové štádiá fibrózy a zdravú pečeň.

U pacientov s NAFLD malo najväčšiu diagnostickú efektivitu použitie modifikovaného FibroMeter testu alebo NAFLD skóre počítaného pomocou online kalkúlátora, FIB-4 alebo APRI index mali nižšiu senzitivnosť a špecifickosť^(8,9). Najviac údajov o validácii sérových biomarkerov pečenej fibrózy je u pacientov s chronickou VHC. Slovenskí autori tiež prispeli k vytvoreniu vlastného skórovacieho systému NSF (neinvazívne skóre fibrózy), ktorý bol validovaný na 104 pacientoch s VHC pred plánovanou liečbou⁽¹⁰⁾.

Tabuľka 2. Diagnostická efektivita vybraných neinvazívnych skórovacích systémov vo vzťahu k pečenej fibróze (voľne podľa Fallatah, 2014)

Názov	Parametre pre výpočet skóre	Cutoff pre fibrózu (\geq F2)	Typy COP	AUROC	SN/SP %
APRI	AST, trombocyty	>2,0	VHC VHB NAFLD	0,564 – 0,87	88/74 89/84
NAFLD skóre	vek, BMI, DM/PGT, ALT, AST, trombocyty albumín		NAFLD	0,825 – 0,89	77/73
FIB-4	vek, AST, ALT, trombocyty	> 3,25: cirhóza <1,25: vylučuje fibrózu	VHC VHB NAFLD	0,785 – 0,86 0,80 – 0,85	74/80 67/71 84/90
Fibrotest/Fibrosure modifikácie pre VHC, NAFLD, ALD	bilirubín, haptoglobín, α 2-makroglobulín, GMT, apoproteínA,	> 0,6: významná fibróza	VHC, VHB NAFLD ALD	0,72 – 0,87 0,89 0,80 – 0,83	81/84 61/80 92/91
NSF	α 2-makroglobulín, AST, ALT, ALP, Tr, feritín, inzulín, vek,	> 0: vysoké riziko fibrózy	VHC	0,895	87/92
Fibrometer	trombocyty, INR, AST, GMT, α 2-makroglobulín, HA, urea, vek	> 0,54	VHC VHB NAFLD ALD	0,88 – 0,96 0,81	81/84 92/93
ELF	HA, PIIINP, TIMP-1, vek	> 9,8: pokročilá fibróza 7,7 - 9,8: mierna fibróza	VHC, VHB NAFLD ALD	0,77 – 0,98 0,99	86/75 94/93 93/100
Fibrospect	HA, TIMP-1, α 2-makroglobulín,	> 0,42: predikuje fibrózu	VHC	0,77 – 0,831	80/71
Hepascore	Bilirubín, α 2-makroglobulín, HA, GMT, vek	\geq 0,50: významná fibróza \geq 0,84: cirhóza	VHC VHB ALD	0,	
Fornosov index	trombocyty, GMT, cholesterol, vek	> 6,9	VHC	0,90 – 0,96	94/51

Vysvetlivky: DM – diabetes mellitus; PGT – porucha glukózovej tolerancie

Medzi skórovacie systémy založené na meraní priamych biomarkerov, presadzované v súčasnosti, patrí tzv. ELF (Enhanced Liver Fibrosis) test, ktorý je súčasťou NICE odporúčaní pre manažment COP vo Veľkej Británii a v praxi používaný tiež v Austrálii⁽¹¹⁾. Test je založený na výpočte ELF skóre z meraných sérových markerov syntézy a odbúravania extracelulárnej hmoty – kyseliny hyalurónovej, PIIINP a TIMP-1. Podobne ako mnohé ďalšie modely výpočet ELF skóre zohľadňuje vek a pohlavie pacienta. Viaceré štúdie deklarovali schopnosť ELF skóre rozlíšiť závažnú, miernu a žiadnu fibrózu pečene (AUROC 0,90 – 0,82 – 0,76) a predikovať komplikácie COP^(12,13). Neinvazívny ELF test bol použitý aj v nedávnej štúdií Tanwara a kol. na monitorovanie 24-mesačnej antivirotickej liečby u pacientov s chronickou VHC (pred liečbou, po 12 a 24 mesiacoch), ktorí podstúpili aj biopsiu pečene na začiatku a na konci sledovaného obdobia⁽¹⁴⁾. Absolútne zmeny hodnôt ELF skóre po 12 mesiacoch signifikantne korelovali so zmenami ELF aj histológie po 24 mesiacoch. Výsledky tejto štúdie naznačujú, že zmeny sérových biomarkerov predikujú vývoj pečenej fibrózy účinkom liečby v zmysle jej regresie (AUROC 0,81 – 0,84) aj progresie (AUROC 0,86 – 0,91). Porovnanie priamych a nepriamych sérových biomarkerov ukázalo, že ich diagnostická efektivita pri predikcii fibrózy pečene je porovnateľná, avšak náklady, a tým aj dostupnosť priamych biomarkerov sú oveľa vyššie^(15,16). Vo väčšine európskych krajín nie sú priame markery fibrózy hrazené zo zdravotného poistenia, preto sú skúsenosti s ich využitím v rutinej klinickej praxi minimálne.

Zobrazovacie metódy na posúdenie fibrózy

Tranzientná ultrazvuková elastografia (TE) je neinvazívna metóda merania tuhosti pečenej tkaniva, ktorá sa zvyšuje so závažnosťou fibrózy aj so stúpajúcou vaskulárnou rezistenciou a portálnym venóznym tlakom. Metóda vyžíva vysokofrekvenčný ultrazvuk (MHz) a sondu, ktorá generuje a emituje do pečene nízko-frekvenčné vibrácie (50 Hz). Rýchlosť šírenia týchto vibrácií je priamoúmerná tuhosti tkaniva, ktorá je vyjadrená v kilopascaloch (kPa). Senzitivita a špecifickosť TE je vysoká u pacientov s cirhózou (až do 90 %), avšak u pacientov so stredne závažnou až pokročilou fibrózou (F2 – F4) TE dosahuje len 70 % senzitivitu a 80 % špecifitu. Cut-off hodnoty TE na potvrdenie cirhózy u pacientov s chronickou VHC kolíšu v rozmedzí 11 – 17 kPa^(17,18).

Modernou metódou na stanovenie elastických vlastností pečenej parenchýmy je aj magnetická rezonancia vo

forme tzv. **MR elastografie**. Podobne ako TE metóda využíva mechanické vibrácie s frekvenciou 40 – 90 Hz, generované pomocou zdroja nízko-frekvenčných vln. Po prechode pečeňou tieto vlny spôsobujú pohyby častíc a druhotné vlnenie, ktoré je zachytávané špeciálnymi MR technikami a softvérom na generovanie MRE obrazov vznikajú MRE elastogramy. Senzitivita MRE pre štádiá fibrózy F2 až F4 podľa Metaviru bola 98 %, 95 % a 100 %⁽¹⁹⁾.

Porovnanie neinvazívnych markerov fibrózy pečene

Priame a nepriame sérové biomarkery boli porovnávané navzájom aj vo vzťahu k TE v desiatkach štúdií. Metaanalýza Hounota a kol. (2016) 71 štúdií z obdobia 2001 – 2014 systematicky preskúmala pomocou matematicko-štatistických metód priame porovnania štyroch najčastejšie používaných a diskutovaných neinvazívnych metód u pacientov s chronickou VHC a VHB, a to FibroTest, APRI a FIB-4 skóre a tranzientnú elastografiu⁽²⁰⁾. Ich analýza potvrdila lepšiu diagnostickú efektivitu FibroTestu v porovnaní s APRI, FIB-4 a TE pri diagnóze závažnej fibrózy, kým pri diagnóze cirhózy sa testy nelíšili. Toto zistenie možno zovšeobecniť pre väčšinu komplexných skórovacích systémov založených na priamych biomarkeroch alebo kombinácii priamych a nepriamych sérových biomarkerov. Obe skupiny neinvazívnych metód na diagnózu pečenej fibrózy majú svoje výhody aj nevýhody (**tabuľka 3**), ich klinická využiteľnosť závisí vo väčšine krajín od ich dostupnosti a ceny.

Záver

Klinici majú k dispozícii dve neinvazívne alternatívy na identifikáciu závažnej fibrózy alebo cirhózy pečene. Vyšetrenie elasticity pečene najčastejšie pomocou ultrazvukovej TE je rýchle, bezpečné a relatívne dostupné. Sérové biomarkery sa používajú najmä v rôznych kombináciách na výpočet rozhodovacieho skóre alebo cut-off hodnoty, ktorá v danom skórovacom systéme slúži na vylúčenie alebo predikciu fibrózy⁽⁴⁾. Dostupnosť dostatočne citlivých a špecifických sérových biomarkerov umožňuje skrining a monitorovanie závažného ochorenia pečene vo veľkých skupinách pacientov a posúdenie skutočného rozsahu COP v bežnej populácii. Neinvazívne markery pečenej fibrózy majú svoje miesto pri určovaní štádia fibrózy u pacientov bez jasnej indikácie biopsie, u pacientov s chronickými hepatitídami vyžadujúcimi dlhodobé monitorovanie progresie fibrózy, u pacientov s autoimunitnými hepatitídami, ktorí vyžadujú monitorovanie

Tabuľka 3. Porovnanie neinvazívnych markerov fibrózy pečene

Metóda	Výhody	Nevýhody
Sérové biomarkery	Neinvazivita Automatizácia Nie je nutná hospitalizácia Reprodukovateľnosť Vysoká úroveň validácie Možnosť opakovaných vyšetrení	Nešpecifické pre pečeň Zlé rozlíšenie v nízkych štádiách fibrózy Nízka dostupnosť priamych markerov klinických laboratóriách Interferencie (zápal, hemolýza, Gilbertov syndróm)
Tranzientná elastografia	Neinvazivita Nie je nutná hospitalizácia Reprodukovateľnosť Vysoká úroveň validácie	Viazané na USG vybavenie Obmedzenia u pacientov s obezitou, úzkymi interkostálnymi priestormi, ascitom, zápalom Zlé rozlíšenie v nízkych štádiách fibrózy
MR elastografia	Dostupná na štandardných MRI zariadeniach Vyšetří celú pečeň SN a ŠP podobná s TE	Vysoká cena Limitácie u stavov s preťažením železom

dlhodobej imunosupresívnej liečby. Vývoj nových liečiv pre vybrané typy pečenej ochorenia, napr. chronickej VHC, VHB a NAFLD rovnako zvyšuje potrebu častejšieho posúdenia fibrózy v rámci monitorovania efektu liečby. Neinvazívne markery môžu byť použité aj na monitorovanie antifibrotickej liečby, pretože korelujú s histologickým nálezom pacientov a umožňujú včasnú identifikáciu pacientov, ktorí môžu profitať z dlhodobej liečby.

LITERATÚRA

1. Negro F. Epidemiology of hepatitis C in Europe. *Dig Liv Dis* 2014; 46: S158-S164.
2. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, et al. The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. *J Hepatol* 2013; 58: 593-608.
3. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif B, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64: 73-84.
4. European association for the Study of the Liver. EASL-ALEH Clinical practice guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015; 63: 237-264.
5. Liu T, Wang W, Karsdal MA, et al. Molecular serum markers of liver fibrosis. *Biomarker Insights* 2012; 7: 105-117.
6. Buzzetti E, Lombardi R, De Luca L, et al. Noninvasive assessment of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Endocrinol* 2015; 2015: Article ID 343828, 9 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2015/343828>
7. Fallatah HI. Noninvasive biomarkers of liver fibrosis: An overview. *Advances in Hepatology* 2014; 2014: Article ID 357287, 15 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/357287>.
8. Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2013; 58: 1007-1019.
9. Boursier J, Vergniol J, Guillet A, et al. Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurements by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatology* 2016; 65: 570-578.
10. Koller T, Kollerová J, Huorka M, et al. Noninvasive scoring algorithm to identify significant liver fibrosis among treatment-naive chronic hepatitis C patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 10: 1108-1115.
11. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): assessment and management. (júl 2016). Dostupné na Internete: NICE guideline [NG49]: www.nice.org.uk
12. Guha IN, Parkers J, Chattopadhyay D, et al. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: Validation the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers. *Hepatology* 2008; 47: 455-460.
13. Kim BK, Kim H-S, Yoo EJ, et al. Risk assessment of clinical outcomes in Asian patients with chronic hepatitis B using enhanced liver fibrosis test. *Hepatology* 2014; 60: 1911-1919.
14. Tanwar S, Trembling PM, Hogan BJ, et al. Noninvasive markers of liver fibrosis: on-treatment changes of serum markers predict the outcome of antifibrotic therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; 29: 289-298.
15. Castera L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis. *Gastroenterology* 2012; 142: 1293-1302.
16. Chindamo MC, Boursier J, Luiz RR, et al. Fibrosis assessment using FibroMeter combined to first generation tests in hepatitis C. *W J Hepatol* 2017; 28: 310-317.
17. Friedrich-Rust M, Ong M-F, Martens S, et al. Performance of transient elastography for staging of liver fibrosis: Meta-analysis. *Gastroenterology* 2008; 137: 960-974.
18. Tsochatzis A, Gurusamy K, Burroughs A, et al. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: A metaanalysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol* 2011; 54: 650-659.
19. Huwart L, Salameh N, ter Beek L, et al. MR elastography of liver fibrosis: preliminary results comparing spi-echo and echo-planar imaging. *Eur radiology* 2008; 18: 2535-2541.
20. Houot M, Ngo Y, Munteanu M, et al. Systemic review with meta-analysis: direct comparisons of biomarkers for diagnosis of fibrosis in chronic hepatitis C and B. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 16-29.

Aj keď v súčasnosti neinvazívne markery nie sú schopné nahradiť biopsiu pečene, významnou mierou znižujú jej potrebu. Vývoj nových špecifických biomarkerov a biomarkerov v kombinácii s novými zobrazovacími a fyzikálnymi metódami môže v budúcnosti navodiť stav, keď použité biopsie pri vyšetreniach pečene bude výnimočné.



MUDr. Eva Ďurovcová, PhD.

Medirex, a. s.
Magnezitárska 2/C, 040 13 Košice
e-mail: eva.durovcova@medirex.sk