

že máme nemocného s AMA pozitivitou, bez vyjádřené cholestázy, měli bychom ho dále sledovat (2). Riziko rozvoje PBC je v tomto případě uváděno 14–15 % v horizontu 5 let (7).

U části nemocných (30 %) s PBC můžeme prokázat přítomnost i antinukleárních protilátek (ANA). Senzitivita je nízká, ale specifická u podtypů anti sp-100 a anti gp-210 je vysoká (> 95 %) a lze je využít v případech AMA negativity (6, 8). Nespecifickým, ale poměrně častým nálezem je i polyklonální zvýšení IgM protilátek.

Histologie

Pro PBC je v jaterní histologii charakteristický nálezní nehnisavé cholangiitidy s destrukcí malých interlobulárních a septálních žlučovýchodů. Zánětlivá, převážně lymfocytární, infiltrace je lokalizována kolem malých žlučovýchodů a je tvořena převážně T-lymfocyty a menšinou populací B-lymfocytů, makrofágů a eozinofilů. Typický epitelioidní granulom se podaří prokázat v menším procentu případů. V závislosti na stadiu onemocnění je dále přítomna duktopenie, depozice kolagenu až do obrazu cholestatické jaterní cirhózy. V histologii by se měl hodnotit zejména stupeň fibrózy, duktopenie a množství orcein-pozitivních granul (2). Toto hodnocení je v současnosti preferovanější, protože lépe koreluje s prognózou, než dříve používané hodnocení dle Ludwiga a Scheuera (9).

Vzhledem k vysoké specifitě antimitochondriálních protilátek je v současné době pro potvrzení diagnózy dostatečné splnění dvou ze 3 kritérií, mezi která patří: cholestatický laboratorní obraz, pozitivita AMA a typický nálezní v jaterní biopsii. Z tohoto pohledu je dnes jaterní biopsie indikována spíše jen v nejasných případech AMA a ANA negativní PBC nebo při podezření na překryvný syndrom s autoimunitní hepatitidou (AIH) (2, 3).

Prognostické ukazatele a dispenzarizace

PBC je progresivním onemocněním s vysokým rizikem rozvoje jaterní cirhózy, portální hypertenze a všech komplikací s nimi asociovanými.

Prognóza nemocných v době diagnózy je určována na základě demografických parametrů (věk, pohlaví), základních parametrů laboratorních (zejména hodnoty sérového bilirubinu a albuminu) a pokročilosti jaterního onemocnění (histologické vyšetření a/nebo neinvazivní metody stanovení stupně jaterní fibrózy) (2, 3, 10). AMA protilátky se na vlastní etiopatogenezi nepodílejí, a proto výše jejich hladiny není ukazatelem tíže onemocnění či odpovědi k léčbě.

Ke kalkulaci odhadu rizika je používáno Mayo risk skóre (MRS), které je dále spolu s MELD skóre používáno i v rozhodování o indikaci k transplantaci jater (2, 11). Pro výpočet obou skóre jsou standardně používány webové kalkulátory (www.mayoclinic.org). I provedení jaterní elastografie dokáže přispět k určení stadia onemocnění. V případě nálezu hodnot nad 9,6 kPa (při tranzientní elastografii – TE) považujeme onemocnění za pokročilé (2).

Důležitým prognostickým ukazatelem v průběhu léčby je odpověď na terapii UDCA. Na základě vývoje základních laboratorních parametrů se u léčených nemocných, nejčastěji po 12 měsících, provádí stanovení odpovědi na léčbu (Tab. 3). Tato odpověď je podle řady retrospektivních a prospektivních dat vysoce validním ukazatelem míry rizika další progresse onemocnění (12–23).

Všichni nemocní mají být dispenzarizováni. U nemocných ve stadiu jaterní cirhózy je indikováno standardní sledování jako u ostatních nemocných s jaterní cirhózou jiné etiologie, a to jak ultrazvukové screeningové kontroly k vyhledávání hepatocelulárního karcinomu, tak i pravidelné gastroscopické kontroly k zjištění klinicky významné portální hypertenze podle daných doporučení (2). Nemocné bez jaterní cirhózy v závislosti na výše uvedených rizikových faktorech sledujeme obvykle v intervalech 6 měsíců. Vždy monitorujeme základní laboratorní ukazatele pokročilosti a aktivity choroby (sérový bilirubin, ALP, AST, albumin, trombocyty) (2). Dle možnosti je vhodné k časné diagnostice progresse onemocnění v ročních intervalech provádět jaterní elastografii. Názory na provádění dispenzárních ultrazvukových kontrol u nemocných v pokročilejším stadiu bez cirhózy nejsou jednoznačné. U nemocných s pokročilejším onemocněním (tuhost jater vyšetřená pomocí TE \geq 9,6 kPa nebo III. stadium dle jaterní histologie) a přítomnosti rizikových faktorů provádíme UZ sledování obvykle jednou za 6–12 měsíců (3).

Léčba PBC

Z pohledu testování a hodnocení výsledků léčby v randomizovaných studiích je u PBC problematická pomalá progresse onemocnění a povětšinou velký rozdíl v pokročilosti choroby u jednotlivých nemocných v době diagnózy. V řadě studií proto není adekvátně hodnocena doba přežívání nebo doba do potřeby transplantace jater. Hodnoceny jsou převážně již dříve verifikované a obecně přijímané, jak laboratorní, neinvazivní, tak histologické ukazatele rizika progresse (ALP, bilirubin, albumin, výsledky hodnocení tuhosti jater pomocí jaterní elastografie, stupeň jaterní fibrózy) (12, 14–21).

Léčba 1. linie

Ursodeoxycholová kyselina (UDCA)

Ursodeoxycholová kyselina je dnes jednoznačně léčbou první volby u všech nemocných s PBC. UDCA je u člověka terciální žlučovou kyselinou a v lidské žluči je obsažena v 1–3 %. Jedná se o 7 β -epimer chenodeoxycholové kyseliny (CDCA). Je hydrofilnější než její strukturní analog. Jak naznačuje její název, UDCA je primární žlučovou kyselinou medvěďů (Ursidae). Z jejich žluče byla v minulosti také získávána. V evropské medicíně se objevuje jako chemicky částečně syntetizovaná molekula od 70. let minulého století. První prospektivní randomizovaná studie s UDCA u nemocných s PBC byla publikována v roce 1989 (24).

Efekt UDCA je velmi široký a všechny úrovně, na kterých UDCA působí, nejsou dosud rozpoznány. V experimentu byl prokázán efekt UDCA na snížení reabsorbce hydrofobních žlučových kyselin v terminálním ileu (kompetice), zvýšení pólu hydrofilních žlučových kyselin ve žluči, stabilizaci membrán i imunomodulační efekty. V hepatocytu zvyšuje expresi BSEP (bile salt export pump), snižuje permeabilitu mitochondriální membrány a má efekt antiapoptotický (25). Na úrovni cholangiocytu zvyšuje expresi AE2, cholerézu a tím sekreci HCO₃ a ochranu cholangiocytu s antiapoptotickým a protizánětlivým efektem. V klinické praxi byl efekt UDCA na průběh PBC pozitivně testován v různých dávkách (5–25 mg/kg/den) a jako optimální se jeví podávání 13–15 mg/kg/den. Bylo prokázáno zpomalení progresse onemocnění do významné fib-