



HEPATOLOGIE

2. VYDÁNÍ 2014



Jiří Ehrmann, Petr Hůlek
a kolektiv

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována ani šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude trestně stíháno.

Prof. MUDr. Jiří Ehrmann, CSc., prof. MUDr. Petr Hůlek, CSc., a kolektiv

HEPATOLOGIE

2. vydání 2014



TIRÁŽ PUBLIKACE NA DVD:

Editoři:

Prof. MUDr. Jiří Ehrmann, CSc., prof. MUDr. Petr Hůlek, CSc.

Kolektiv autorů:

MUDr. Květa Aiglová, Ph.D., prof. MUDr. Marie Brodanová, DrSc., doc. MUDr. Radan Brůha, CSc., MUDr. Jiří Černoch, CSc., prof. MUDr. Zuzana Červinková, CSc., MUDr. Petr Dědek, Ph.D., doc. MUDr. Jiří Doležal, Ph.D., prof. MUDr. Jiří Ehrmann, CSc., prof. MUDr. Jiří Ehrmann, Ph.D., prof. MUDr. Pavel Eliáš, CSc., MUDr. Tomáš Fejfar, Ph.D., MUDr. Soňa Fraňková, prof. MUDr. Jiří Horák, CSc., MUDr. Martina Horáková, Ph.D., prof. MUDr. Ladislav Hosák, Ph.D., prof. MUDr. Petr Hůlek, CSc., MUDr. Michaela Hůlková, MRCPsych, prof. MUDr. Petr Husa, CSc., prof. MUDr. Pavel Chalupa, CSc., MUDr. Václav Jirkovský, doc. MUDr. Mgr. Milan Jirsa, CSc., MUDr. Michal Konečný, Ph.D., prof. MUDr. Jan Lata, CSc., MUDr. Kateřina, Lejhancová, Ph.D., prof. MUDr. Zdeněk Mareček, DrSc., MUDr. Jan Maňák, Ph.D., prof. MUDr. Pavel Martásek, DrSc., doc. MUDr. Martin Oliverius, Ph.D. FEBS, MUDr. Jiří Pánek, MUDr. Jaromír Petrtýl, CSc., doc. MUDr. Stanislav Plíšek, Ph.D., †doc. MUDr. Oldřich Pozler, CSc., doc. MUDr. Martin Procházka, Ph.D., doc. MUDr. Vlastimil Procházka, Ph.D., doc. MUDr. Petr Schneiderka, CSc., MUDr. Václav Šafka, Ph.D., MUDr. Jan Šperl, CSc., MUDr. Pavel Trunečka, CSc., †MUDr. Věra Tyčová, MUDr. Leoš Ungermann, Ph.D., doc. MUDr. Petr Urbánek, CSc., prof. MUDr. Vlastimil Válek, CSc., MUDr. Tomáš Vaňásek, Ph.D., prof. MUDr. Libor Vitek, Ph.D., MBA, MUDr. Mgr. Drahomíra Vrzalová, prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc.

Recenzenti:

Prof. MUDr. Marie Brodanová, DrSc.

Doc. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.

Vydání odborné knihy na DVD schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada Publishing, a.s.

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jakou svou 5652. publikaci

Odpovědná redaktorka 1. vydání Mgr. Jitka Straková, úpravy pro 2. vydání redakce Grada Publishing

Sazba a zlom Antonín Plicka

Obrázky v kapitole 2 + 3.1, 4.2a,b,c, 4.29, 4.30, 5.6, 5.10, 5.17 a 5.18 PhDr. Josef Bavor, obr. 19.6, 22.15, 25.1, 25.2a, 25.4a, 25.5a, 25.8 a 25.9 dle předloh autorů překreslila Miloslava Krédlová; ostatní obrázky dodali autoři.

1. vydání, Praha 2014

Vyrobilo EXIMPO a.s.

Publikace na DVD vznikla s podporou Nadačního fondu České hepatologické společnosti.



Kapitola 27.1 podpořena programem PRVOUK-P25/LF1/2 Univerzity Karlovy v Praze a projektem RVO-VFN64165/2013 Ministerstva zdravotnictví ČR.

Text kapitoly 16 podpořen z grantu IGA MZ ČR č. NT/14189-3.

Názvy produktů, firem apod. použité v této knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění ale nevyplynají pro autory ani pro nakladatelství žádné právní důsledky.

ELEKTRONICKÉ PUBLIKACE:

ISBN 978-80-247-8021-4 (ve formátu PDF)

Kolektiv autorů

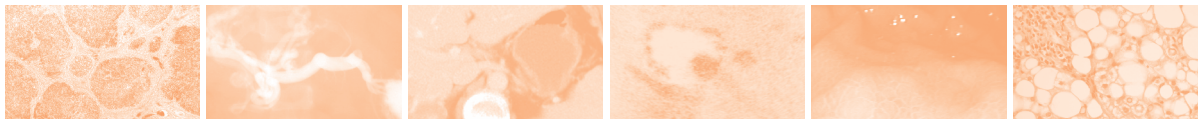
- MUDr. Květa Aiglová, Ph.D.** – II. interní klinika gastro-enterologická a hepatologická LF UP a FN, Olomouc
- Prof. MUDr. Marie Brodanová, DrSc.** – I. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha
- Doc. MUDr. Radan Brůha, CSc.** – IV. interní klinika – klinika gastroenterologie a hepatologie 1. LF UK a VFN, Praha
- MUDr. Jiří Černoch, CSc.** – gastroenterologické oddělení, Středomoravská nemocniční a.s. – odstěpný závod Nemocnice Prostějov a LF UP, Olomouc
- Prof. MUDr. Zuzana Červinková, CSc.** – Ústav fyziologie LF UK, Hradec Králové
- MUDr. Petr Dědek, Ph.D.** – Dětská klinika LF UK a FN, Hradec Králové
- Doc. MUDr. Jiří Doležal, Ph.D.** – Oddělení nukleární medicíny a Radiologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové
- Prof. MUDr. Jiří Ehrmann, CSc.** – II. interní klinika gastro-enterologická a hepatologická LF UP a FN, Olomouc
- Prof. MUDr. Jiří Ehrmann, Ph.D.** – Ústav klinické a molekulární patologie a Ústav histologie a embryologie LF UP a FN, Olomouc
- Prof. MUDr. Pavel Eliáš, CSc.** – Radiologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové
- MUDr. Tomáš Fejfar, Ph.D.** – II. interní gastroenterologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové
- MUDr. Soňa Fraňková** – Klinika hepatogastroenterologie IKEM, Praha
- Prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.** – I. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha
- MUDr. Martina Horáková, Ph.D.** – Oddělení intenzivní péče chirurgických oborů LF UP a FN, Olomouc
- Prof. MUDr. Ladislav Hosák, Ph.D.** – Psychiatrická klinika LF UK a FN, Hradec Králové
- Prof. MUDr. Petr Hůlek, CSc.** – II. interní gastroenterologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové
- MUDr. Michaela Hůlková, MRCPsych** – Tamarind Centre, medium secure forensic services, Birmingham, Velká Británie
- Prof. MUDr. Petr Husa, CSc.** – Klinika infekčních chorob LF MU a FN, Brno
- Prof. MUDr. Pavel Chalupa, CSc.** – Klinika infekčních a tropických nemocí 1. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha
- MUDr. Václav Jirkovský** – II. interní gastroenterologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové
- Doc. MUDr. Mgr. Milan Jirsa, CSc.** – Pracoviště experimentální medicíny IKEM, Praha
- MUDr. Michal Konečný, Ph.D.** – II. interní klinika gastro-enterologická a hepatologická LF UP a FN, Olomouc
- Prof. MUDr. Jan Lata, CSc.** – Katedra interních oborů LF, Ostravská univerzita v Ostravě
- MUDr. Kateřina, Lejhancová, Ph.D.** – Dětská klinika LF UK a FN, Hradec Králové
- Prof. MUDr. Zdeněk Mareček, DrSc.** – KlinMed, Praha
- MUDr. Jan Maňák, Ph.D.** – Klinika gerontologická a metabolická LF UK a FN, Hradec Králové
- Prof. MUDr. Pavel Martásek, DrSc.** – Ústav molekulární genetiky AV ČR v.v.i., Útvar BIOCEV, City Point, Praha
- Doc. MUDr. Martin Oliverius, Ph.D. FEBS** – Klinika transplantční chirurgie IKEM, Praha
- MUDr. Jiří Pánek** – Radiologická klinika LF MU a FN, Brno
- MUDr. Jaromír Petrtýl, CSc.** – IV. interní klinika – klinika gastroenterologie a hepatologie 1. LF UK a VFN, Praha
- Doc. MUDr. Stanislav Plíšek, Ph.D.** – Klinika infekčních nemocí LF UK a FN, Hradec Králové
- †Doc. MUDr. Oldřich Pozler, CSc.** – Dětská klinika LF UK a FN, Hradec Králové
- Doc. MUDr. Martin Procházka, Ph.D.** – Porodnicko-gynekologická klinika LF UP a FN, Olomouc
- Doc. MUDr. Vlastimil Procházka, Ph.D.** – II. interní klinika gastro-enterologická a hepatologická LF UP a FN, Olomouc
- Doc. MUDr. Petr Schneiderka, CSc.** – Katedra biomedicínských oborů LF Ostravská univerzita v Ostravě
- MUDr. Václav Šafka, Ph.D.** – Ústav fyziologie LF UK, Hradec Králové
- MUDr. Jan Šperl, CSc.** – Klinika hepatogastroenterologie IKEM, Praha
- MUDr. Pavel Trunečka, CSc.** – Transplantcentrum IKEM, Praha
- †MUDr. Věra Tyčová** – Fingerlandův ústav patologie LF UK a FN, Hradec Králové
- MUDr. Leoš Ungermann, Ph.D.** – Radiodiagnostické oddělení, Pardubická krajská nemocnice, a.s. a Radiologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové
- Doc. MUDr. Petr Urbánek, CSc.** – Interní klinika 1. LF UK a ÚVN, Praha
- Prof. MUDr. Vlastimil Válek, CSc.** – Radiologická klinika LF MU a FN, Brno

MUDr. Tomáš Vaňásek, Ph.D. – II. interní gastroenterologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

Prof. MUDr. Libor Vitek, Ph.D., MBA – Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky a IV. interní klinika – klinika gastroenterologie a hepatologie 1. LF UK a VFN, Praha

MUDr. Mgr. Drahomíra Vrzalová – II. interní klinika – gastro-enterologická a hepatologická LF UP a FN, Olomouc

Prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc., MBA – Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN, Praha



Obsah

Přehled použitých zkratk	XVII
--------------------------	------

Předmluva ke 2. vydání	XXV
------------------------	-----

OBEČNÁ ČÁST

1 Historie (Marie Brodanová)	3
1.1 Starověk a Řecko	3
1.2 Řím	4
1.3 Renesance	5
1.4 Osmnácté a devatenácté století	5
1.5 Dvacáté století	9
1.5.1 Laboratorní vyšetření	9
1.5.2 Morfologické vyšetření	10
1.5.3 Virové hepatitidy	10
1.5.4 Terapie	11
1.6 Žlučové kameny	11
1.7 Rozvoj hepatologie v českých zemích	12
2 Makroanatomie jater (Václav Šafka)	17
2.1 Zevní anatomie jater	17
2.2 Vnitřní struktura jater	18
2.3 Funkční dělení jater	18
2.4 Portální systém	18
2.5 Lokality portosystémových kolaterál	20
2.6 Arteriální zásobení	20
2.7 Žilní drenáž	20
2.8 Jaterní cirkulace a mikrocirkulace	20
2.8.1 Portální strom	20
2.8.2 Sinusoidy	21
2.8.3 Arteriální zásobení	22
2.8.4 Jaterní žilní systém	22
2.8.5 Shrnutí regulace jaterního oběhu	22
2.9 Biliární systém	22

3 Funkce jater (Zuzana Červinková)	25
3.1 Funkční morfologie jater	25
3.2 Vychytávání, zpracování a sekrece látek hepatocyty	29
3.3 Tvorba a vylučování žluči	31
3.4 Metabolické funkce jater	31
3.4.1 Metabolismus sacharidů	31
3.4.2 Metabolismus aminokyselin a amoniaku	32
3.4.3 Syntéza proteinů	32
3.4.4 Metabolismus lipidů	33
3.5 Játra a vitaminy rozpustné v tucích	33
3.6 Játra jako zásobárna mědi a železa	34
3.7 Imunitní funkce jater	35
3.8 Regenerace jater	36
4 Diagnostika jaterních chorob (Květa Aiglová, Radan Brůha, Jiří Černoch, Jiří Doležal, Jiří Ehrmann jr., Pavel Eliáš, Jiří Horák, Petr Hůlek, Jiří Pánek, Jaromír Petrýl, Leoš Ungermann, Vlastimil Válek, Tomáš Vaňásek, Libor Vitek)	39
4.1 Anamnéza a objektivní nález (Petr Hůlek)	39
4.1.1 Anamnéza	39
4.1.2 Vyšetření celkového stavu	39
4.1.3 Fyzikální vyšetření jater	40
4.1.4 Hlavní příznaky onemocnění jater	42
4.1.5 Vyšetření a hlavní příznaky onemocnění žlučníku	43
4.2 Laboratorní vyšetřovací metody (Libor Vitek)	44
4.2.1 Biochemická vyšetření v hepatologii	44
4.2.1.1 Testy odrážející integritu hepatocytů	45
4.2.1.2 Testy odrážející poruchy na úrovni žlučovodů a kanalikulárního pólu jaterní buňky	46
4.2.1.3 Testy měřící syntetickou činnost jater	47

4.2.1.4	Analyty měřící transportní a exkreční kapacitu jater	48	4.6.1	Možnosti zobrazení žlučových cest	103
4.2.1.5	Testy měřící schopnost a kapacitu jater metabolizovat látky endogenní i xenogenní	49	4.6.2	Indikace k perkutánnímu výkonu	104
4.2.1.6	Laboratorní vyšetření umožňující diagnózu specifických jaterních chorob	50	4.6.3	Komplikace perkutánního výkonu	105
4.2.2	Sérologická laboratorní vyšetření u jaterních chorob	52	4.6.4	Příprava před výkonem	105
4.2.3	Imunologická vyšetření v diagnostice jaterních onemocnění	54	4.6.5	Perkutánní výkony na žlučových cestách	105
4.2.4	Hematologické abnormality u jaterních chorob	55	4.6.6	Současný stav perkutánních výkonů na žlučových cestách	110
4.3	Kvantifikace jaterních funkcí (<i>Jiří Horák</i>)	56	4.6.7	Péče o nemocného se zavedeným PTD drénem	112
4.3.1	Funkční třídění jaterní cirhózy podle Childa a Pughy	56	4.7	Transkutánní cholangioskopie (<i>Jiří Černoch</i>)	114
4.3.2	Chromoexkreční zkoušky	57	4.7.1	Technika transkutánní cholangioskopie	115
4.3.3	Clearance kofeinu	57	4.7.2	Indikace k transkutánní cholangioskopii	116
4.3.4	Galaktózový eliminační test	57	4.8	Jaterní biopsie (<i>Jiří Ehrmann jr., Květa Aiglová</i>)	125
4.3.5	Dechové testy se substráty značenými uhlíkem ¹⁴ C	57	4.8.1	Metody jaterní biopsie	125
4.3.6	Dechové testy se substráty značenými uhlíkem ¹³ C	58	4.8.2	Příprava pacienta, technika odběru	125
4.4	Zobrazování postižení hepatobiliárního systému (<i>Leoš Ungermann, Pavel Eliáš, Jiří Doležal</i>)	59	4.8.3	Indikace a kontraindikace jaterní biopsie	125
4.4.1	Zobrazovací anatomie jater a biliárního systému	59	4.8.4	Komplikace jaterní biopsie	126
4.4.2	Přehled zobrazovacích metod používaných při diagnostice postižení jater	61	4.8.5	Zpracování, hodnocení a popis nejvýznamnějších obrazů jaterní biopsie	127
4.4.3	Uplatnění základních zobrazovacích modalit v diagnostice postižení hepatobiliárního systému	65	4.8.5.1	Zpracování jaterní biopsie	127
4.4.3.1	Difuzní jaterní léze	65	4.8.5.2	Hodnocení jaterní biopsie	127
4.4.3.2	Portální hypertenze	69	4.8.5.3	Nejvýznamnější makroskopické obrazy jaterní biopsie	128
4.4.3.3	Jaterní pseudotumory	70	4.8.5.4	Nejvýznamnější histologické obrazy jaterní biopsie	129
4.4.3.4	Benigní jaterní tumory	74	4.9	Katetrizace jaterních žil a transjugulární biopsie jater (<i>Jaromír Petrtyl, Radan Brůha</i>)	144
4.4.3.5	Maligní jaterní tumory	76	4.9.1	Katetrizace jaterních žil	144
4.4.3.6	Postižení biliárního systému	86	4.9.2	Transjugulární biopsie jater	145
4.5	Endoskopické diagnostické a terapeutické metody (<i>Tomáš Vaňásek, Tomáš Fejfar</i>)	91	5	Jaterní symptomy (<i>Radan Brůha, Jiří Ehrmann, Tomáš Fejfar, Milan Jirsa, Jan Lata, Zdeněk Mareček, Jaromír Petrtyl, Petr Schneiderka, Václav Šafka, Tomáš Vaňásek, Libor Vitek</i>)	149
4.5.1	Endoskopické metody využívané v hepatologii	91	5.1	Ikterus (<i>Petr Schneiderka, Jiří Ehrmann, Milan Jirsa, Libor Vitek</i>)	149
4.5.2	Přehled základních metod	91	5.1.1	Patobiochemie žlučových barviv	150
4.5.3	Endoskopie u akutního krvácení při portální hypertenzi	93	5.1.1.1	Degradace hemoglobinu, štěpení hemu a vznik bilirubinu	150
4.6	Perkutánní zobrazovací metody a intervenční výkony na žlučových cestách (<i>Vlastimil Válek, Jiří Pánek</i>)	103	5.1.1.2	Bilirubin a jeho další přeměna	151
			5.1.1.3	Hyperbilirubinemie	153
			5.1.2	Klinický obraz ikteru	155
			5.1.2.1	Rozložení žloutenky ve tkáních	155
			5.1.2.2	Klinická klasifikace ikteru	155
			5.1.2.3	Familiární hyperbilirubinemie	158

5.2 Cholestáza (<i>Milan Jirsa, Zdeněk Mareček, Libor Vitek</i>)	161	5.3.1.8 Stadia portální hypertenze z hlediska oběhových změn	179
5.2.1 Definice cholestázy	161	5.3.1.9 Poruchy imunity	181
5.2.2 Molekulární mechanismus tvorby žluče	162	5.3.1.10 Jaterní encefalopatie	181
5.2.3 Molekulární mechanismus cholestázy	163	5.3.1.11 Portální hypertenze versus jaterní insuficience	181
5.2.4 Adaptivní odpověď na cholestázu	163	5.3.2 Krvácení při portální hypertenzi (<i>Tomáš Fejfar, Tomáš Vaňásek, Jan Lata</i>)	183
5.2.5 Familiární intrahepatální cholestázy	164	5.3.2.1 Jícnové varixy	183
5.2.5.1 Progresivní familiární intrahepatální cholestáza	165	5.3.2.2 Žaludeční varixy	192
5.2.5.2 Benigní rekurentní intrahepatální cholestáza	166	5.3.2.3 Rektální varixy	193
5.2.5.3 Intrahepatální těhotenská cholestáza	167	5.3.2.4 Ektopické varixy	193
5.2.5.4 Další fenotypy deficitu biliární sekrece fosfolipidů	167	5.3.2.5 Portální hypertenzní gastropatie	194
5.2.5.5 Dědičné poruchy syntézy žlučových kyselin	168	5.3.2.6 Budoucnost léčby portální hypertenze	195
5.2.6 Získané syndromy intrahepatální cholestázy	168	5.3.2.7 Léčba krvácení při prehepatální portální hypertenzi	195
5.2.6.1 Poléková a toxická intrahepatální cholestáza	168	5.4 Ascites a spontánní bakteriální peritonitida (<i>Jan Lata, Tomáš Vaňásek</i>)	198
5.2.6.2 Intrahepatální cholestáza při sepsi	169	5.4.1 Ascites	198
5.2.6.3 Intrahepatální cholestáza při virové hepatitidě	170	5.4.2 Spontánní bakteriální peritonitida	203
5.2.6.4 Intrahepatální cholestáza při alkoholovém poškození jater	170	5.5 Jaterní encefalopatie (<i>Radan Brůha, Jaromír Petrýl</i>)	205
5.2.6.5 Intrahepatální cholestáza při celkové parenterální výživě	170	5.6 Mimojaterní komplikace	210
5.2.6.6 Posttransplantační cholestáza	171	5.6.1 Hepatorenální syndrom (<i>Tomáš Fejfar, Václav Šafka</i>)	210
5.2.6.7 Pooperační ikterus	171	5.6.2 Plicní poruchy při jaterním onemocnění (<i>Václav Šafka</i>)	216
5.2.7 Léčba cholestatických syndromů	171	5.6.2.1 Hepatopulmonální syndrom	216
5.2.7.1 Východiska pro farmakoterapii	171	5.6.2.2 Portopulmonální hypertenze	218
5.2.7.2 Farmakologická léčba chronických cholestatických jaterních onemocnění	172	5.7 Cirhotická kardiomyopatie (<i>Jiří Ehrmann</i>)	218
5.2.7.3 Terapie pruritu	173	5.8 Jaterní selhání	219
5.2.7.4 Další léčebná opatření	174	5.8.1 Patofyziologie jaterního selhání (<i>Václav Šafka</i>)	219
5.3 Portální hypertenze	175	5.8.1.1 Patofyziologie akutního jaterního selhání	224
5.3.1 Patofyziologie portální hypertenze (<i>Václav Šafka</i>)	175	5.8.1.2 Patofyziologie chronického jaterního selhání	225
5.3.1.1 Definice	175	5.8.2 Akutní jaterní selhání (<i>Jan Lata, Tomáš Vaňásek</i>)	226
5.3.1.2 Jaterní cévní odpor	176	5.8.2.1 Obecný přístup k nemocným s akutním jaterním selháním	227
5.3.1.3 Střevní dysfunkce	176	5.8.2.2 Akutní jaterní selhání způsobené virovými infekcemi	229
5.3.1.4 Hypersplenismus	177	5.8.2.3 Akutní jaterní selhání z toxických příčin	231
5.3.1.5 Kolaterální řečiště	177	5.8.2.4 Akutní jaterní selhání z cévních příčin	237
5.3.1.6 Systémové poruchy oběhu	178	5.8.2.5 Akutní jaterní selhání v důsledku metabolických jaterních chorob a akutní porfyrie	237
5.3.1.7 Ascites a fluidotorax	179		

SPECIÁLNÍ ČÁST

**6 Infekční choroby jater (Soňa Fraňková,
Petr Husa, Pavel Chalupa, Stanislav Plíšek,
Jan Šperl, Petr Urbánek)**

6.1 Virová hepatitida A (Petr Husa)	245
6.1.1 Etiologie	245
6.1.2 Patofyziologie	245
6.1.3 Klinický obraz	245
6.1.4 Diagnostika a diferenciální diagnostika	246
6.1.5 Komplikace	247
6.1.6 Léčba	247
6.1.7 Prognóza	247
6.1.8 Prevence a profylaxe	247
6.2 Virová hepatitida B (Petr Husa, Petr Urbánek)	247
6.2.1 Etiologie	248
6.2.2 Patofyziologie	248
6.2.3 Klinický obraz	248
6.2.4 Diagnostika	249
6.2.5 Komplikace	251
6.2.6 Léčba	251
6.2.7 Prognóza	252
6.2.8 Prevence a profylaxe	252
6.3 Virová hepatitida C (Petr Urbánek, Petr Husa)	252
6.3.1 Etiologie a epidemiologie	253
6.3.2 Laboratorní diagnostika	254
6.3.3 Klinický obraz	255
6.3.4 Léčba	256
6.3.4.1 Akutní virová hepatitida C	256
6.3.4.2 Chronická virová hepatitida C	257
6.4 Virová hepatitida D (Petr Husa, Jan Šperl)	262
6.4.1 Etiologie	262
6.4.2 Patofyziologie	263
6.4.3 Klinický obraz	263
6.4.4 Diagnostika	263
6.4.5 Komplikace	263
6.4.6 Léčba	263
6.4.7 Prognóza	264
6.4.8 Prevence a profylaxe	264
6.5 Virová hepatitida E (Petr Husa, Petr Urbánek)	265
6.5.1 Etiologie	265
6.5.2 Patofyziologie	265
6.5.3 Klinický obraz	266
6.5.4 Diagnostika a diferenciální diagnostika	266
6.5.5 Komplikace	266
6.5.6 Léčba	266

6.5.7 Prognóza	267
6.5.8 Prevence a profylaxe	267
6.6 Problematika virových hepatitid u imunosuprimovaných pacientů (Jan Šperl, Soňa Fraňková)	267
6.6.1 Infekce virem hepatitidy B	267
6.6.2 Infekce virem hepatitidy C	269
6.7 Léčba virových hepatitid u pacientů s cirhózou (Soňa Fraňková, Jan Šperl)	271
6.7.1 Jaterní cirhóza B	271
6.7.2 Jaterní cirhóza C	273
6.8 Další virová onemocnění jater (Stanislav Plíšek)	275
6.8.1 Herpetické viry (čeleď <i>Herpesviridae</i>)	275
6.8.1.1 Podčeleď alfa herpesvirů (<i>Alpha herpesvirinae</i>)	276
6.8.1.2 Podčeleď beta herpesvirů (<i>Beta herpesvirinae</i>)	278
6.8.1.3 Podčeleď gama herpesvirů (<i>Gamma herpesvirinae</i>)	280
6.9 Bakteriální, mykotické a parazitární infekce jater (Pavel Chalupa)	284
6.9.1 Hlavní bakteriální původci vyvolávající postižení jater	284
6.9.2 Mykotické infekce vyvolávající hepatobiliární postižení	288
6.9.3 Parazitární infekce postihující žlučovody nebo jaterní parenchym	290
6.9.3.1 Parazitární infekce způsobené prvky	290
6.9.3.2 Parazitární infekce způsobené červy	292
6.9.4 Ikterus při dalších infekčních chorobách	294
7 Autoimunitní postižení jater (Jiří Horák, Tomáš Vaňásek)	297
7.1 Autoimunitní hepatitida (Jiří Horák)	297
7.1.1 Klinické a laboratorní nálezy	297
7.1.2 Sérologické nálezy	298
7.1.3 Klasifikace a diagnostika	298
7.1.4 Průběh a prognóza	300
7.1.5 Léčba	300
7.1.6 Překryvné syndromy	302
7.2 Primární biliární cirhóza (Jiří Horák)	304
7.2.1 Klinické a laboratorní nálezy	304
7.2.2 Diagnostika	305
7.2.3 Léčba	306
7.2.4 Prognóza	307
7.3 Primární sklerotizující cholangitida a IgG4 asociovaná cholangitida (Tomáš Vaňásek)	308

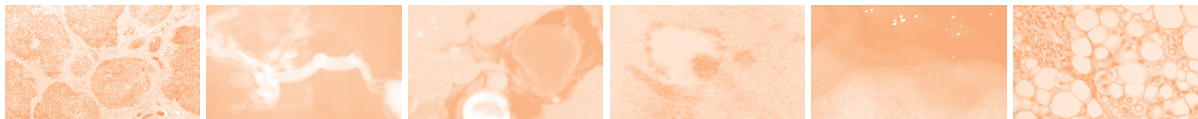
7.3.1	Klinické a laboratorní nálezy u PSC ...	308	9.1.1	Neurobiologické mechanismy vzniku závislosti	343
7.3.2	Diagnostika PSC	308	9.1.2	Vliv rodinného prostředí	344
7.3.3	PSC: průběh onemocnění a přístup k nemocnému	311	9.1.3	Osobní dispozice, obranné mechanismy ega	344
7.3.4	Léčba PSC	311	9.1.4	Psychiatrická komorbidita	344
7.3.5	Imunoglobulin G4 (IgG4) asociovaná cholangitida – pankreatitida	312	9.1.5	Genetické faktory	344
8	Alkoholem podmíněné jaterní poškození		9.2	Abúzus alkoholu	345
	(Jiří Ehrmann, Petr Schneiderka, Jiří Ehrmann jr., Libor Vitek, Tomáš Zima)	315	9.3	Závislost	345
8.1	Metabolismus a vylučování etylalkoholu	318	9.3.1	Typy alkoholové závislosti	345
8.1.1	Resorpce a vylučování etanolu	318	9.3.2	Vývoj alkoholové závislosti	346
8.1.2	Alkoholdehydrogenázová cesta oxidace etanolu	319	9.4	Odvykací stav	346
8.1.3	Mikrozomální systém oxidace etanolu	321	9.5	Alkoholová intoxikace	347
8.1.4	Oxidace etanolu katalázou	321	9.5.1	Akutní intoxikace alkoholem	347
8.2	Patobiochemie akutní a chronické intoxikace etanolem	321	9.5.2	Otrava alkoholem	347
8.2.1	Akutní intoxikace	321	9.6	Další komplikace spojené se zneužíváním alkoholu nebo závislostí	347
8.2.2	Chronická intoxikace	322	9.6.1	Psychotická porucha vyvolaná alkoholem	347
8.2.3	Etanol a reaktivní radikály	323	9.6.2	Amnestický syndrom vyvolaný alkoholem	348
8.2.4	Kandidátní geny v patogenezi alkoholového poškození jater	324	9.7	Komunikace s pacienty zneužívajícími alkohol a s již závislými nemocnými	348
8.2.5	Vybrané patogenetické mechanismy ...	324	9.8	Motivace k léčbě	348
8.3	Laboratorní vyšetření a metody detekce a stanovení etanolu v biologickém materiálu	326	9.9	Psychoterapeutická léčba	349
8.3.1	Detekce a stanovení etanolu	326	9.9.1	Kognitivně-behaviorální terapie	349
8.3.2	Biochemická vyšetření při abúzu alkoholu	327	9.9.2	Skupinová terapie	350
8.4	Epidemiologie alkoholového jaterního poškození	328	9.9.3	Rodinná terapie	350
8.5	Charakteristické morfologické změny a nálezy na játrech v důsledku alkoholového poškození ...	329	9.9.4	Individuální psychoterapie	350
8.5.1	Alkoholová jaterní steatóza	329	9.9.5	Edukace	350
8.5.2	Alkoholová hepatitida	329	9.9.6	Psychodrama	350
8.5.3	Alkoholová jaterní cirhóza	330	9.9.7	Doporučení manželkám a partnerkám mužů, kteří nadměrně pijí	351
8.6	Klinické obrazy alkoholového jaterního poškození	331	9.10	Farmakoterapie	351
8.6.1	Alkoholová jaterní steatóza	331	9.10.1	Senzitizující preparáty	351
8.6.2	Alkoholová hepatitida	332	9.10.2	Anticravingové léky	351
8.6.3	Alkoholová jaterní cirhóza	333	9.10.3	Prevence relapsu	351
8.7	Léčba alkoholového jaterního poškození	335	9.10.4	Léčba souvisejících psychických obtíží	351
8.7.1	Léčba alkoholové jaterní steatózy	335	9.11	Druhy léčby	352
8.7.2	Léčba alkoholové hepatitidy	336	9.11.1	Ústavní léčba	352
8.7.3	Léčba alkoholové jaterní cirhózy	337	9.11.2	Ambulantní léčba	352
9	Alkoholismus a abúzus alkoholu (Michaela Hůlková, Ladislav Hosák)	343	9.12	Následná péče	352
9.1	Příčiny rozvoje závislosti – přehled nejvýznamnějších teorií	343	9.13	Relaps	354
9.1.1	Neurobiologické mechanismy vzniku závislosti	343	10	Nealkoholová steatóza a steatohepatitida (Pavel Trunečka)	357
9.1.2	Vliv rodinného prostředí	344	10.1	Historie, prevalence a incidence NAFLD/NASH	357
9.1.3	Osobní dispozice, obranné mechanismy ega	344	10.2	Definice, klasifikace a histopatologie NAFLD/NASH	357
9.1.4	Psychiatrická komorbidita	344	10.3	Etiopatogeneze vzniku NAFLD/NASH	358
9.1.5	Genetické faktory	344			
9.2	Abúzus alkoholu	345			
9.3	Závislost	345			
9.3.1	Typy alkoholové závislosti	345			
9.3.2	Vývoj alkoholové závislosti	346			
9.4	Odvykací stav	346			
9.5	Alkoholová intoxikace	347			
9.5.1	Akutní intoxikace alkoholem	347			
9.5.2	Otrava alkoholem	347			
9.6	Další komplikace spojené se zneužíváním alkoholu nebo závislostí	347			
9.6.1	Psychotická porucha vyvolaná alkoholem	347			
9.6.2	Amnestický syndrom vyvolaný alkoholem	348			
9.7	Komunikace s pacienty zneužívajícími alkohol a s již závislými nemocnými	348			
9.8	Motivace k léčbě	348			
9.9	Psychoterapeutická léčba	349			
9.9.1	Kognitivně-behaviorální terapie	349			
9.9.2	Skupinová terapie	350			
9.9.3	Rodinná terapie	350			
9.9.4	Individuální psychoterapie	350			
9.9.5	Edukace	350			
9.9.6	Psychodrama	350			
9.9.7	Doporučení manželkám a partnerkám mužů, kteří nadměrně pijí	351			
9.10	Farmakoterapie	351			
9.10.1	Senzitizující preparáty	351			
9.10.2	Anticravingové léky	351			
9.10.3	Prevence relapsu	351			
9.10.4	Léčba souvisejících psychických obtíží	351			
9.11	Druhy léčby	352			
9.11.1	Ústavní léčba	352			
9.11.2	Ambulantní léčba	352			
9.12	Následná péče	352			
9.13	Relaps	354			

10.4 Diagnostika NAFLD/NASH	361	14.2.3 Akutní polékové reakce smíšeného typu	396
10.5 Vývoj a prognóza NAFLD/NASH	361	14.2.4 Jaterní steatóza	396
10.6 Léčba NAFLD/NASH	362	14.2.5 Chronické polékové jaterní léze	396
11 Genetická hemochromatóza (Jiří Horák)	367	14.2.6 Tumory jater a další onemocnění	397
11.1 Metabolismus železa	367	14.3 Klinické poznámky	397
11.2 Terminologické poznámky	367	14.3.1 Vnímavost vůči hepatotoxickému účinku xenobiotika	397
11.3 Patogeneze orgánového poškození u genetické hemochromatózy	367	14.3.2 Anamnéza	397
11.4 Genetické aspekty	368	14.3.3 Hledání příčiny toxické jaterní léze ..	397
11.5 Klinické příznaky	369	14.3.4 Objektivní příznaky	398
11.6 Diagnostika	369	14.3.5 Laboratorní nálezy	398
11.7 Často přidružené choroby	370	14.3.6 Diferenciální diagnostika	399
11.7.1 Pozdní kožní porfyrie (porphyria cutanea tarda)	370	14.3.7 Léčba	399
11.7.2 Chronická hepatitida C	370	14.3.8 Prognóza	399
11.7.3 Alkoholová jaterní léze	371	15 Hepatální postižení při lipidóze, glykogenóze a amyloidóze (Petr Schneiderka)	401
11.7.4 Nealkoholová steatohepatitida	371	15.1 Lipidózy	401
11.7.5 Hepatocelulární karcinom	371	15.1.1 Gaucheroва choroba	401
11.8 Diferenciální diagnóza	371	15.1.2 Niemannova-Pickova choroba	402
11.9 Léčba	371	15.1.3 Choroba z ukládání esterů cholesterolu	402
11.10 Screening genetické hemochromatózy	371	15.1.4 Lipoproteinové poruchy	403
12 Wilsonova choroba (Zdeněk Mareček, Radan Brůha)	375	15.1.4.1 Hypolipoproteinemie	403
12.1 Chorobné stavy spojené s poruchou metabolismu mědi	375	15.1.4.2 Hyperlipoproteinemie	403
12.2 Historie Wilsonovy choroby	375	15.2 Glykogenózy	404
12.3 Definice	376	15.2.1 Metabolismus glykogenu	404
12.4 Genetika	376	15.2.2 Jaterní a svalové glykogenózy	404
12.5 Klinický obraz	377	15.2.3 Glykogenózy typu I	405
12.5.1 Neurologicko-psychiatrická forma ...	377	15.2.4 Ostatní glykogenózy	405
12.5.2 Jaterní forma	377	15.3 Amyloidózy	406
12.5.3 Jiné formy manifestace	378	15.3.1 Klasifikace	406
12.6 Diagnostika Wilsonovy choroby	379	15.3.2 Reaktivní systémová amyloidóza	407
12.7 Léčba	381	15.3.3 Amyloidóza z lehkých řetězců imunoglobulinů	407
12.8 Prognóza	383	16 Onemocnění jaterních cév (Petr Hůlek)	409
13 Porfyrie (Pavel Martásek)	385	16.1 Nemoci jaterní tepny	409
13.1 Akutní porfyrie (indukovatelné)	385	16.1.1 Okluze jaterní tepny	409
13.2 Chronické porfyrie (neindukovatelné)	389	16.1.2 Aneurysma jaterní tepny	409
13.2.1 Porphyria cutanea tarda	389	16.1.3 Arterio-portální píštěl	410
13.2.2 Erytropoetická protoporfyrie	390	16.2 Trombóza portální žíly a trombóza lienální žíly	410
13.2.3 Güntherova porfyrie	391	16.2.1 Trombóza portální žíly	410
14 Toxické poškození jater (Zuzana Červinková, Jan Šperl)	393	16.2.2 Trombóza lienální žíly	413
14.1 Základní mechanismy toxického poškození jater	393	16.3 Nemoci jaterních sinusoid	413
14.2 Typy jaterních lézí	395	16.3.1 Syndrom obstrukce sinusoid (venookluzivní nemoc)	413
14.2.1 Hepatocelulární nekróza	395	16.3.2 Peliosis hepatis	413
14.2.2 Poléková cholestáza (ikterus)	395	16.3.3 Dilatace sinusoid	413
		16.3.4 Infiltrace sinusoid	414

16.4 Nemoci jaterních žil	414	20 Onemocnění jater a žlučových cest	
16.4.1 Buddův-Chiariho syndrom	414	v těhotenství (Martin Procházka, Jiří Ehrmann sr.) ...	463
17 Chronické hepatitidy (Jiří Ehrmann,		20.1 Změny jater a žlučových cest ve fyziologickém	
Petr Hůlek)	419	těhotenství	463
17.1 Klasifikace chronických hepatitid	419	20.2 Jaterní funkce	463
17.2 Epidemiologie chronických hepatitid	420	20.3 Onemocnění jater a žlučových cest specifická	
17.3 Patogeneze chronických hepatitid	421	pro těhotenství	464
17.4 Klinický obraz chronických hepatitid	421	20.3.1 Preeklampsie, eklampsie a HELLP	
17.5 Diagnostika chronických hepatitid	422	syndrom	464
17.5.1 Časové hledisko	422	20.3.2 Akutní těhotenská jaterní	
17.5.2 Etiologické hledisko	422	steatóza	466
17.5.3 Aktivita choroby	422	20.3.3 Těhotenská cholestáza	467
17.5.4 Stupeň jaterní fibrózy	423	20.3.4 Hyperemesis gravidarum	468
17.5.5 Posouzení jaterní funkce	424	20.4 Akutní onemocnění jater a žlučových cest	
17.6 Léčba chronických hepatitid	424	náhodně vzniklá v těhotenství	468
17.7 Prognóza chronických hepatitid	424	20.4.1 Akutní virové hepatitidy	468
18 Jaterní cirhóza (Radan Brůha, Petr Hůlek,		20.4.2 Polékové jaterní poškození	469
Jaromír Petrály)	427	20.4.3 Akutní cholecystitida	
18.1 Epidemiologie	427	a cholecystolitíáza v těhotenství	470
18.2 Klasifikace a etiologie	427	20.4.4 Buddův-Chiariho syndrom	470
18.3 Patogeneze	428	20.5 Chronická onemocnění jater a žlučových cest	
18.4 Vývoj onemocnění	431	v průběhu těhotenství	470
18.5 Diagnóza	432	20.5.1 Chronické hepatitidy	470
18.6 Léčba	432	20.5.2 Cirhóza a portální hypertenze	471
18.7 Prognóza	434	20.5.3 Wilsonova choroba	472
18.7.1 Prognostická skóre	434	20.5.4 Tumory jater v těhotenství	472
18.7.2 Přirozený vývoj jaterní cirhózy	434	20.6 Těhotenství po transplantaci jater	472
18.8 Sledování pacientů s jaterní cirhózou	436	20.7 Poškození jater hormonální antikoncepcí	472
19 Nádory a cysty jater (Martin Oliverius)	439	21 Přístup k nemocným s idiopatickými střevními	
19.1 Nezhoubné nádory jater	439	záněty (Michal Konečný)	475
19.1.1 Fokální nodulární hyperplazie	440	21.1 Idiopatické střevní záněty a primární	
19.1.2 Adenomy jater	440	sklerotizující cholangitida	475
19.1.3 Hemangiomy jater	440	21.2 Hepatobiliární komplikace konzervativní	
19.1.4 Biliární hamartomy	441	léčby idiopatických střevních zánětů	475
19.1.5 Vzácné benigní nádory jater	441	22 Dětská hepatologie (Petr Dědek, Kateřina	
19.2 Jaterní cysty	441	Lejhancová, †Věra Tyčová, †Oldřich Pozler)	477
19.2.1 Neparazitární cysty jater a cystická		22.1 Hepatobiliární onemocnění v novorozeneckém	
choroba jater	441	a kojeneckém věku	477
19.2.2 Parazitární cysty jater	443	22.1.1 Klinický obraz	477
19.3 Zhoubné nádory jater	444	22.1.2 Laboratorní obraz	478
19.3.1 Primární nádory jater	444	22.1.3 Diferenciální diagnostika	478
19.3.1.1 Hepatocelulární karcinom	444	22.1.3.1 Biliární atrezie	479
19.3.1.2 Cholangiocelulární karcinom	448	22.1.3.2 Deficit α -1-antitrypsinu	484
19.3.1.3 Jiné primární novotvary jater	452	22.1.3.3 Progresivní familiární	
19.3.2 Sekundární nádory jater	452	intrahepatální cholestáza	485
19.3.2.1 Metastázy kolorektálního		22.1.3.4 Poruchy syntézy a konjugace	
karcinomu	453	žlučových kyselin	487
19.3.2.2 Metastázy jiných zhoubných		22.1.3.5 Neonatální hemochromatóza	488
onemocnění	459	22.1.3.6 Syndrom arteriohepatální	
19.3.3 Nádory jater a transplantace	459	dysplazie	488

22.1.3.7	Nesyndromologická hypoplazie žlučových cest	489	24.1	Jaterní dieta	517
22.1.3.8	Fibrocystická onemocnění jater	489	24.1.1	Dietní režim	517
22.1.3.9	Cysta choledochu	490	24.1.2	Dietní doporučení	518
22.1.4	Obecné poznámky k léčbě cholestatického ikteru	493	24.2	Nutriční podpora	518
22.1.4.1	Výživa	493	24.2.1	Enterální výživa	519
22.1.4.2	Cholestáza	493	24.2.2	Parenterální výživa	519
22.1.4.3	Pruritus	494	25	Transjugulární intrahepatální portosystémová spojka (Václav Jirkovský, Petr Hůlek)	525
22.2	Hepatobiliární onemocnění u starších dětí	494	25.1	Historie TIPS	526
22.2.1	Klinický obraz	494	25.2	Technika vytvoření TIPS	526
22.2.2	Hepatobiliární onemocnění s akutní symptomatologií	494	25.3	Indikace a kontraindikace TIPS	529
22.2.3	Chronická hepatobiliární onemocnění	495	25.4	Hemodynamické změny po vytvoření TIPS	530
22.2.3.1	Wilsonova nemoc	496	25.5	Dysfunkce TIPS	531
22.2.3.2	Autoimunitní hepatitida	498	25.5.1	Diagnostika dysfunkce TIPS	532
22.2.3.3	Sklerotizující cholangitida	501	25.5.2	Řešení a prevence dysfunkce TIPS ...	533
22.2.3.4	Nealkoholové onemocnění jater se steatózou	502	26	Transplantace jater (Pavel Trunečka)	535
22.2.3.5	Chronická hepatitida B	505	26.1	Indikace k transplantaci jater	537
22.2.3.6	Chronická hepatitida C	505	26.1.1	Obecná kritéria indikace transplantace jater	537
22.3	Nádory jater u dětí (Kateřina Lejhancová)	505	26.1.2	Posuzování pokročilosti jaterního onemocnění	537
22.3.1	Maligní jaterní tumory	505	26.1.3	Indikace k transplantaci jater pro jednotlivá onemocnění	539
22.3.1.1	Hepatoblastom	505	26.1.3.1	Transplantace jater pro akutní selhání jater	539
22.3.1.2	Hepatocelulární karcinom	507	26.1.3.2	Transplantace jater pro virové hepatitidy	542
22.3.1.3	Angiosarkom jater	507	26.1.3.3	Transplantace jater pro nádorová onemocnění	542
22.3.2	Benigní jaterní tumory	507	26.1.3.4	Transplantace jater pro alkoholovou cirhózu	544
22.3.2.1	Infantilní hepatální hemangiom	507	26.1.3.5	Transplantace jater pro autoimunitní choroby	544
22.3.2.2	Fokální nodulární hyperplazie	508	26.1.4	Posuzování rizikosti kandidáta transplantace jater	545
22.3.2.3	Adenom jater	509	26.1.5	Kontraindikace transplantace jater	546
23	Intenzivní péče v hepatologii (Jan Maňák)	511	26.2	Alokace jaterního štěpu	546
23.1	Akutní selhání jater	511	26.3	Metoda transplantace jater	547
23.1.1	Kauzální léčba	511	26.4	Imunosupresivní léčba po transplantaci jater ...	548
23.1.2	Indikace k resuscitační péči	512	26.5	Sledování pacientů po transplantaci jater	550
23.1.2.1	Encefalopatie	512	26.6	Komplikace transplantační léčby	550
23.1.2.2	Péče o oběh	512	26.6.1	Časné komplikace po transplantaci jater	551
23.1.2.3	Selhání ledvin	512	26.6.2	Imunologicky podmíněné komplikace	551
23.1.2.4	Vnitřní prostředí a metabolická péče	512	26.6.3	Pozdní komplikace po transplantaci jater	552
23.2	Chronické jaterní onemocnění	513	27	Choroby žlučníku a žlučových cest (Zdeněk Mareček, Vlastimil Procházka, Tomáš Vaňásek, Libor Vitek)	557
23.2.1	Vnitřní prostředí, metabolická péče a výživa	513			
23.2.2	Renální insuficience a hepatorenální syndrom	513			
23.2.3	Infekční komplikace	514			
23.2.4	Krvácení z varixů jícnu a žaludku	514			
23.2.5	Jaterní encefalopatie	514			
23.3	Kterí pacienti patří na JIP?	514			
24	Jaterní dieta a nutriční podpora (Drahomíra Vrzalová, Martina Horáková, Jiří Ehrmann)	517			

27.1 Choroby žlučníku (<i>Zdeněk Mareček, Libor Vitek</i>)	557	27.2.7.1 Únik kontrastní látky mimo žlučovody	592
27.1.1 Základní anatomické a fyziologické poznatky	557	27.2.7.2 Strikтуры	592
27.1.2 Diagnostika onemocnění žlučníku a žlučových cest	558	27.2.7.3 Obstrukce	592
27.1.3 Nejčastější choroby žlučníku	559	27.2.7.4 Komplikace laparoskopické cholecystektomie	592
27.1.3.1 Cholelitiáza (žlučové konkrementy)	559	27.2.8 Sklerotizující cholangitida	595
27.1.3.2 Akutní kalkulózní cholecystitida	567	27.2.9 Cysty a kongenitální biliární abnormality	595
27.1.3.3 Chronická kalkulózní cholecystitida	568	27.2.9.1 Fibropolycystická choroba	595
27.1.3.4 Akalkulózní cholecystitida	568	27.2.9.2 Polycystická choroba jater	596
27.1.3.5 Cholesterolóza a adenomyomatóza žlučníku	569	27.2.9.3 Kongenitální fibróza jater	596
27.1.3.6 Hydrops žlučníku	569	27.2.9.4 Cysty choledochu	597
27.2 Choroby žlučových cest (<i>Vlastimil Procházka, Tomáš Vaňásek</i>)	571	27.2.9.5 Caroliho nemoc	597
27.2.1 Extrahepatální cholestáza	571	27.2.9.6 Mikrohamartomy (von Meyenbergův komplex)	597
27.2.2 Choledocholitiáza	584	27.2.9.7 Solitární cysty	599
27.2.3 Cholangitida a infekce žlučových cest	586	27.2.9.8 Kongenitální biliární abnormality ...	599
27.2.3.1 Rekurentní pyogenní cholangitida ...	587	27.2.10 Onemocnění Vaterovy papily	599
27.2.3.2 Parazitární cholangitidy	587	27.2.10.1 Periampulární nádory	599
27.2.3.3 Cholangiopatie u HIV	587	27.2.10.2 Benigní léze Vaterovy papily a jejího okolí	601
27.2.4 Hemobilie	588	27.2.11 Nádory extrahepatálních žlučových cest	601
27.2.5 Funkční poruchy žlučových cest	588	27.2.11.1 Benigní nádory	601
27.2.5.1 Biliární dyskineze	589	27.2.11.2 Karcinom žlučníku	601
27.2.5.2 Dysfunkce Oddiho svěrače	589	27.2.11.3 Karcinom žlučových vývodů (cholangiokarcinom)	602
27.2.5.3 Postcholecystektomický syndrom	590	27.2.11.4 Metastázy v oblasti hilu jater	604
27.2.6 Benigní strikтуры žlučových cest	591	Souhrn	607
27.2.7 Pooperační a posttraumatické stavy na žlučových cestách	592	Summary	609
		Rejstřík	611



Přehled použitých zkratek

5-ASA	kyselina 5-aminosalicylová
6-ECDCA	kyselina 6-etyl-chenodeoxycholová
AAA	aromatické aminokyseliny
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases (Americká společnost pro studium jaterních chorob)
AAT	alfa-1-antitrypsin
ACC	acetyl-CoA-karboxyláza
ACLF	acute-on-chronic liver failure
ADH1	alkoholdehydrogenáza
ADH2	antidiuretický hormon (adiuretin-vazopresin)
ADV	adenoviry
AGS	Alagilleův syndrom
AE2/SLC4A2	chloride-bicarbonate anion exchanger 2
AFP	alfa-1-fetoprotein
AIH	autoimunitní hepatitida
AIP	akutní intermitentní porfyrie
AIP	autoimunitní pankreatitida
AJS	akutní jaterní selhání
AKI	akutní poškození ledvin
ALA	kyselina aminolevulová
ALDH	aldehyddehydrogenáza
ALFSG Index	Acute Liver Failure Study Group Index
ALP	alkalická fosfatáza
ALT	alaninaminotransferáza
AMA	antimitochondriální protilátky (antimitochondrial antibodies)
AMP	activated protein kinase
AMPK	proteinkináza aktivovaná AMP
ANA	antinukleární protilátky (antinuclear antibodies)
ANF	atriální natriuretický faktor
anti-HAV	protilátky proti viru hepatitidy A
anti-HBc	protilátky proti jádrovému antigenu hepatitidy B
anti-HBe	protilátky proti e-antigenu hepatitidy B
anti-HBs	protilátky proti povrchovému antigenu hepatitidy B
anti-HCV	protilátky proti viru hepatitidy C
anti-HDV	protilátky proti viru hepatitidy D
anti-HEV	protilátky proti viru hepatitidy E

anti-HGV	protilátky proti viru hepatitidy G
anti-LC	anticytosolové protilátky
anti-LKM	protilátky proti mikrozomům jater a ledvin
anti-SLA	protilátky proti solubilním antigenům
Apaf-1	apoptotic peptidase activating factor 1
aPTT	aktivovaný parciální tromboplastinový čas
ARDS	syndrom akutní dechové tísně (acute respiratory distress syndrome)
ARFI	pulzní sonoelastografie
ARPKD	autozomálně recesivní polycystické onemocnění ledvin
ASC	autoimunitní sklerotizující cholangitida
ASMA	protilátky proti hladkému svalu (smooth muscle antibodies)
AST	aspartátaminotransferáza
ATP	adenozintrifosfát
ATP-7B	protein odstraňující měď z cytosolového ligandu
BA	biliární atrezie
BAL1	bioarteficiální játra (bioartificial liver)
BAL2	bronchoalveolární laváž
BCM	tělesná buněčná hmota
BIA	bioelektrická impedanční analýza
BL	biologická léčba
BMI	body mass index
BRIC	benigní rekurentní intrahepatální cholestáza
BRTO	balloon-occluded retrograde transvenous obliteration
BSEP	membránový transportér pro žlučové soli (bile salt export pump)
BSP	bromsulfoftalein
CA 19-9	karbohydrátový antigen 19-9
cAMP	cyklický adenosinmonofosfát
CAR	constitutive androstane receptor
CASH	chemotherapy associated steatohepatitis
CCC (CCA)	cholangiocelulární karcinom
cccDNA	kovalentně vázaná deoxyribonukleová kyselina
CCK	cholecystokinin
CDT	karbohydrát deficientní transferin
CEA	karcinoembryonální antigen
CESD	choroba z ukládání esterů cholesterolu (cholesterol ester storage disease)
CEUS	dynamická kontrastní ultrasonografie (contrast-enhanced ultrasound)
cEVR	úplná časná virologická odpověď (complete early virological response)
CFTR	cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
CIC	contraceptive-induced cholestasis
CMV	cytomegalovirus
CNS	centrální nervová soustava
CoA	koenzym A
CPP	perfuzní tlak mozku (cerebral perfusion pressure)
CREB	cAMP response element binding
CREST	syndrom podkožní kalcifikace (C), Raynaudův fenomén (R), porucha motility ezofagu (E), sklerodaktylie (S), teleangiektázie (T)
CT	počítačová tomografie (computed tomography)
CTAP	CT arteriální portografie
CTGF	růstový faktor tkáňového pojiva (connective tissue growth factor) bez českého výraz
CTHA	CT hepatální arteriografie
CYP	cytochrom P450
ČSIM	Česká společnost intenzivní medicíny

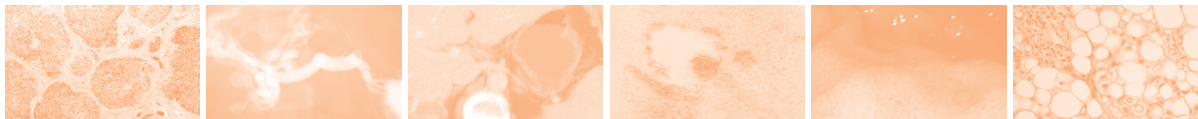
DAA	přímo působící virostatika (directly acting antivirals).
DALY	agregovaný parametr vyjadřující roky ztraceného zdravého života (the disability adjusted life year)
DCD	dárce po smrti srdce
DEXA	dual-energy X-ray absorptiometry
DFA	přímá fluorescenční analýza (direct fluorescent assay)
DIA	analýza digitálního zobrazení (digital image analysis)
DIC	diseminovaná intravaskulární koagulace (disseminated intravascular coagulation)
DIPS	direct intrahepatic portosystemic shunt
DISC	death inducing signalling complex
DPM	ductal plate malformations
DRTA	distální renální tubulární acidóza
DSA	digitální subtrakční angiografie
dsDNA	dvouvláknová DNA (double strand DNA)
DVR	opožděná virologická odpověď (slow/delayed virological response)
DWI	difúzně vážené sekvence
EASL	European Association for the Study of the Liver (Evropská asociace pro studium jater)
EBNA	expressing B cells
EBV	virus Epsteina-Barrové
ECCA	extrahepatální cholangiocelulární karcinom
ECD	extendovaná kritéria
ECM	extracelulární masa
ECT	extracelulární tekutina
EEG	elektroencefalografie
EHE	epiteloidní hemangioendoteliom
EHPVO	extrahepatální obstrukce portální žíly (extrahepatic portal vein obstruction)
ELFO	elektroforéza
ELISA	enzymová imunoanalýza (enzyme-linked immunosorbent assay)
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
eNOS	endoteliální syntáza oxidu dusnatého
EPP	erytropoetická protoporfýrie
E-PST	endoskopická papilosfinkterotomie
ERCP	endoskopická retrográdní cholangiopankreatikografie
ESWL	extrakorporální litotrypse rázovou vlnou (extracorporeal shock wave lithotripsy)
ETVR	virologická odpověď na konci léčby
EUS	endoskopická ultrasonografie
EVR	časná virologická odpověď (early virological response)
FAEE	etylestery mastných kyselin
FDA	Food and Drug Administration (Úřad pro kontrolu léčiv a potravinových výrobků – v USA)
FDG	2-fluoro-2-deoxy-D-glukóza
FFA	volné mastné kyseliny
FHVP	tlak ve volné jaterní žíle (free hepatic venous pressure)
FIC1	familiární intrahepatální cholestáza typu 1 (familial intrahepatic cholestasis type 1)
FISH	fluorescenční hybridizace (fluorescence <i>in situ</i> hybridization)
FLHCC	fibrolamelární hepatocelulární karcinom
FNH	fokální nodulární hyperplazie
FXR	farnesoid X-aktivovaný nukleární receptor
GABA	kyselina gama-aminomáselná
GAVE	gastrická antrální vaskulární ektázie
GDB	celková zátěž lidstva nemocí (global burden of disease)
GF	glomerulární filtrace
GGT	gamaglutamyltransferáza
GIP	gastrointestinální polypeptid

GLI	glukagon-like imunoreaktivita
glut	glukózový transportní protein
GMT	enzym glycin-sarkosin N-metyltransferáza
GPx	glutathionperoxidáza
GSH	glutathion
GST	glutathion-S-transferáza
GvHD	reakce štěpu vůči hostiteli (graft versus host disease)
GWAS	genome-wide association studies
HAI	histological activity index
HAV	virus hepatitidy A
Hb	hemoglobin
HB	hepatoblastom
HbcAg	jádrový antigen hepatitidy B (hepatitis B core antigen)
HbeAg	e-antigen hepatitidy B
HBIG	specifický imunoglobulin proti hepatidě B
HbsAg	povrchový antigen hepatitidy B (hepatitis B surface antigen)
HBV DNA	DNA viru hepatitidy B
HBV	virus hepatitidy B
HCC	hepatocelulární karcinom
hCG	lidský choriový gonadotropin (human chorionic gonadotropin)
HCP	hereditární koproporfyrie
HCV RNA	RNA viru hepatitidy C
HCV	virus hepatitidy C
HD	hemodialýza
HDA	g-antigen hepatitidy D
HDL	lipoprotein o vysoké hustotě (high density lipoprotein)
HDV RNA	RNA viru hepatitidy D
HDV	virus hepatitidy D
HELLP	syndrom hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets)
HEV RNA	RNA viru hepatitidy E
HEV	virus hepatitidy E
HGA	lidská granulocytární anaplazmóza
HGE	lidská granulocytární ehrlichioza
HGV RNA	RNA viru hepatitidy G
HGV	virus hepatitidy G
HIV	virus lidské imunodeficiency (human immunodeficiency virus)
HJA	hepatiko-jejuno-anastomóza
HLA	lidský leukocytární antigen (human leukocyte antigen)
HME	lidská monocytární ehrlichioza
HMG-CoA	3-hydroxy-3-metylglutaryl-koenzym A
HPLC	vysokoúčinná kapalinová chromatografie
HPS	hepatopulmonální syndrom
HRS	hepatorenální syndrom
HSC	jaterní hvězdíkové buňky (hepatic stellate cells)
HSCT	transplantace krvetvorných kmenových buněk
HSV	herpes simplex virus
HVPG	hepatovenózní tlakový gradient (hepatic venous pressure gradient)
CHH	chronická hepatitida
IAC	imunoglobulin G4 pozitivní cholangitida (immunoglobulin associated cholangitis)
IBD	zánětlivá choroba střeva (inflammatory bowel disease)
ICCA	intrahepatální cholangiocelulární karcinom
ICG	indocyaninová zeleň

ICP	intrahepatální těhotenská cholestáza (intrahepatic cholestasis of pregnancy)
ICP2	intrakraniální tlak
IFN	interferon
Ig	imunoglobulin
IHH	infantilní hepatální hemangiom
ICHS	ischemická choroba srdeční
IL	interleukin
INR	mezinárodní normalizovaný poměr (international normalized ratio) – vyjádření hodnoty Quickova testu
IP	intenzivní péče
ISZ	idiopatické střevní záněty
IUD	injekční uživatel drog
IVT	intravaskulární tekutina
JAK	Janusova kináza
JE	jaterní encefalopatie
JIP	jednotka intenzivní péče
LCAT	lecitin-cholesterol-acyltransferáza
LD	laktátdehydrogenáza
LDL	lipoprotein o nízké hustotě (low density lipoprotein)
LKM	protilátky proti mikrozomům jater a ledvin (liver kidney microsomes)
LSEC	endotelové buňky (liver sinusoidal endothelial cells)
LSIMS	liquid secondary ionization mass spektrometry
MCV	střední objem erytrocytů (mean corpuscular volume)
MDR	multiple drug resistance
MELD	Model of End-stage Liver Disease
MEOS	mikrozomální etanolový oxidační systém
MKRCa	metastáza kolorektálního karcinomu
MMP	matrix metaoproteinázy
MP	metaoproteináza
MR	magnetická rezonance
MRC	magnetická rezonanční cholangiografie
MRCP	magnetická rezonanční cholangiopankreatikografie
mRNA	mesengerová RNA
MRP	magnetická rezonanční pankreatikografie
MRS	Mayo risk score
M-TOR	mammalian target of rapamycin
MV	minutový srdeční výdej
NAD	nikotinamidadeninidinukleotid
NADP+	nikotinamidadeninidinukleotidfosfát
NAFLD	nealkoholová steatóza jater (non-alcoholic fatty liver disease)
NASH	nealkoholová steatohepatitida (non-alcoholic steatohepatitis)
NCT	number connecting test
NF-κB	nukleární faktor kappa B
NGAL	neutrophil gelatinase asociovaný lipocalin
NH	neonatální hemochromatóza
NK-buňky	přirození zabíječi (natural killers)
NR	null response
NRH	nodulární regenerativní hyperplazie
NSAID	nesteroidní protizánětlivé léky (nonsteroid antiinflammatory drugs)
NTCP	Na-taurocholate cotransporting polypeptide
OATP	organic anion transporting polypeptides
OCT	organic cation transporter

OLT	ortotopická transplantace jater (ortotopic liver transplantation)
pANCA	perinukleární protilátky proti cytoplazmě neutrofilů (perinuclear antineutrophil cytoplasmatic antibodies)
PAS	periodic acid schiff
PBC	primární biliární cirhóza
PBG	porfobilinogen
PC	fosfatidylcholin
PCR	polymerázová řetězová reakce (polymerase chain reaction)
PCR-RFLP	polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism)
PCT	pozdní kožní porfyrie (porphyria cutanea tarda)
PDFF	proton density fat fraction
PDGF	destičkový růstový faktor (platelet derived growth factor)
PDH	pyruvát dekarboxyláza
PE	fosfatidyletanolamin
PEG IFN	pegylovaný interferon
PEG1	perkutánní endoskopická gastrostomie
PEG2	polyetylen glykol
PET	pozitronová emisní tomografie
pEVR	neúplná časná virologická odpověď (partial early virological response)
PFIC	progresivní familiární intrahepatální cholestáza
PG	prostaglandiny
PH	portální hypertenze
PHG	portální hypertenzní gastropatie
PNPLA3	patatin-like phospholipase 3
PP	pankreatický polypeptid
PPAR	peroxisome proliferator activated receptor
PS	fosfatidylserin
PSC	primární sklerózující cholangitida (cholangioitida)
PSG	porto-systémový gradient
PTC	perkutánní transhepatální cholangiografie
PTCD	perkutánní transhepatální cholangiografie s drenáží
PTD	perkutánní transhepatální drenáž
PTLD	posttransplantační lymfoproliferativní syndrom
PV	porphyria variegata
PVR	periferní vaskulární rezistence
PVR	plicní cévní odpor
PVS	peritoneovenózní spojka
PXR	pregnane X-receptor
RAAS	renin-angiotenzin-aldosteronový systém
RBS	retinol-binding protein
RBV	ribavirin
RES	retikuloendotelový systém
RFA	radiofrekvenční ablace
RIBA	recombinant immunoblot assay
RNS	reaktivní formy dusíku (reactive nitrogen species)
ROS	reaktivní formy kyslíku (reactive oxygen species)
RR	response rate
RVR	rychlá virologická odpověď (rapid virological response)
SAAG	albuminový gradient sérum-ascites
SAMe	S-adenosyl-L-methionin
SBP	spontánní bakteriální peritonitida
SDR	standardized death rate

SEMS	samoexpandibilní metalický stent
SGA	Subjective Global Assessment
SIRS	syndrom systémové zánětlivé odpovědi (systemic inflammatory response syndrome)
SLA	solubilní (rozpuštěný) jaterní antigen (soluble liver antigen)
SMA	protilátky proti hladkým svalům (smooth muscle antibodies)
SNP	jednonukleotidový polymorfismus (single nucleotide polymorphism)
SNS	sympatický nervový systém
SOD	superoxiddismutáza
SOFA	sequential organ failure assessment
SOS	syndrom sinusoidální obstrukce (sinusoidal obstruction syndrome)
SPIO	superparamagnetické oxidy železa (superparamagnetic iron oxide)
SREBP-1	sterol regulatory element-binding protein 1
STAT3	signal transducer and activator of transcription 3
STH	somatotropní hormon
SVR	setrvalá virologická odpověď (sustained virological response)
SXR	receptory pro steroidy a xenobiotika (steroid and xenobiotic receptor)
TACE	transarteriální chemoembolizace (transarterial chemoembolisation)
TARE	transarteriální radioembolizace
TETA	trietylen tetramin
TGF	transformující růstový faktor (transforming growth factor)
THAD	transient hepatic attenuation difference
THID	transient hepatic signal intensity differences
TIMP	tkáňové inhibitory metaoproteinázy
TCH	transkutánní cholangioskopie
TIPS	transjugulární intrahepatální portosystémová spojka (transjugular intrahepatic portosystemic shunt)
TJB	transjugulární jaterní biopsie
TLR4	Toll-like receptor 4
TNF	tumor nekrotizující faktor (tumor necrosis factor)
TPMT	thiopurin-metyl-transferáza (thiopurine methyl transferase)
TPŽ	trombóza portální žíly
TRF	transferin
TSH	tyreotropní hormon
UC	ulcerózní kolitida
UDCA	ursodeoxycholová kyselina (ursodeoxycholic acid)
UDP-Glc	uridindifosfátglukóza
US	ultrasonografie
VBDS	syndrom mizejících žlučových (vanishing bile duct syndrome)
VEGF	vaskulární endoteliální růstový faktor (vascular endothelial growth factor)
VH	virová hepatitida
VHA	virová hepatitida A
VHB	virová hepatitida B
VHC	virová hepatitida C
VHD	virová hepatitida D
VHE	virová hepatitida E
VIP	vazoaktivní intestinální peptid
VLDL	lipoproteiny o velmi nízké hustotě (very low density lipoproteins)
VLI	valin, leucin, izoleucin
VZV	varicella zoster virus
WB	western blot
WDRS	WD rating scale
WHO	Světová zdravotnická organizace
WHVP	tlak v jaterní žíle v zaklínění (wedged hepatic venous pressure)



Předmluva ke 2. vydání

Vážení kolegové,

čtyři roky po vydání první „Hepatologie“ vám předkládáme vydání druhé, které aktualizuje a rozšiřuje vydání první z roku 2010.

K dostání bude buď na CD, nebo v e-shopu Grady v PDF verzi. Domníváme se totiž, že knižní forma publikací začíná být už i u nás nahrazována formou elektronickou. Přesto pro skalní čtenáře bude kniha v menším množství k dostání rovněž v tištěné verzi.

Finanční náklady spojené s vydáním „Hepatologie“ na CD nese tentokrát pouze Nadační fond České hepatologické společnosti.

Autoři se při aktualizaci stávajících i při tvorbě nových textů opět snažili o informace „evidence based“, což ovšem neznamená povinnost nekritického přijímání všeho, co v textu najdete.

Editorům i všem autorům šlo o předání aktuálních informací nezbytných pro léčení nemocných s chorobami jater těm, kteří mají právo nemocné léčit.

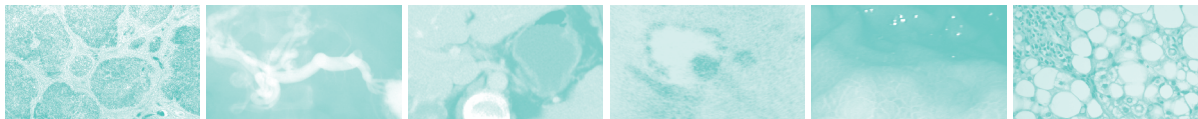
Je milou povinností editorů poděkovat autorům všech kapitol za odvedenou práci, kterou dělali ve svém volném čase.

Děkujeme nakladatelství Grada Publishing za profesionální výkon.

Jiří Ehrmann, Petr Hůlek

P. S.: Snem editorů je pravidelné doplňování informací v dalších vydáních Hepatologie v intervalu 4 let.

OBECNÁ ČÁST



Historie

Marie Brodanová

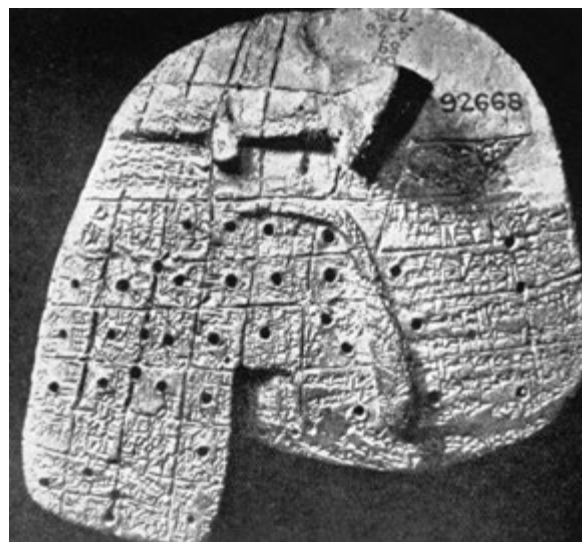
Historie hepatologie je více než historie „jednoho orgánu“. Játra ovlivňovala četné události důležité pro lidstvo již dávno před Kristem a ovlivňují je až do současnosti. Proto nepřekvapuje, že při pokusu zachytit vznik hepatologie krok za krokem bychom se dostali na rozsah až monografický. Omlouváme se proto předem, že v následujícím textu bude jistě chybět mnoho údajů, i když některých velice důležitých. Ty budou uvedeny spíše v jednotlivých kapitolách.

1.1 Starověk a Řecko

Babyloňané a Asyřané věnovali velkou pozornost inspekci jater před důležitými rozhodnutími. Byli přesvědčeni, že bohové jim dávají znamení vzhledem důležitých orgánů obětovaných zvířat, obvykle ovci, eventuálně býků. Proto prohlíželi změny povrchu jater velice pozorně. První zmínky nacházíme již v *Ebertově papyru*, egyptském lékařském textu z roku 1550 před Kristem. Již zde je možno se dočíst, že onemocnění jater lze rozpoznat jejich palpací a inspekcí. Kněží Mezopotámie znali dobře změny pozorovatelné okem – změny velikosti, barvy, povrchu. Měli již svou specifickou nomenklaturu pro jednotlivé změny povrchu jater a žlučníku. Játra sama ale nebyla blíže pitvána. Babylonští kněží vypracovali model jater ([obr. 1.1](#)), který sloužil nejen k topografii, ale i k návodu interpretace nalezených změn. Je na něm patrné již rozdělení na segmenty. Haruspikové byli přesvědčeni, že nejdůležitější předpovědní znamení lze číst z velikosti jater, především z jejich levé části. Podobných modelů byla pak nalezena celá řada v různých zemích, např. v Sumeru. Etruskové zvládli umění věštby přijaté od Babyloňanů a Asyřanů a dovedli je k dokonalosti. Můžeme se o tom přesvědčit na mnoha modelech nejen hliněných, ale

i bronzových, z nichž mnohé mají i detailnější popis jako návod k vysvětlení změn.

Umění „hepatoskopie“ se šířilo dále z Mezopotámie do Řecka a přibývalo podrobnějších popisů. Hodnocení jater začalo být používáno nejen při politických rozhodnutích, ale i v prognostických úvahách např. při onemocnění prominentních osob. [Obrázek 1.2](#) zachycuje na řecké váze věštění chrámového kněze z jater obětovaného zvířete před plánovanou válkou proti Thébám. Podobných námětů pak je známo mnohem víc, nejen na vázách, ale např. na pohřebních urnách, zrcadlech a podobně. Je uváděna celá řada předpovědí z vyšetření jater v rozhodujících státních plánech, např. vítězství Augusta v námořní bitvě u Actia (31 př. Kr.), kdy pro



Obr. 1.1 Hliněný model ovčích jater vytvořený babylonskými kněžími (2000 let př. Kr., Britské muzeum Londýn)



Obr. 1.2 Haruspik přináší játra obětovaného posvátného zvířete před válkou s Thébou (malba na řecké váze). Reprodukce je uváděna v mnoha statích věnovaných této problematice.

příznivý průběh svědčila velká játra a zdvojený žlučník, nepříznivá znamení signalizovala smrt konzula Marca Marcella v bitvě proti Hannibalovi (208 př. Kr.), stejně pak upozorňovala na nebezpečí zavraždění Caliguly (41 po Kr.) a otrávení imperátora Claudia (54 po Kr.).

Játra byla původně považována za sídlo emocí, pocitů, přání, tužeb a sexuální potence. Řekové sem navíc přenesli i sídlo „toužící duše“ na rozdíl od „racionální“ uložené v mozku, která je toužící duši nadřazená. Horatius považoval játra za orgán lásky, Juvenalis úzkosti. Mytologicky se setkáváme s významem jater především v bájích o Prométheovi, který byl bohy potrestán za přenesení ohně lidem tím, že byl přikován na skálu v Kavkaze. A každý den přilétal orel, aby se posilnil klováním tkáně Prométheových jater. Ta pak do druhého dne opět regenerovala. Tady máme první důkaz o neobvyklé regenerační schopnosti jater. Uložení jater v pravé horní části dutiny břišní a jejich úzký vztah k bránici byl znám již Homérovi (Iliada a Odyssea 8. a 7. století př. Kr.), který považoval játra za orgán vitality, jehož poranění je smrtelné.

Ačkoliv již filozofové před Sokratem znali mnoho konkrétních údajů o struktuře i funkci jater, zůstalo až na škole Hippokratově (5. a 4. století př. Kr.), aby položila vědecké základy pro pochopení onemocnění jater. Můžeme říci, že hepatologie se osvobozuje od náboženských představ a staví především na pozorování. Hippokratův rukopis *Corpus Hippocraticum* byl psán nejen Hippokratem, ale celou řadou lékařů. Dobré zdraví záviselo na příznivé kombinaci a vyváženosti

čtyř složek – krve, žluté žluči (choler), hlenu a černé žluči (melancholy). Převaha některé složky anebo změna kvality některé z nich (dyscrasia) měly za následek onemocnění. Lékaři v této době používali vyšetření břicha palpací a také upozorňovali na důležité příznaky onemocnění jater: žloutenku, vodnatelnost, odbarvení stolice, svědění, škroukání v břiše a bolesti pod pravým obloukem žeberním. Žloutenka byla chápána jako porušení složení čtyř uvedených složek zdraví. Černou stolicí považovali za hrozící příznak brzkého úmrtí. Corpus Hippocraticum uvádí již popis některých chorob jater – např. jaterního abscesu, který má být otevřen kauterem (horkým železem), je zmíněn i absces echinokokový. Ikterus a ascites byly již spojovány s jaterním onemocněním. Terapie doporučovala choleretické substance stimulující tok žluči, podávání čerstvých jater, případně vodu s vínem a medem (toto nejčastěji u žloutenek).

Aristoteles ze Stageiry (384–322 př. Kr.) popsal extrahepatální žlučovody. Nevěřil, že žluč je jednou z kardinálních šťáv těla a že vyvolává onemocnění. Považoval ji za nedůležitou sekreci. Věnoval svou pozornost arteriím a vénám v oblasti jater. Je autorem názvu aorta. Za hlavní funkci jater považoval trávení potravy a čištění krve. To může být nahrazeno plicemi.

Herophilus z Chalcedonie (asi 300–250 př. Kr.) poprvé rozpoznal dva jaterní laloky, jako první popsal portální venózní systém a pochopil jeho význam pro drenáž všech intestinálních žil.

Erastritus zavedl termín „parenchyma“ – věřil, že se játra tvoří srážením krve z krevního řečiště. Játra tedy byla považována za transformovanou krev do solidní rigidní masy. Uvádělo se, že se dělí na pět laloků. Erastritus popsal také choledochus, který podle něj absorbuje nadbytečné a nebezpečné složky žluči a odvádí je z jater. Uzávěr odtoku žluči vede ke žloutence (obstrukční) a zánětu jater. Prováděl punkci ascitu pupkem a aplikoval léky přímo na játra po otevření stěny břišní.

1.2 Řím

Římská hepatologie nebyla na takové výši jako řecká. Největším římským lékařem prvního století po Kristu byl Aulus Cornelius Celsus. Měl rozsáhlé anatomické znalosti o játrech, které používal i v chirurgické praxi, především v léčbě jaterních traumat. Aretaeus z Kapadocie popsal především příčiny a důsledky obstrukční žloutenky.

Prvním velkým mezníkem v dějinách hepatologie byl Galén z Pergamonu (131–201). Jeho poznatky byly po další tisíciletí základem hepatologického myšlení.

Popsal detailně formu a strukturu jater na základě studií jaterní tkáň, samozřejmě zvířat. Věnoval se experimentům na zvířatech, především mechanickým traumatům a jejich řešení. Jako první se snažil pochopit některé fyziologické poznatky o játrech. Popsal detailně arteriální a venózní jaterní systém. Játra považoval za vegetativní centrum kontrolované nervově vagem. Parenchym jater byl dle něj sídlem specifických funkcí jater – zdůrazňoval především nutriční význam pro šťávy přicházející z trávicího traktu, jejich retenci v játrech, transformační pochody nejrůznějších substancí přicházejících krví a vypuzovací činnost přes jaterní žíly do organismu. Neopominul ani mechanismy tvorby, zahuštění a vyprazdňování žluči do střeva. Játra byla zdrojem tepla pro činnost žaludku, v němž probíhá první trávení. Poté nutriční látky přicházejí mezenterickou a portální žílou do jater, kde jsou podrobeny sekundárnímu trávení. Galén provedl jako první podvaz jaterních žil u zvířat a sledoval následné změny v játrech. Velkou pozornost věnoval ikterům, rozlišoval již ikterus obstrukční, symptomatický a hemolytický.

V dalších letech již náboženské myšlení značně ovlivňovalo vědecké bádání (věda se stala služkou náboženství), omezilo experimenty, a tak Galénovy anatomické a fyziologické poznatky byly pasivně přijímány až do renesanční doby. Naštěstí řada Galénových poznatků byla postavena na dobrých experimentálních základech. Proto jej můžeme označit za zakladatele vědecky orientované hepatologie.

1.3 Renesance

V dalším období byly poznatky získávány jen sporadicky. O zhodnocení arabské medicíny a spojení s ostatním poznáním se pokusil Avicenna (980–1037) ve svém pětisvazkovém díle *Canon medicinae*, který má encyklopedickou koncepci, ale mnoho nového o morfologii či fyziologii jater nepřinesl. Dřívější anatomické poznatky jsou shrnuty v knize *Anatomia Mundini*, kterou vydal Moudino di Luzzi v Bologni roku 1316. Ta se stala základním pramenem anatomických vědomostí pro další dvě století.

A tak až Leonardo da Vinci (1452–1519), jistě génius lidstva, dal i hepatologii nové impulzy. Proto je také nazýván otcem moderní hepatologie. Anatomii studoval již na lidském těle, dobře se seznámil s cévní portální oblastí, intrahepatálním řečištěm i biliárním stromem. Popsal různé choroby jater, mezi nimi i jaterní cirhózu. Je škoda, že jeho práce byly lékařům skryté po dalších 300 let, a tak za hlavního renesančního hepatologa byl označen Andreas Vesalius (1514–1564). Jeho anatomic-

ké nákresy jsou cenné dosud. Také upozorňoval na vztah alkoholu k játrům.

Útoky Theophrasta Bombasta of Hohenheim, známého pod jménem Paracelsus (1493–1541), proti doktrínám Galena a Avicenny dovršily konec první epochy jaterního výzkumu. V pracích samotného Paracelsa lze vystopovat i pokusy o vysvětlení chemických pochodů, játra považoval za místo chemické a látkové transformace, především výživových a rtuťových substancí. Poznatky vycházely již z pitev lidských těl. Tak se patologická pracoviště stala důležitým místem výzkumu. Lékaři si byli jistě vědomi tohoto významu, jak o tom svědčí i nápis na pitevně v Bologni ze 16. století: *Hic locus est ubi mors gaudeat succurrere vitae*. – Pitvy opravdu pomáhaly životu.

1.4 Osmnácté a devatenácté století

Hepatologické myšlení 18. století se opírá o předchozí anatomické a fyziologické poznatky. Byly pořizovány i překlady řeckých prací, jak můžeme vidět z titulní stránky překladu Řeka Aretea Herrmannem Boerhaavem (obr. 1.3). Pokračují i experimenty, které jsou základem dalšího rozvoje hepatologie. Matthew Baillie (1761–1823) (obr. 1.4) popsal velmi detailně klinický obraz jaterní cirhózy a upozornil, že toto onemocnění je často pozorováno u těžkých alkoholiků. V jeho atlase můžeme najít i ilustraci jaterních změn u jaterní cirhózy (obr. 1.5). Za hlavní zdroj informací na poli hepatologického výzkumu je považováno dílo *Elementa physiologiae corporis humani*, které vydal v roce 1764 Albrecht von Haller. Prvním hepatologickým textem byla *Saundersova kniha*, která byla vydána roku 1797 ve Spojených státech amerických (obr. 1.6); zajímavá je jistě i její cena – 1 dolar.

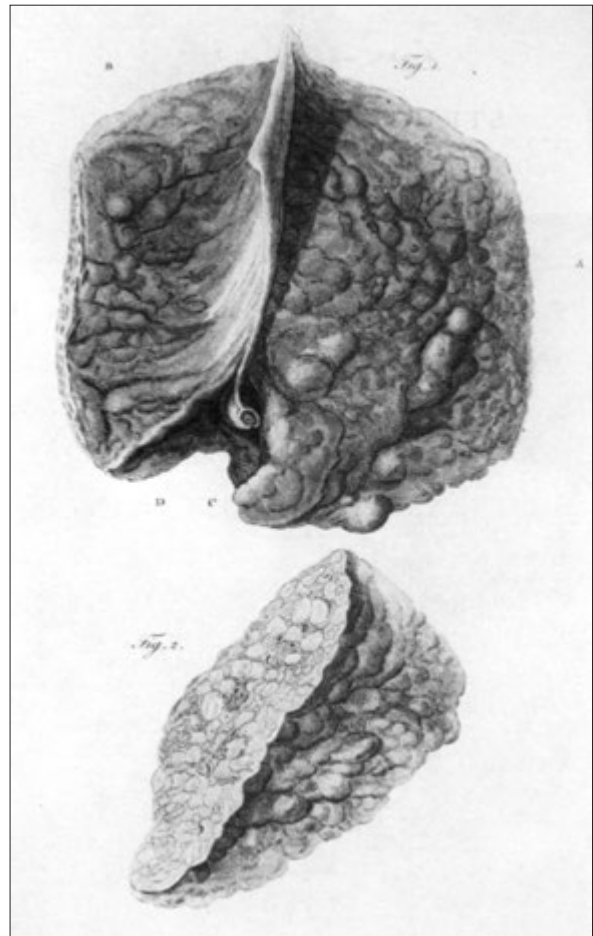
V 19. století můžeme zaznamenat velký rozkvět hepatologie. Praktické využívání mikroskopu vedlo k objevu nových základních poznatků na nové úrovni. Francis Kiernan (1800–1874) studoval strukturu jaterního lalůčku a jeho popis lze použít do současnosti. Fyziolog Claude Bernard (1813–1878) objevil v roce 1848 v játrech glykogen. Tím zpochybnil do té doby platné tvrzení, že hlavním produktem jater je žluč. V roce 1819 Laennec (1781–1826) poprvé použil název *cirrhosis*. Je nejspíše odvozen od řeckého slova „κίρρος“ (žlutý) a byl použit k označení „scvrklých, tvrdých, žlutých, pod nožem skřípajících jater“. Definici jaterní cirhózy podle histologických kritérií najdeme v práci Carswella z roku 1838 (obr. 1.7) a Eduarda Hallmanna z roku 1839.



Obr. 1.3 Titulní stránka překladu řeckého spisu do latiny v roce 1735 (překladatel: Hermann Boerhaave)



Obr. 1.4 Matthew Baillie (1761–1823)
(T. Lawrence, 1806)



Obr. 1.5 Ilustrace cirhotických jater (Bailliho atlas z roku 1800)

Významný je první histologický popis akutní nekrózy jaterních buněk Thomasem Williamsem v roce 1843. Carl von Rokitansky (1804–1878) jako první použil názvu akutní žlutá atrofie jater. Klinický obraz, hlavně jaterního kómatu, detailně rozebral Richard Bright (1789–1858). Makroskopický popis jaterní steatózy je z roku 1810. V roce 1836 Addison toto onemocnění vyčlenil jako samostatnou jednotku a v roce 1842 William Bowmann (1816–1892) přidal nález histologický. Vedoucí anglický hepatolog George Budd (1808–1882) (obr. 1.8) pak doporučoval v terapii klidnou životosprávu a tělesná cvičení.

Velká pozornost byla věnovaná „jaterní kongesci“, kterou se rozumělo překrvení jater. Byla připisována vlivu různých externích nox – alkoholu, koření, jako jsou pepř, paprika, muškátový oříšek, čaj i káva. Byla popisovaná více v tropech nebo u nemocných, kteří v tropech déle pobývali. Alfred Becquerel (1814–1862)

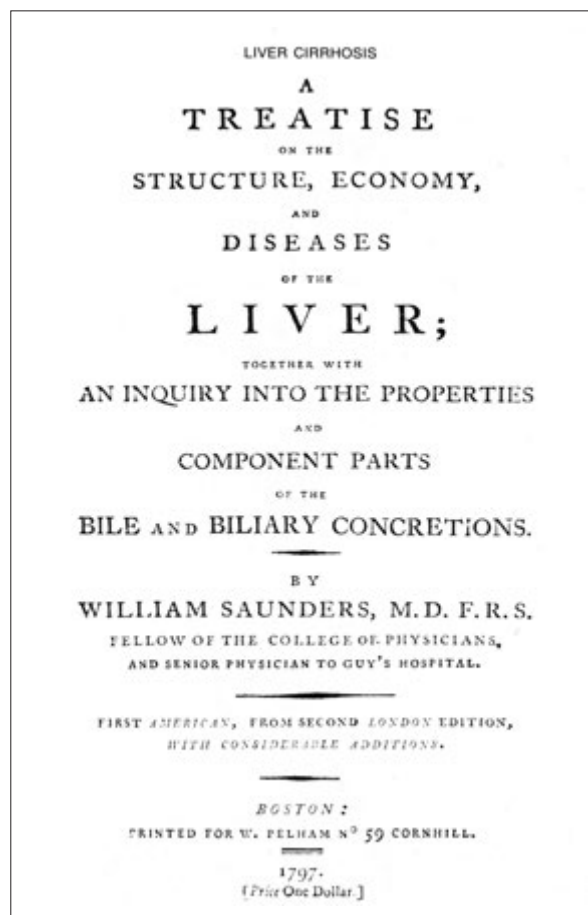
byl přesvědčen, že tato kongesce často vede k jaterní cirhóze, ale i k hnisavým procesům v játrech (abscesům).

Ačkoliv první klinické popisy často se vyskytujících žloutenek byly známy již před naším letopočtem, příčiny byly hledány a různě vysvětlovány mnohem později. Za hlavní byly považovány klimatické změny a zkažené potraviny. V roce 1842 francouzský fyziolog Chardon předpokládal přítomnost určitého „miasma“ – agens, které provokuje vznik onemocnění. V roce 1852 Rudolf Virchow (1821–1902) formuloval svou doktrínu katarální žloutenky. Domníval se, že našel anatomicko-patologickou příčinu v zátkách hlenu, které vznikají při kataru v oblastech Vaterovy papily. Virchow byl vedoucí autoritou, a tak jeho názor převládá nad kritickými hlasy (např. Carl von Liebermeistera, který se již v roce 1864 domníval, že ikterus je výsledkem infekčního zánetu jaterního parenchymu) a byl považován za platné

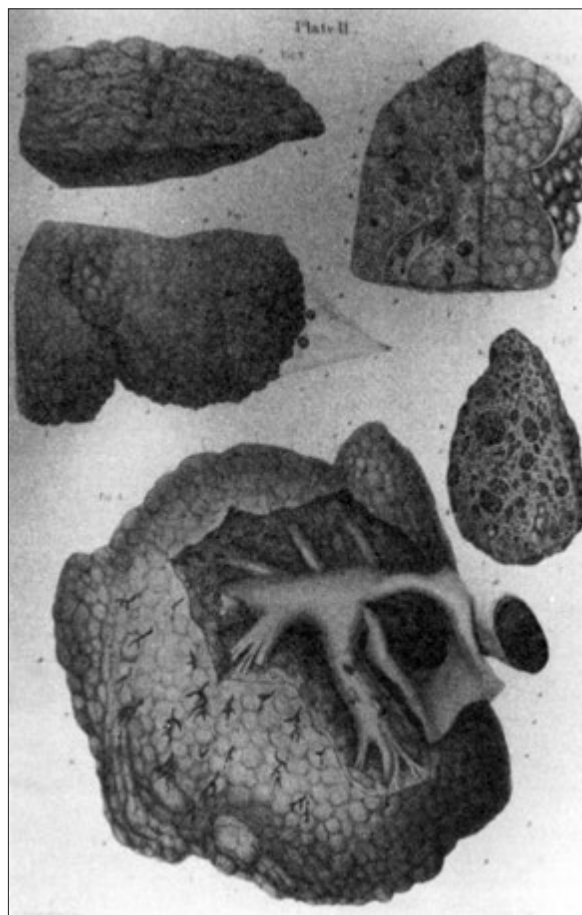
vysvětlení žloutenky až do začátku 20. století. Nové poznatky o epidemické žloutence podali Lümann (Brémy) a Jehn (Merzig) v roce 1885. Spojili epidemii žloutenky s očkováním proti variole a určili i inkubaci 2–6 měsíců. Šlo vlastně o první identifikaci „sérové hepatitidy“.

Důležitým krokem v historii infekční žloutenky byl i postup Krugmana et al., kteří odlišili „běžnou“ formu od formy přenosné parenterální cestou (u nemocných s mentálním poškozením). Ale ke skutečně cenným poznatkům dospělo až 20. století.

Pozornost byla věnována i rozlišení jednotlivých forem cirhózy. Adolf Gubler (1821–1879) rozlišoval v padesátých letech mezi atrofickou a hypertrofickou formou. V roce 1875 Viktor Hanot (1844–1896) vydělil biliární cirhózu jako hypertrofickou formu se změnami žlučovodu a charakteristickými změnami barvy jater. Jednoduché dělení navrhol Carl von Liebermeister v roce 1892 –



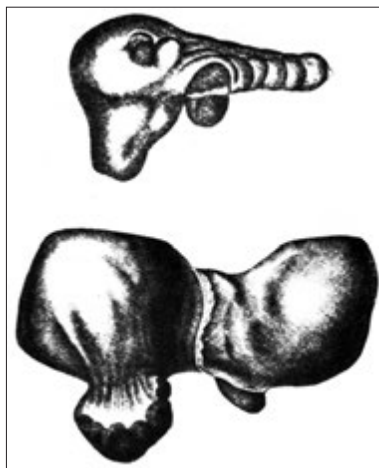
Obr. 1.6 Titulní stránka publikace o jaterních chorobách Williama Saunderse – první americké vydání z roku 1797 (z druhého anglického vydání). Zajímavý je údaj o ceně – 1 dolar.



Obr. 1.7 Ilustrace cirhotických jater z Carswellovy Patologické anatomie (Londýn, 1838)



Obr. 1.8 George Budd (1808–1882)
(J. H. Maguire, 1848, litografie)



Obr. 1.9 Játra s rýhami po korzetu
(J. H. Maguire, 1848, litografie)



Obr. 1.10 Carl von Langenbuch
(1846–1901), který provedl první
úspěšnou cholecystektomii



Obr. 1.11 Friedrich Theodor
Frerichs (1819–1889)
(J. Hirschfeld, 1882)

používal rozdělení na formu portální a biliární. Armand Trousseau (1801–1867) ve své učebnici z roku 1865 věnoval kapitulu zvláštní formě diabetu provázené kožními hyperpigmentacemi a cirhózou. Heinrich Quincke v roce 1877 pak prokázal zvýšený obsah železa v játrech u těchto nemocných, což označil jako siderózu. Chauffard toto postižení nazval bronzovým diabetem a konečně Fridrich Daniel von Recklinghausen (1833–1910) v roce 1899 hemochromatózou, neboť se domníval, že železité pigmenty pocházejí z hemoglobinu, a byl přesvědčen, že jsou výsledkem patologické destrukce krve.

Nemalá pozornost byla zaměřena rovněž na změny jaterního povrchu, především rýhy v důsledku nošení

korzetů, a uvažovalo se o jejich významu. Byly spojovány s většinou obtíží v dutině břišní ([obr. 1.9](#)). Změny v uložení jater, zejména jejich pokles, byly řešeny i operativně – ventrofixací. Podrobněji byly studovány jaterní abscesy, v té době častější než dnes. Hledal se vztah mezi nimi a úrazy hlavy. Ale až v roce 1887 Kartulisův objev *Entamoeba histolytica* v obsahu cysty změnil tento názor. Carl von Langenbuch (1846–1901) ([obr. 1.10](#)) pak v roce 1894 formuloval teorii o průniku améb ze střeva portální žílou do jater a vzniku abscesu jako jeho důsledku.

Významnou osobností hepatologie 19. století byl Friedrich Theodor Frerichs (1819–1889) ([obr. 1.11](#)),



Obr. 1.12 Paracentéza (De Jean Scultet, 1863)

kteřý je autorem dvojdielné publikace *Klinik der Leberkrankheiten* z let 1858 a 1861. Podal přehled tehdejších poznatků, doplnil je celou řadou klinických pozorování a diagnostických metod. Zde se také můžeme seznámit s hodnocením významu nálezu krystalů leucinu a tyrozinu v moči u akutní dystrofie jater. Mnoho pozornosti věnoval jaterní steatóze a stejně jako Virchow rozlišoval velkokapénkovou a malokapénkovou formu.

Terapeutické možnosti byly i v 19. století velice omezené. Hlavními postupy bylo pouštění žilou, používání pijavek a přikládání baněk. Byla doporučována „purgace“ klystýry. Můžeme se setkat i s drastickými zásahy, jako např. pouštění krve přímo z jater trokary. Ostatní terapie doporučovala emetika, projímadla (např. extrakty z mořské cibule), preparáty rtuti – kalomel a ledek. V širokém použití byly oblíbené bylinkové čaje. Je zajímavé, že v některých bylinách byly skutečně nalezeny účinné substance, které se později izolovaly v čisté formě a jsou používány dosud. Jako příklad uvádíme alkaloidy z ostropestřce mariánského (*Silybum marianum*), který je stále součástí různých hepatoprotektiv. Prvním jistě účinným opatřením bylo doporučování abstinence. Podařilo-li se lokalizovat absces jater, pak byl otevřen skalpelem nebo punkcí. Mortalita těchto zákroků však přesahovala 80 %. Po zavedení aseptických postupů a antiseptik klesla podle Langenbucha na asi 50 %. Echinokokové infekce byly léčeny preparáty jódu a rtuti. První resekce jater pro multilokulární echinokokovou cystózu jater provedl v roce 1896 Paul von Bruns. Častými metodami, až módními, se staly pobyty v lázních s pitím minerálních vod, především v Karlových Varech, Mariánských

Lázních a ve Vichy. Ascites byl vypouštěn trokarem pupkem (obr. 1.12). Již začala být přijímána nutnost zákazu požívání všech alkoholických nápojů, stejně jako omezení kávy a koření (ke snížení kongesce jater). Koncem 19. století Vidal injikoval extrakt z jaterní tkáně, což přetrvávalo i do století dvacátého.

1.5 Dvacáté století

Po rozvoji anatomických, fyziologických a klasifikačních poznatků v 19. století a počátkem 20. století bylo největším přínosem pro hepatologii výrazné zpřesnění a rozšíření celé řady nových laboratorních diagnostických metod. To bylo především v důsledku zlepšení poznání metabolických pochodů v játrech. Wilson popsal „progresivní hepatolentikulární degeneraci“ ve své monografii z roku 1911. Pozdější studie objasnily genetický původ onemocnění a umožnily precizní diagnózu.

1.5.1 Laboratorní vyšetření

Gustav Embden (1874–1933) objasnil komplex pochodů syntézy glukózy a tvorby acetonu (v letech 1902–1913). Hyjmans van den Berg v roce 1913 uvedl do praxe metodu určování hladiny sérového bilirubinu, Paul Ehrlich test na urobilinogen. Krebs a Henseleit v roce 1932 popsali cyklus močoviny.

V důsledku nových poznatků pak byly do klinické praxe zaváděny testy hodnotící jaterní funkce. Z těch nejdůležitějších, kromě možnosti sledování změn v metabolismu bilirubinu, přibyl v roce 1906 galaktázový test (Richard Bauer), roku 1924 test bromsulftaleinový (Stanford Rosenthal). Postupně se rozvinula celá řada metod k hodnocení metabolismu bílkovin – od Takatovy koloidní reakce z roku 1925 po Weltmannův test a test tymolový zákalový (TZR) a další varianty tak zvaných proteinflokulačních testů, které byly hojně používány až do padesátých let i déle, kdy pak byly nahrazeny určováním spektra bílkovin elektroforézou. Objev konjugace bilirubinu s kyselinou glukuronovou učinili nezávisle na sobě v roce 1956 Rudi Smith, Barbara Billingová a brněnský badatel Edmund Talaftant. Největším přínosem však byly testy enzymové (aminotransferázy) v polovině padesátých let. První záslužné práce byly publikovány Wroblewskim et al. z New Yorku a italským Ritisovým pracovištěm v roce 1955, resp. 1956.

V dalších letech přibýlo mnoho nových metod, především imunologických, a studie genetické, které umožňují detailní diagnózu na nové úrovni. Ale to už vlastně

nemůžeme mluvit o historii, ale o současnosti. Proto jsou tyto poznatky uváděny spíše v jednotlivých statích.

1.5.2 Morfologické vyšetření

Laboratorní vyšetření byla jistě velkým přínosem, ale brzy se objevily připomínky poukazující na jejich nespolehlivost a nespecifičnost. Hledaly se proto cesty, které by umožňovaly morfologické vyšetření jater, jež by přispělo k přesnější diagnostice a charakteristice onemocnění. Punkce jater byla praktikována v diagnostice a terapii abscesů jater mnoho let. Výkon byl ale zatížen vysokou mortalitou, proto jej lékaři prováděli pouze v krajním případě, dokonce „lékař dbalý své pověsti“ neprováděl punkci vůbec. Již v roce 1879 Besnier použil název biopsie v úvaze o možnosti získání živé tkáně. V roce 1884 Paul Ehrlich (1854–1915) provedl biopsii jater u diabetika, a to trokarem na stříkačce. V roce 1895 Luigi Lucatello provedl a popsal první jaterní biopsii tenkou jehlou. Samozřejmě byly získávány jen malé vzorky tkáně, takže šlo vlastně o vyšetření cytologické. Pak se biopsie objevovala jen jako sporadický výkon. Až v roce 1923 Bingel zhodnotil sto svých výkonů (dvě smrtelné komplikace). Iversen a Roholm roku 1939 publikovali své zkušenosti u epidemické žloutenky. Pro histologické vyšetření bylo velkým přínosem používání Vimovy-Silvermanovy jehly. Tou bylo možno získat skutečně reprezentativní část jaterního parenchymu. Ale šlo o výkon technicky komplikovaný a ohrožující nemocného i větším počtem komplikací, především krvácením z jater ze vpichu či perforací žlučníku. Proto k velkému rozšíření biopsické metody došlo až ve 2. polovině 20. století, kdy Menghini zavedl svou bezpečnou metodu „one second biopsy“ aspirační jehlou. Tenká jehla Okudova pak umožnila

další rozšíření možností, i když opět jde často jen o vyšetření cytologické.

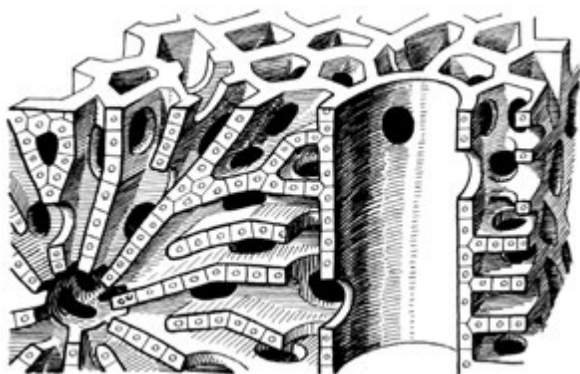
Vyšetření jater okem bylo samozřejmě možné nejříve jen na zemřelých. V roce 1901 George Kelling z Hamburku referoval jako první o „coelioskopii“ u zvířat – tedy o možnosti prohlédnutí břišních orgánů po zavedení vzduchu do dutiny břišní. V roce 1910 švédský lékař Hans Christian Jakobaeus prohlédl dutinu břišní u nemocného s ascitem pomocí cystoskopu. Jako první také použil názvu laparoskopie. Ale teprve práce Heinze Kalka a jeho školy přispěly k zavedení této metody do širší praxe. Laparoskopií a jaterní biopsií získané poznatky umožňovaly stanovit terminologii i rozlišení jednotlivých forem onemocnění. Zejména jaterní biopsie je nezbytným vyšetřením v mnoha případech do dneška.

Bylo již uvedeno, že už dříve byl objeven jaterní lobulus, jehož koncepci detailně propracoval Kiernan v 19. století. Nové, soudobé pojetí lalůčku zavedl Rappaport, který rozdělil lalůček na tři zóny podle jejich vztahu k portálnímu prostoru. Jaterní architekturu objasnil v roce 1949 Elias. Podle jeho koncepce jsou játra složena z jednovrstevných buněčných plátů a trámců, které probíhají a ohýbají se ve všech směrech a vzájemně se prostupují tak, že vytvářejí nepravidelnou síť, která je prostoupena labyrintem lakun. Játra tak nabývají vzhledu mořské houby (obr. 1.13). Toto uspořádání je velice výhodné po stránce funkční. Elektronmikroskopické studie pak prokázaly vybavení hepatocytů různými organelami a umožnily i poznání vyvolávajících infekčních agens v jaterních buňkách.

1.5.3 Virové hepatitidy

Jak bylo již uvedeno, žloutenky jsou onemocnění častá a jsou známá již z dob před našim letopočtem. Některé názory o jejich příčinách jsou uvedeny již v kapitole Osmnácté a devatenácté století. Epidemie žloutenek byla věrným průvodcem válečných tažení odnepaměti, samozřejmě jak v 1., tak i ve 2. světové válce. Hromadný výskyt decimoval armády všech táborů, ať už šlo o bojovníky v Dardanellách roku 1915 nebo o armády německé či americké ve 2. světové válce. Sérovou hepatitidou v roce 1942 onemocnělo 50 000 vojáků USA (ověřeno později průkazem protilátek u postižených). Počet onemocnění ve vojsku a civilním obyvatelstvu v Německu během 2. světové války se odhaduje na 10 milionů.

Virchow názorem o katarálním iktu ovlivnil díky své autoritě myšlení hepatologů až do 20. století. V roce 1919 Švéd Lindstedt použil pro toto onemocnění název hepatitis a pokusil se o rozlišení dvou forem – epidemic-



Obr. 1.13 Houbovitě uspořádání jaterní struktury (podle Eliase)

ké a sérové. Hans Eppinger (1879–1946) ve své knize *Leberkrankheiten* z roku 1937 ještě obviňoval ze vzniku žloutenky dietní chyby. Teprve široké rozšíření hepatitid během II. světové války vedlo k definitivnímu poznání, že příčinou žloutenky jsou infekční agens. Rozdělení na epidemickou a sérovou hepatitidu převládalo dlouho. Až pozdější poznatky o jednotlivých virech vedly k přijetí zcela nové nomenklatury, kterou používáme dosud. Jednotlivé formy virových hepatitid byly označeny velkými písmeny.

K nejdůležitějším objevům patří: objev „australského antigenu“ Baruchem S. Blumbergem (1965), který vedl k objasnění a poznání viru hepatitidy B (v roce 1976 obdržel Blumberg Nobelovu cenu). Dane identifikoval tento virus v séru při elektronoptickém vyšetření. Prince našel HBsAg v krvi nemocné v inkubační době hepatitidy. Dudley et al. vysvětlil jaterní poškození jako výsledek imunitní odpovědi na virus. Podrobněji jsou poznatky o dalších objevech u virových hepatitid uvedeny v příslušné kapitole. V roce 1973 Feinstone identifikoval virus hepatitidy A ve stolici. Delta virus (virus hepatitidy D) byl odhalen M. Rizzettem v roce 1977. V roce 1989 izolovaly Q. L. Choo, G. Kuo a A. B. Weiner genom viru hepatitidy C. Tím byla zakončena nejdůležitější éra objevů virových hepatitid, včetně jejich léčby, která však pokračuje dosud.

Je jistě potěšitelné, že čeští hepatologové vždy včas zachytili vývojové trendy a zaváděli rychle nové diagnostické možnosti. V molekulárně genetické laboratoři Mikrobiologického ústavu v Praze byla zavedena PCR diagnostika viru hepatitidy G a TT.

1.5.4 Terapie

Na začátku 20. století můžeme vystopovat odklon od metod používaných dříve (přikládání baněk, pouštění žilou, klyzmata, projímadla, minerální vody a nejrůznější čaje). Na základě experimentů Besta a Huntsmana na zvířatech začaly být doporučovány lipotropní substance (cholin, methionin), které měly chránit játra především před nahromaděním tuků. Patek a Post (1938) doporučovali u alkoholových cirhóz dietu bohatou na bílkoviny. U ascitů začala být základem léčby neslaná dieta, jako první diuretikum se používala rtuťová diuretika, později saluretika a antagonisté aldosteronu (od šedesátých let). Operačním řešením portální hypertenze měla být Talmova omentomexie, použitá v roce 1898. Pozdější řešení založením portokaválních anastomóz našlo své širší rozšíření až po roce 1945. Současné možnosti najdeme v kapitole zaměřené na portální hypertenzi. Jaterní transplantace se stala léčebnou metodou až po roce 1963

ve skupině Starzla a spol. v Denveru. Skutečně účinná léčebná opatření, zejména u virových onemocnění jater nebo cholestáz, patří až do současnosti. Najdeme je v jednotlivých kapitolách.

Stalo se samozřejmostí, že hepatologové široce používají nově zaváděné pomocné vyšetřovací metody, především rentgenologické, endoskopické i MR, s cílem jaterní biopsie pod kontrolou ultrasonografie či CT, biopsie tenkou jehlou apod. Jejich význam je zhodnocen v jednotlivých kapitolách.

1.6 Žlučové kameny

Je s podivem, že v údajích z dávných dob nenajdeme popis žlučových kamenů, s kterými se jistě již haruspikové museli setkat. Až v roce 1438 Gentile da Foligno z Perugie popsal poprvé kameny na mrtvole. Na živém je pak popsal až Antonio Benivieni asi o sto let později. Pomalu se objevující další sdělení vytvořila obraz klinické diagnózy a průběhu jak cholecystolitíazy, tak kamenů ve žlučových cestách. Thomas Bartholini v roce 1661 vysvětlil „jaterní koliku“ průchodem kamene společným žlučovodem. Sydenham se ale stále domníval, že jde o stav hysterický. V 18. a 19. století byla cholelitiáze věnována velká pozornost. Byly vysloveny nejrůznější teorie o jejím vzniku, najdeme i pokusy o její klasifikaci na základě tvaru a složení kamenů. V první polovině 19. století Etienne Frédéric Bouisson (1813–1884) již vyslovil domněnku, že zánět žlučníku je důsledkem kamenů, ne jejich příčinou. Řešení tohoto problému se pak věnovalo mnoho badatelů, nicméně názory, že kameny se tvoří při kataru žlučnickové stěny, byly vyvráceny až začátkem 20. století, kdy Ludwig Aschoff zdůraznil jako hlavní příčinu stázu žluči. V polovině 19. století byl přijat názor, že „jaterní kolika“ je identická s kolikou žlučnickovou.

V době před chirurgickým řešením byly v terapii žlučnickových kamenů používány prostředky, které měly pomoci průchodu kamene do střeva – projímadla, choleretika a minerální vody. Velice byla doporučována lázeňská léčba. V 17. a 18. století se doporučovalo požívání čerstvé trávy (zmínku o této terapii najdeme i v doporučení osobního lékaře Marie Terezie Gerharda von Swieteny). Tato terapie vycházela z poznatků, že dobytek nemá cholelitiázu v době pasení na pastvinách, ale až v zimě, kdy je krmen senem, a v létě při krmení čerstvou trávou pak kameny opět mizí. Doporučovaly se postupy používající éterické oleje, olejové kúry. Ale teprve druhá polovina 20. století přinesla nové možnosti skutečné disoluce žlučových kamenů. První chirurgickou cholecystektomií provedl

Carl Langenbuch v roce 1882. K rozšíření chirurgických metod pak došlo po roce 1890. Cholecystektomie je dodnes definitivním řešením cholecystolitíazy. Nové metody laparoskopické ji změnily v příznivější variantu. Dalším rozšířením terapeutických možností jsou pak endoskopické výkony na žlučových cestách, stejně tak v indikovaných případech i litotrypse.

1.7 Rozvoj hepatologie v českých zemích

Zájem o jaterní choroby jistě ovlivňoval i lékaře v České republice. Brzy začaly vznikat i cílené práce, které měly řešit hlavně klinicky závažné komplikace jaterních chorob. Na I. interní klinice LF UK a VFN v Praze stimuloval zájem o fyziologické a patologické poznatky Ladislav Syllaba a základy hepatologie u nás jako samostatného oboru byly položeny v 30. letech za přednosti Kristiána Hynka, který pochopil význam biochemických metod a pověřil řešením těchto otázek Jaroslava Hořejšího. Ten po studijním pobytu v Anglii shrnul nové poznatky do *Základů chemického vyšetřování ve vnitřním lékařství* a v roce 1947 sepsal monografii *Choroby jater*. Hepatologii se na první interně zabývali hlavně Berman, Mecl, Odehnal a Hloucal a z Bratislavy přišel na dvouletý studijní pobyt Niederland. M. Jirsa st. se věnoval především metabolismu bilirubinu a jeho syntéza taurobilirubinu je světově prioritní. J. Filip se zabýval především metabolismem alkoholu.

K většímu rozšíření hepatologie došlo po II. světové válce, kdy se začala formovat infekční oddělení, kam byli posíláni nemocní se žloutenkami (Motol, Krč a později i mnoho mimopražských oddělení). Doléčování nemocných se ujaly Karlovy Vary, a opět to byli pražští pracovníci pověřeni dohledem nad Ústavem I. P. Pavlova.

K velkému rozvoji klinické hepatologie na I. interně v Praze došlo po nástupu přednosty V. Hoeniga v roce 1960. Ten roku 1966 sepsal monografii *Choroby jater a žlučových cest*. Podrobně se věnoval i biochemickým studiím, např. kinetice bromsulfaleinu, o němž rovněž napsal monografii. Zasloužil se o založení Hepatologické sekce a později Hepatologické společnosti J. E. Purkyně. Ta se stala i výukovým centrem pro mnoho lékařů, kteří měli o nově se rozšiřující obor – hepatologii, která byla odnoží gastroenterologie, skutečný zájem. Stála u zrodu pravidelných sjezdů společnosti, v jejichž uspořádání se střídala část česká (v Karlových Varech) a část slovenská (ve Starém Smokovci). Po rozdělení republiky tyto sjezdy pokračují každoročně jako Májové hepatologické dny

v Karlových Varech. Rozdělení ČSR vedlo k vytvoření dvou společností – České a Slovenské hepatologické společnosti. Toto rozštěpení nebylo jistě pro další práci hepatologů nejšťastnější. Ztratili jsme bezprostřední kontakty a každá společnost jde svou vlastní i výzkumnou cestou.

V srpnu 1968 se konal mezinárodní hepatologický sjezd v Karlových Varech. Měl velkou účast a zahraniční účastníky byl vysoce hodnocen. Nadějný rozvoj dalších možností mezinárodní spolupráce skončil 21. srpnem. Po okupaci Československa byly další styky omezeny. Hoenig a Berman odešli do emigrace. Hoenig se dlouhá léta zabýval především hledáním kontrastních látek, které by se vylučovaly do žluči i při ikteru. Do Čech se vrátil jen na pár dnů při mezinárodním hepatologickém sjezdu. Tehdy jsme ho viděli naposled, zemřel ve Francii v roce 2006 krátce po svých 90. narozeninách. Berman zemřel již v roce 1977 v Kanadě. Další členové hepatologického týmu (J. Filip, M. Brodanová, Z. Mareček, V. Volek) byli poškozeni normalizačními opatřeními.

Hepatologie se rozšířila znovu až po nástupu přednosty V. Kordače v roce 1980. Ten s vydatnou pomocí P. Martáška a J. Kotala rozvinul především péči o porfyriky. Rozvíjela se i péče o nemocné s portální hypertenzí – ve spolupráci s I. chirurgickou klinikou UK (V. Balaš, M. Pešková) vznikla hepatochirurgická skupina. Na klinice přibývaly nové metody diagnostické i léčebné. Stranou nezůstala ani problematika žlučových cest a cholelitiázy. Byly zavedeny endoskopické metody a J. Beneš a Č. Štuka vyvinuli unikátní přístroj k rozbižení kamenů. Probíhaly zde četné studie metabolické, které měly svůj význam především pro zhodnocení jednotlivých sacharidů jako složek parenterální výživy pro nemocné s jaterními chorobami. Stalo se tak trochu tradicí, že z I. interní kliniky vycházejí monografie, od již zmíněných J. Hořejšího, V. Hoeniga a V. Volka (ve spolupráci s J. Chlumským) až po Marečkovu monografii *Wilsonova choroba, Klinickou hepatologii* od M. Brodanové a V. Kordače, *Hepatologii v praxi* M. Brodanové či monografii *Hepatitis C* sepsanou P. Urbánkem nebo *Encefalopatii* od R. Brůhy. Ten se zasloužil o rozšíření nových diagnostických metod, jakými jsou EEG, brain mapping a evokované potenciály. Na I. interní klinice I. LF UK VFN se také píše hepatologické statě do učebnic posluchačů lékařských fakult, zdravotnických škol i do všeobecné interny. Je škoda, že hepatologie byla na I. interně ukončena a její členové se rozešli na různá pražská pracoviště. Tím zaniklo kompletně vybavené, po desítky let racionálně budované, hepatologické pracoviště, které již skutečně patří do historie. Většina členů původní skupiny dále intenzivně pracuje na poli

hepatologie, dnes již často ve vedoucích postaveních nejružnějších, hlavně pražských, pracovišť.

Rozvoj hepatologie ve Fakultní nemocnici Královské Vinohrady se pojí se jménem L. Hloucala, který převzal kliniku v roce 1968. Je autorem monografie *Nemoci žlučníku a žlučových cest*. Rozvoj pokračoval i za dalšího vedení J. Chlumského (spoluauctora uvedené monografie) a jeho dlouholetého spolupracovníka L. Krtka, který se věnoval hlavně morfologické diagnostice jaterních chorob. V roce 1979 přišel na Vinohrady J. Horák, přednosta I. interní kliniky. Zavedl léčbu hemoperfuzí přes sorbenty, věnoval se ale i transhepatální drenáži žlučových cest, jaterní chromosekreci, Gilbertovu syndromu, hemochromatóze, a to i na genetické úrovni, a lékovému poškození jater. Na Vinohradech byly vytvořeny rovněž monografie o hepatitidě B i C (J. Horák, J. Stránský). Později zde vznikla i rozsáhlá laboratoř biochemie a velká pozornost je věnována genetické diagnostice.

V Brně vznikly základní práce z hepatologie za přednosta Infekční kliniky V. Houbala. V jeho práci pokračoval P. Ježek až do své smrti v roce 1997, později P. Chalupa a P. Husa. Pracují sice na klinice infekční, ale starají se i o chronicky nemocné. P. Ježek zavedl léčbu interferonem, a to i ve vlastní modifikaci s virostatiky a kortikoidy. Na poli léčby virových hepatitid patří brněnské pracoviště k neaktivnějším. Nelze opominout, že v Brně vzniklo první skutečně výkonné transplantáční centrum v Čechách, které se zabývalo i transplantací jater.

Zájem o hepatologii v Olomouci měl především P. Lukl, přednosta I. interní kliniky, který pověřil vedením hepatologického pracoviště D. Hauftovou. Ta se tak stala zakladatelkou hepatologie v Olomouci. Od samého začátku byla navázána úzká spolupráce s chirurgií (V. Rapant, V. Král), a to hlavně v řešení portální hypertenze. Hauftová sama se věnovala především nemocným s Wilsonovou chorobou. Později byla hepatologie pěstovaná hlavně V. Pelikánem, který byl editorem monografie *Patologie a fyziologie jaterních chorob*. V devadesátých letech 20. století byla hepatologie sjednocena na II. interní klinice (prof. Kojeckého) a její pozdější přednosta J. Ehrmann napsal monografii *Ikterus – diferenciální diagnostika*.

V Hradci Králové se věnovali hepatologii již zesnuli V. Nerad a V. Skaunic. Jejich hlavním zaměřením byly kinetické studie s exogenními barvivy v klinice i expe-

rimentu. V devadesátých letech 20. století se hradecké pracoviště stalo průkopníkem a vedoucím pracovištěm v řešení portální hypertenze pomocí TIPS pod vedením A. Krajiny a P. Hůlka. Tato metoda se stále rozvíjí, hlavním cílem je vylepšovat nesmáčivý povrch stentů. V Hradci Králové je také tradičně pěstovaná experimentální hepatologie na zvířatech. První práce publikoval již J. Šimek v roce 1960. Od roku 1963 se pak jeho skupina zaměřila na studium regenerace jater za nejružnějších experimentálních podmínek. Prioritně byl zjištěn příznivý vliv lipidů a naopak tlumící vliv glukózy na regeneraci jater. Poukazovalo se na důležitost spoluúčasti štítné žlázy. V posledních letech vede skupinu Z. Červinková. Byly zavedeny četné náročné metody, jsou používány primokultury hepatocytů izolovaných z potkanů. *In vitro* jsou testovány ochranné látky při poškození hepatocytů, detailně je studován energetický metabolismus, proliferací děje, stav mikroorganel hepatocytů i možnosti náhrady jater při jejich akutním selhání.

V Thomayerově nemocnici v Praze pokračovali jako hepatologové J. Chlumský a V. Krtek, kteří sem přešli s Královských Vinohrad. I zde byly jejich zájmy široké, pokrývaly prakticky celou hepatologii. Založením druhého transplantáčního centra v IKEM vzniklo tolik potřebné pracoviště, které dnes zvládá transplantaci mnoha orgánů. Tím je pokryta potřeba jaterních transplantací pro Českou republiku. Probíhají zde i četné metabolické studie, např. M. Jirsa ml. se zabývá otázkou úlohy žlučových proteinů v patologii cholesterolové cholelitiázy. V poslední době se zde řeší genetické otázky jaterních chorob.

Pro každého hepatologa je zcela nezbytná spolupráce s dobrým histologem. Mezi nejzkušenějšími z nich je nutno vzpomenout alespoň B. Bednáře, J. Stříteckého a A. Chlumskou.

V krátkém přehledu není možné zmínit se o všech pracovištích, která zajišťují péči o nemocné s jaterními chorobami. Starají se spolehlivě o své nemocné po celé republice. Stejně tak není možné uvést ani řadu dalších spolupracovníků již zmíněných pracovišť, zejména těch mladších, nadějných a zapálených, kterým patří budoucnost hepatologie u nás.

Na závěr uvádíme na [obrázcích 1.14–1.22](#) galerii významných badatelů v hepatologickém výzkumu, především jaterní struktury a funkci (z publikace H. Poppera a F. Schaffnera: *Liver: structure and function*. USA: McGraw-Hill Book Company 1957).



Obr. 1.14 Francis Glisson (1597–1677) popsal jaterní pouzdro a portální cirkulaci.



Obr. 1.15 Marcello Malpighi (1628–1694) popsal mikroskopický vzhled jater.



Obr. 1.16 René Théophile Hyacinthe Laennec (1781–1826) dal jméno jaterní cirhóze.



Obr. 1.17 Carl von Rokitansky (1804–1878) popsal akutní žlutou atrofii jater.



Obr. 1.18 Claude Bernard (1813–1878) poukázal na endokrinní činnost jater.



Obr. 1.19 Ludwig Aschoff (1866–1942) popsal retikuloendoteliální systém.



Obr. 1.20 Paul Ehrlich (1854–1915) uvedl do praxe metodu stanovení bilirubinu a urobilinogenu v moči. V roce 1908 obdržel Nobelovu cenu za fyziologii a medicínu.



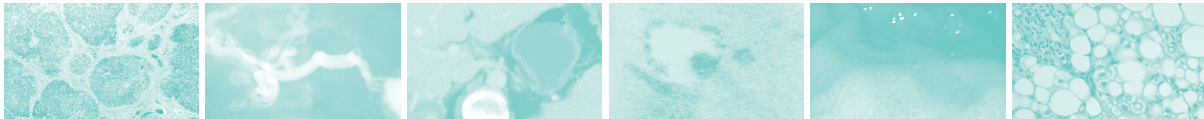
Obr. 1.21 Baruch S. Blumberg (narozen 1925) obdržel Nobelovu cenu za poznání viru hepatitidy B.



Obr. 1.22 Sheila Scherlock (1918–2001) – nejuznávanější hepatoložka druhé poloviny 20. století, zakládající členka a prezidentka Evropské asociace pro studium jater a nositelka titulu Dame Commander of the British Empire.

Literatura

- Franken FH. Die Leber und ihren Krankheiten. Zweihundert Jahre Hepatologie. Stuttgart: Ed. Enke, 1968.
- Franken FH. History of hepatology. In: Szomós G, Thale H. Clinical Hepatology. Berlin: Springer Verlag, 1983; 1–15.
- Franken FH, Falk H. History of liver disease. In: McIntyre N, et al. Oxford Textbook of Clinical Hepatology. Oxford: Oxford University Press, 1991; 1455–1460.
- Langenbuch C. Ein Fall von Extirpation der Gallenblase wegen chronischer Cholelithiasis. Heilung Berl Klin Wschr 1882; 19: 725.
- Popper H, Schaffner F. Liver: structure and function. USA: McGraw-Hill Book Company, 1957.
- Schaffner F, et al. The early history of cirrhosis. In: Boyer JL, Bianchi L. Liver cirrhosis. Lancaster, England: MTP Press, 1987; 57–72.



Makroanatomie jater

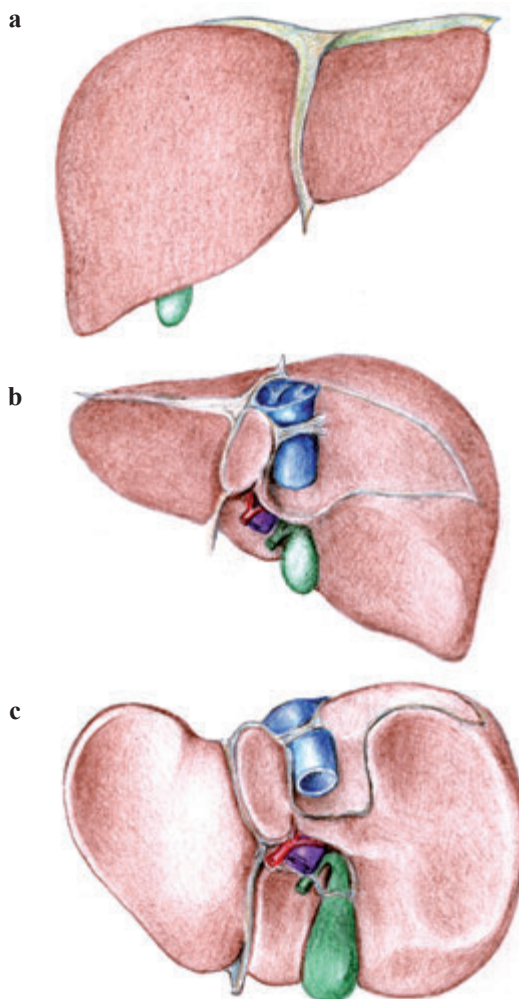
Václav Šafka

2.1 Zevní anatomie jater

Játra jsou největším parenchymovým orgánem v těle. U dospělého muže obvykle váží 1500–1800 g, u dospělé ženy 1200–1500 g, což představuje přibližně 3 % tělesné hmotnosti. S věkem podíl hmotnosti jater na celkové hmotnosti klesá ke 2 %, u novorozence se naopak jedná o více než 5 % tělesné hmotnosti. Játra jsou uložena intraperitoneálně v úzké topografické vazbě na pravou bránci, s jejímiž dýchacími pohyby svou polohu mění v rozsahu asi 3–4 cm.

Tvarem lze játra přirovnat k trojbokému jehlanu položenému na bok se základnou přiloženou k pravé břišní stěně a vrcholem směřujícím k levé břišní stěně. Horní přední plocha (obr. 2.1a) naléhá na horní a přední část bránice, je plynule zakřivená a bez zřetelné hrany přechází v zadní a boční plochu. Je volná, krytá peritoneem s výjimkou úzkého pruhu *lig. falciforme*. Toto ligamentum rozděluje povrch jater dle tradičního anatomického dělení asymetricky na pravý a levý lalok. Zadní plocha (obr. 2.1b) naléhá na zadní část bránice a je k ní v okolí dolní duté žíly, *lobus caudatus* a *lig. venosum* na ploše nekryté peritoneem (*pars nuda*) přichycena (*pars affixa*). Zadní plocha vpravo rovněž plynule přechází na laterální plochu, která je krytá peritoneem a volně naléhá na pravou břišní stěnu.

Dolní plocha jater (obr. 2.1c) naléhá na orgány dutiny břišní a její reliéf je jimi zřetelně tvarován. Je převážně krytá peritoneem, a tedy volná. Spojení s trávicím traktem zajišťuje širší vazivový pruh, *lig. hepatoduodenale*, obsahující cévy, nervy a žlučový. Jeho jaterní konec se jako místo vstupu a výstupu těchto struktur nazývá *porta hepatis* a tvoří rozhraní mezi dalšími tradičními jaterními laloky: *lobus caudatus* (ze stran ohraničený dolní dutou žílou zprava a *ligamentum venosum* zleva) a *lobus quadratus* (ze stran ohraničený žlučníkem zprava a *lig.*



Obr. 2.1 Játra – zevní pohled:

a) přední plocha

b) zadní plocha

c) dolní (viscerální) plocha

teres zleva). Dolní plocha v kontaktu s ostatními stěnami vytváří zřetelnou hranu. Tu v přední části nazýváme jaterní okraj a hmatáme ji při fyzikálním vyšetření.

Ligamentum venosum jde od levé větve porty v *porta hepatis* vzhůru po horní zadní ploše jater a končí u levé jaterní žíly, jež směřuje do dolní duté žíly. Jde o rudiment po *ductus venosus Arantii*, který v prenatálním období zajišťoval návrat většiny placentární krve do dolní duté žíly mimo jaterní parenchym. Portální konec tohoto zkratu se fyziologicky uzavírá do dvou dnů po narození, žilní konec může perzistovat jako funkční větev levé jaterní žíly i v dospělosti. *Lig. teres hepatis* jde z *porta hepatis* opačným směrem, k přední hraně jater a dále k přední stěně břicha. Jde o rudiment po *v. umbilicalis*, která přiváděla krev z placenty do porty. Obsahuje drobné *vv. paraumbilicales*, které mohou preformovat portosystémové zkraty do žil přední břišní stěny. *Lig. falciforme* tvoří dvojitý list peritonea mezi *lig. teres hepatis* a dolní dutou žílou a přichycuje játra k horní a přední ploše bránice. *Ligamenta coronaria* jsou rovněž listy peritonea, které ohraničují *pars nuda*. Dlouhé štíhlé výběžky této struktury vpravo a vlevo tvoří *ligamenta triangularia dx. et sin.* Štíhlý dlouhý cíp *lig. triangulare sin.* je popisován jako *appendix fibrosa*.

Lig. venae cavae je zesílený vazivový pruh, který ze zadní strany obepíná úsek dolní duté žíly vnořený do zadní hrany jater. Tento úsek může být v různé míře obehnut i jaterním parenchymem a ústí do něho variabilní počet drobných jaterních žil z oblasti *lobus caudatus*.

2.2 Vnitřní struktura jater

Povrch jater tvoří *capsula Glissoni* (Glissonovo pouzdro) nebo též *tunica fibrosa*, tedy vazivová vrstva, která navazuje na vazivo kolem cév a k níž je na většině povrchu řídkým vazivem připojen list peritonea.

Vnitřní struktura jater je především záležitostí uspořádání cévního zásobení parenchymu, který postrádá zřetelné další členění. Uspořádání cév a žlučových kanálků začalo být podrobně studováno až v polovině 20. století v souvislosti s rozvojem resekční chirurgie jater. Poslední pokroky na tomto poli pak umožnil bouřlivý rozvoj zobrazovacích technik na konci 20. století. Výsledkem tohoto studia je členění jater na funkční laloky. Toto členění vychází z větvení Glissonovy (jaterní, portální) **triády**, sestávající z portální žíly, jaterní arterie a žlučových kanálků. Tyto tři systémy se vzájemně doprovázejí a jejich pleteň je obalena vrstvou vaziva, která navazuje až na povrchové Glissonovo pouzdro. Větvení jaterních žil je vymezeno mezi větvě uvedené

triády (analogie propletených prstů dvou rukou) a tvoří samostatný nezávislý cévní strom, jehož větve probíhají spíše rozhraněními mezi oblastmi zásobenými jednotlivými větvemi portální žíly.

Lymfatické cévy začínají v úzké vazbě na Disseho a Mallův prostor jaterních lalůček, tedy prostor jaterních sinusoid. Doprovázejí především Glissonovu triádu směrem do mezenterických uzlin, méně mohutná pleteň ovšem provází i strom jaterní žíly směrem k uzlinám u konfluens jaterních žil s dolní dutou žílou. Povrchové oblasti jater v okolí *pars affixa* jsou drénovány spolu se strukturami bránice do frenických a předních mediastinálních uzlin. Nervové zásobení je především vegetativní z oblasti splachnicku a provází jaterní triádu, povrchová oblast *pars affixa* a Glissonovo pouzdro má ale senzitivní napojení na somatický systém prostřednictvím *n. frenicus dx.*

2.3 Funkční dělení jater

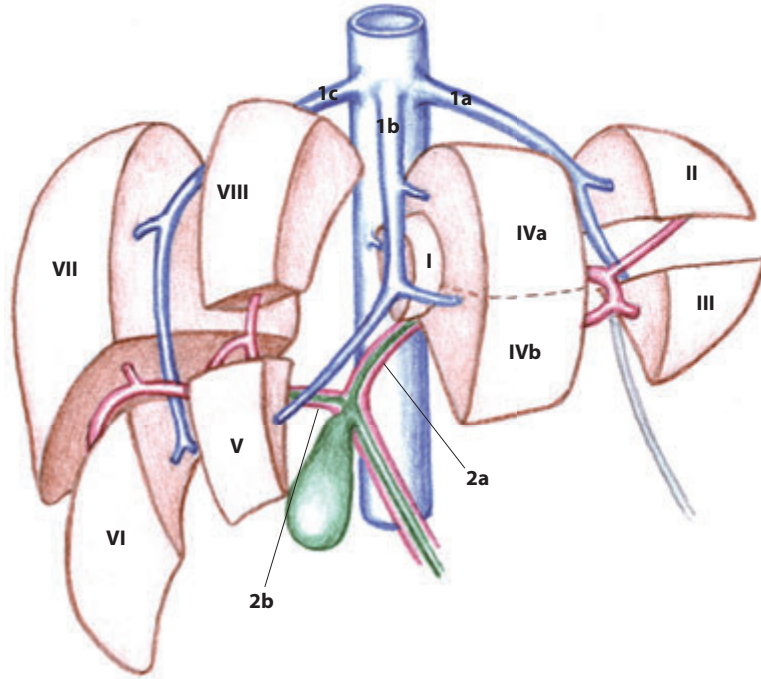
Na základě uvedených principů uspořádání cévních a žlučových struktur bylo navrženo členění na jaterní segmenty. Nejpoužívanější je členění na osm jaterních laloků podle Couinauda (**obr. 2.2**): Játra jsou rozdělena třemi vertikálními rovinami určenými hlavními větvemi jaterní žíly a jednou horizontální na úrovni pravé a levé větve portální žíly. Číslování začíná za bifurkací číslem I (oblast kaudálního laloku se zcela specifickým krevním zásobením), pokračuje po směru hodinových ručiček levým lalokem a končí v horní části pravého laloku před bifurkací.

Toto členění přibližně odpovídá obvyklému členění jaterního zásobení větvemi porty 2. řádu. Má význam pro popis a lokalizaci ložiskových nálezů, v resekční chirurgii však interferuje s realitou značné variability portální ramifikace. Při podrobnější analýze se ukázalo, že na úrovni portálních větví 2. řádu mohou mít játra 9–43 funkčních oddílů s průměrem kolem dvaceti.

2.4 Portální systém

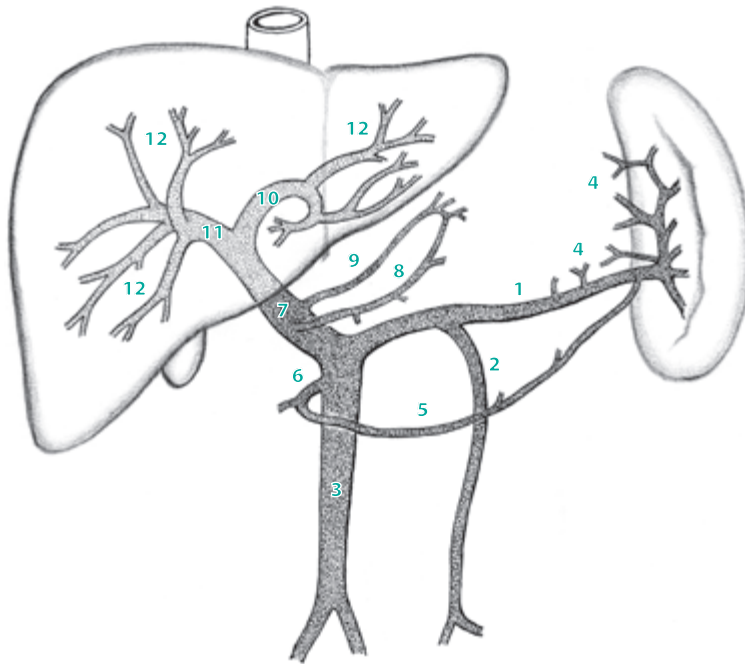
Portální systém (**obr. 2.3**) zajišťuje funkční oběh jater. Portální žíla je céva, která shromažďuje žilní krev z celého trávicího traktu, sleziny, pankreatu a žlučníku. Není vybavena chlopněmi, takže tlak je v ní volně přenášen zpět do přívodních větví. Její anatomické umístění hluboko v břišní dutině ji činí těžko přístupnou pro jakékoli vyšetření či terapeutický zásah.

Portální žíla začíná soutokem slezinné žíly (jež přivádí i krev z krátkých pankreatických žil, krátkých



Obr. 2.2 Jaterní segmenty podle Couinauda:

1a, 1b, 1c – levá, střední a pravá jaterní žíla; 2a, 2b – levá a pravá větev porty; I–VIII – jaterní segmenty



Obr. 2.3 Portální systém:

1 – slezinná žíla – *v. lienalis*, 2 – dolní mezenterika – *v. mesenterica inf.*, 3 – horní mezenterika – *v. mesenterica sup.*, 4 – krátké gastrické žíly – *v. gastricae breves*, 5 – gastroepiploika – *v. gastroepiploica*, 6 – horní pankreatikoduodenální žíla – *v. pancreaticoduodenalis sup.*, 7 – kmen porty – *v. portae*, 8 – pravá gastrická žíla – *v. pylorica*, 9 – levá gastrická žíla – *v. coronaria ventriculi*, 10 – levá větev porty, 11 – pravá větev porty, 12 – segmentální větve porty

gastrických žil a levé gastroepiploiky), horní mezen-terické žíly a dolní mezenterické žíly (jež většinou ústí do slezinné žíly). Na své cestě k *porta hepatis* kmen portální žíly v některých variantách přijímá horní pankreatoduodenální žílu s její větví gastroepiploikou, pravou gastrickou (pylorickou) žílu a levou gastrickou (koronární) žílu. Segment porty za poslední přívodnou větví prochází hepatoduodenálním ligamentem za společným žlučovodem a jaterní arterií a je obvykle dost dlouhý pro potřeby chirurga – v průměru 5 cm. Bifurkace porty, která má spíše tvar písmene T, je lokalizována na hranici jaterního parenchymu. Větev pro pravý lalok, která pokračuje v ose kmene a je krátká a silná, ještě přijímá žlučnickovou žílu a pak se obvykle rozdělí na dvě rovnoměrné větve. Větev pro levý jaterní lalok, která odstupuje téměř v pravém úhlu a je delší a slabší, se může stát přívodem pro rekanalizovanou umbilikální žílu či paraumbilikální žíly, jež pak probíhají oblým vazem (*ligamentum teres*) do přední břišní stěny. Větve lobárních větví, nazývané segmentální, určují funkční segmenty jater, a jak bylo uvedeno výše, bývá jich v průměru dvacet. Jejich povodí ovšem mohou navzájem komunikovat.

2.5 Lokality portosystémových kolaterál

Portosystémové kolaterály, jež mohou potenciálně vzniknout při zvýšení portosystémového tlakového gradientu, mohou být z embryologického hlediska rozděleny do tří skupin:

1. napojení absorpčního a protektivního epitelu (gastroezofageální a hemoroidální pleteně)
2. obliterovaný fetální oběh (umbilikální žíla či paraumbilikální žíly v *lig. teres* a *falciforme*)
3. orgány gastrointestinálního původu, které se staly retroperitoneálními anebo adherují k břišní stěně z patologického či iatrogenního důvodu (portorennální plexus, Retziovy žíly, chirurgická stomata a pooperační srůsty apod.)

2.6 Arteriální zásobení

Nutritivní oběh jater je typicky zajištěn větví z *truncus coeliacus*. Obvykle se jedná o jeho pravou větev – *a. hepatica communis*, z níž se po oddělení *a. gastroduodenalis* stává *a. hepatica propria*. Ta se pak na úrovni *porta hepatis* dělí na pravou a levou větev. Toto uspořádání je literárně popisováno u 44–88 % populace. Nejčastějšími

variantami je pravá jaterní větev jako větev *a. mesenterica* (10–20 %) a levá větev jako větev *a. gastrica sinistra* (10–30 %).

2.7 Žilní drenáž

Žilní drenáž je společná pro funkční i nutritivní oběh, jež se spojují na úrovni jaterních sinusoid. Uspořádání stromu jaterních žil je také velmi variabilní. Obvykle vidíme tři hlavní jaterní žíly (pravá, střední a levá), jež na horním pólu jater po asi 1 cm dlouhém úseku mimo jaterní parenchym ústí do dolní duté žíly. V asi 70 % případů se před tímto vyústěním levá a střední větev spojí do společného kmene. Níže, na úrovni zanoření dolní duté žíly do jaterní tkáně, nalezneme 10–20 drobných žil, jež ústí přímo do dolní duté žíly a drénují oblast *lobus caudatus* a jeho okolí. U asi 20 % jedinců můžeme mezi nimi identifikovat výraznější dolní pravou jaterní žílu (v. *hepatica dx. inferior*), jejíž velikost a povodí jsou nepřímě úměrné velikosti a povodí pravé jaterní žíly. Může se jednat i o několik akcesorních žil a vlastní pravá jaterní žíla se od nich nemusí výrazněji lišit.

2.8 Jaterní cirkulace a mikrocirkulace

2.8.1 Portální strom

Segmentální větve se dichotomicky dělí na rovnoměrné větve, čímž vytvářejí strom přívodních cév, jež končí venulami s vnitřním průměrem okolo 400 μm . Tento přívodní oddíl portálního systému podle definice přechází v distribuční oddíl na úrovni preterminálních portálních venul (PPV). Distální část tohoto oddílu tvoří cévy s vnitřním průměrem 80–40 μm , ty představují lokalitu hlavní vazokonstrikční odpovědi portálního stromu na různé vazokonstrikční podněty, a jsou tedy hlavním segmentem kontroly distribuce portální krve v játrech. Oddíl dále po proudu nese jméno terminální portální venuly (TPV). V těchto cévách ke konstrikci nedochází, pouze se dále dělí na septální, perilobulární a lobulární větve, které prostřednictvím vtokových venul (*inlet venules*) zásobují sinusoidy. Ve vtokových venulách, poslední části distribučního oddílu, najdeme speciální „sfinkteroidní“ mechanismus místní kontroly přítoku do sinusoidální sítě: Uzavírací mechanismus je tvořen jádry endoteliálních buněk tvořících vchod do sinusoid. Jejich vyboulení do krevního proudu se může měnit, a tak ovlivňovat průtok (podobný mechanismus

nalezneme i na opačném konci sinusoidálního prostoru – na otvorech do centrální žíly).

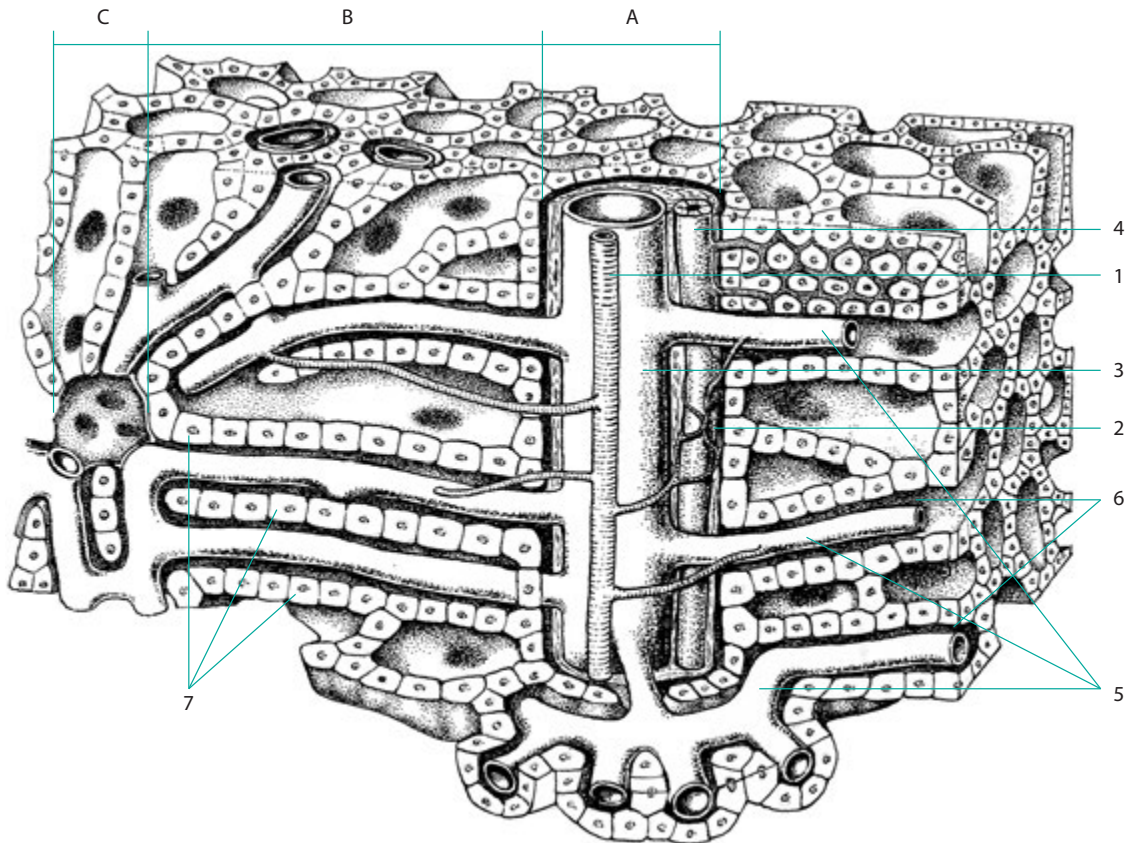
Větvení distribuční části portálního stromu je následováno větvením arterií a lymfatických cév portálních prostor.

2.8.2 Sinusoidy

Mezi originálně propletenou sítí přívodných a odvodných cév je prostor vyplněný plátky a sloupci hepatocytů, jež mezi sebou ohraničují a tvoří síť sinusoid (obr. 2.4). Tento výměnný oddíl jaterního oběhu je jedinečný ve srovnání s ostatními kapilárními pleteněmi. Jeho endoteliální výstelka je tvořena plochými, laločnatými, fenestrovanými buňkami, jež se volně překrývají bez vzájemného pevného spojení. Jejich bazální membrána je jen útržkovitá. Fenestrace, jež mají průměr až 2 µm a tvoří okolo 10 % stěny, prakticky nepředstavují

překážku pro makromolekuly krevní plazmy, umožňují výměnu vody a rozpuštěných látek v rámci sinusoid při docela nízkém hydrostatickém tlaku (2–3 mm Hg). Průsvit sinusoid je proměnlivý, typicky 7–15 µm, ale může se zvětšit až na 180 µm. Tyto změny průsvitu se zdají být převážně pasivní v závislosti na místním průtoku a změnách objemu.

Prostor pro tyto změny průsvitu je však striktně omezen rozměry Disseho prostoru – prostoru mezi endotelem a vrstvou hepatocytů. V něm je fyziologicky jen nepatrné množství mezibuněčné hmoty a prakticky žádné vazivo, a také ani žádná rezerva pro jeho další rozšíření. Najdeme v něm však specializované buňky – imunokompetentní Kupfferovy buňky a speciální pericyty nejasného původu, uváděné v literatuře pod několika různými jmény jako Itovy buňky, stelátové či hvězdčicovité buňky (*hepatic stellate cells*), tuk či retinol skladující buňky (*fat/retinol storing cells*), arachnocyty aj. V poslední době se však ustálil pojem *hepatic stellate cells*, tedy



Obr. 2.4 Jaterní mikrocirkulace:

A – terminální portální prostor, B – funkční jaterní parenchym, C – prostor centrální žíly; 1 – jaterní arteriola, 2 – stromální větve se sekundárním vyústěním do sinusoid, 3 – portální venula, 4 – žlučovod, 5 – sinusoidy, 6 – Disseho prostor, 7 – hepatocyty

jaterní hvězdícovité buňky. Jejich hlavní rolí ve zdravém jaterním parenchymu se zdá být skladování esterů retinolu. Mohly by snad mít i kontraktilní schopnosti ke kontrole průtoku sinusoidami, ale tato vlastnost ve zdravém parenchymu je sporná.

Obrovská průřezová plocha jaterních sinusoid je odpovědná za velmi nízký cévní odpor, a tedy i tlakový gradient, ale i rychlost toku v průběhu sinusoid. Odhaduje se, že musí být obliterováno 80 % průřezu sinusoid, aby došlo k významnému vzestupu portálního tlaku.

2.8.3 Arteriální zásobení

Arteriální přítok obvykle tvoří 25–30 % jaterní perfuze a uspokojuje především nároky jaterního parenchymu a stromatu na kyslík. Část krve ze stromatu sekundárně vstupuje do sinusoid, část teče přímo do jaterních žil. Vstup arteriální krve do sinusoid probíhá na několika úrovních, především v zónách 1 a 2 jaterního lalůčku. Byly popsány arteriální přítoky i v zóně 3, ale tyto nejsou považovány za plně průkazné.

Regulace arteriální perfuze je komplexní a zajímavá. V podstatě kompenzuje případný pokles přítoku portální krve a při jeho vzestupu naopak klesá, přičemž hlavním lokálním podnětem je zřejmě potřeba kyslíku. Podíl arteriální perfuze stoupá při portální hypertenzi nezávisle na její etiologii a odráží míru poškození jaterní tkáně.

2.8.4 Jaterní žilní systém

Ve výtokovém jaterním žilním systému nalezneme zajímavá místa a mechanismy cévního odporu. Prvním je, jak bylo uvedeno výše, spojení sinusoidálního prostoru a centrální venuly, kde zduření endotelu či protruze jejich jader významně mění odpor toku krve ze sinusoid. Druhým je dvojice sevření či jakýchsi uskřínutí ústí, jednak na úrovni vtoku centrální venuly do sublobulární, jednak sublobulární venuly do větší odvodné žíly, kde vždy menší céva musí proniknout relativně silnou stěnou mnohem větší cévy. Tyto cévy mají poměrně málo cirkulární svaloviny, zato mají výraznou longitudinální vrstvu.

Během nádechu, kdy rychle klesá tlak v dolní duté žíle a velkých jaterních žilách a játra jsou současně stlačována klesající bránicí, tyto longitudinální svaly jednak udržují odvodné žíly otevřené a současně zaškrcují ústí pronikajících žil nižšího řádu. Jde zřejmě o mechanismus, který zadržuje krev v jaterním parenchymu během nádechu, neboť tok krve jaterními žilami je fází obrácený oproti toku v dolní duté žíle.

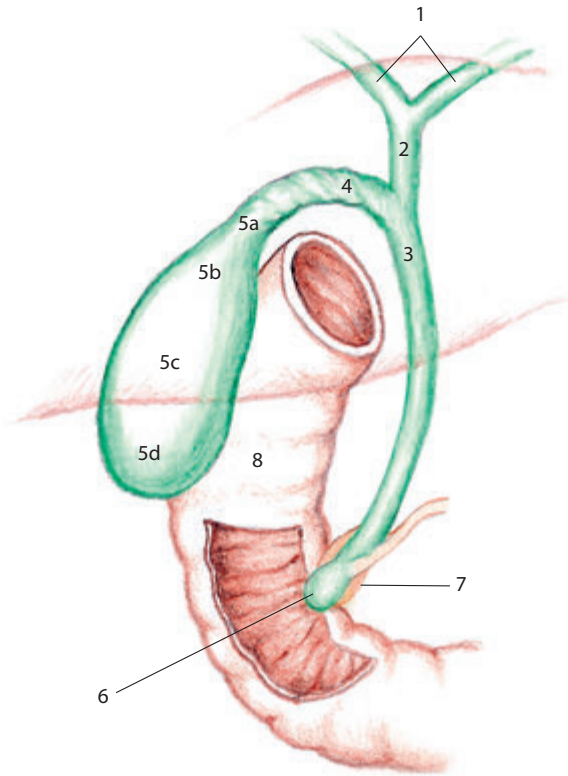
Jaterní žilní strom může též reagovat konstrikcí na různé podněty, což může rovněž hrát určitou roli v uvedené regulaci žilní drenáže.

2.8.5 Shrnutí regulace jaterního oběhu

Je nutno zdůraznit, že neexistuje fyziologický mechanismus, který by významně bránil přítoku portální krve do jater. Portální strom by měl být schopen pojmout prakticky jakýkoli přítok portální krve do jater. Konstrikční potenciál portálního stromu má ovlivňovat pouze distribuci portální krve v jaterním parenchymu. Aktivní regulace perfuze na úrovni sinusoid byla v literatuře široce diskutována, ale její význam je za fyziologických podmínek rovněž zanedbatelný. Arteriální přítok je naproti tomu předmětem zřetelné a účinné regulace a závisí především na aktuálních nárocích jaterní tkáně, především na potřebě kyslíku. Tok jaterními žilami je aktivně rytmicky ovládan v souvislosti s ventilačním cyklem tak, aby byl udržován stálý objem krve v jaterních sinusoidách.

2.9 Biliární systém

Žlučové cesty začínají ve funkčním jaterním parenchymu, uvnitř jaterního lalůčku, jako utěsněný kapilární prostor bez vlastní výstelky mezi dvěma trámci hepatocytů. Teprve na periferii lalůčku směrem k portobiliárnímu prostoru se objevuje kubický biliární epitel, který formuje Herringův kanálek (*ductulus bilifer*), jímž žluč opouští lalůček a proniká do portobiliárního prostoru, kde se napojuje na interlobulární žlučovod (*ductus bilifer interlobularis*). Interlobulární žlučovody retrogradně provázejí strom portální žíly a jaterní tepny, spojují se, mohutní a jejich stěnu postupně doplňuje a zpevňuje vazivo a nesouvislá hladká svalovina. Segmentální větve se nakonec spojují do lobárních vývodů (*ductus hepaticus dx. et sin.*). Ty opouštějí játra („extrahepatické žlučové cesty“ – obr. 2.5) a vytvářejí společný jaterní vývod (*ductus hepaticus communis*) dlouhý 2–4 cm, který vstupuje do *lig. hepatoduodenale*. Zde se k němu v ostrém úhlu připojuje vývod žlučníku – *ductus cysticus*. Dále ligamentem pokračuje žlučový vývod (*ductus choledochus*) v těsném kontaktu se zadní plochou hlavy pankreatu a ústí na velké papile duodena (*papilla Vateri*) v těsném vztahu s *ductus pancreaticus*. Podoba tohoto ústí je opět značně variabilní, asi v 77 % je ústí s pankreatickým vývodem společné, přibližně v 50 % vytváří ampulu. Ústí obou vývodů a ampula jsou vybaveny cirkulární a spirální svalovinou, která má funkci sfinkteru (Oddiho svěrač).



Obr. 2.5 Extrahepatické žlučové cesty:

1 – pravý a levý jaterní vývod – *ductus hepaticus dx. et sin.*, 2 – společný jaterní vývod – *ductus hepaticus communis*, 3 – žlučovod – *ductus choledochus*, 4 – vývod žlučníku – *ductus cysticus*, 5 – žlučník – *vesica fellea*, *vesica biliaris* (5a – krček – *collum*, 5b – nálevka – *infundibulum*, 5c – tělo – *corpus*, 5d – dno – *fundus*), 6 – velká papila duodena – *papilla Vateri*, 7 – Oddiho svěrač, 8 – dvanáctník – *duodenum*

Žlučník (*vesica fellea*, *vesica biliaris*) má hruškovitý tvar o délce přibližně 10 cm, průměru 4–5 cm a objemu 30–80 ml. Fundus žlučníku naléhá na břišní stěnu, *infundibulum* a navazující krček naléhají na horní část dvanáctníku. Krčkem a počátkem *d. cysticus* probíhá spirální slizniční řasa (Heisterova chlopeň), bránící průtoku při nízkém tlakovém gradientu. Sliznice je krytá vysokým cylindrickým epitelem s mikrokly, který produkuje ochranný hlen a vytváří síťovitě uspořádané řasy.

Pod ním je bohatá cévní pleteň umožňující vstřebávání vody a solí ze žluči. Svalová vrstva je nesouvislá a je tvořena podélnými a spirálními pruhy.

Sliznice ostatních žlučových cest je hladká, krytá cylindrickým epitelem, který je metabolicky poměrně aktivní, produkuje hlen a modifikuje složení žluči. Stěna je zpevněná nesouvislými, spíše spirálními pruhy hladké svaloviny.

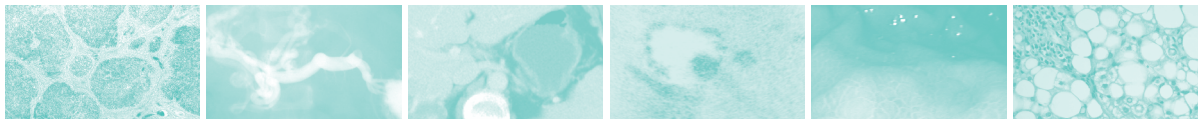
Literatura

- Čihák R, a kol. Anatomie 2. Praha: Grada Publishing, 2002.
- Dylevský I, Druga R, Mrázková O. Funkční anatomie člověka. Praha: Grada Publishing, 2000.
- Kuntz E, Kuntz HD. Hepatology, Principles and Practice. Berlin: Springer, 2005.

- Sherlocková S, Dooley J. Nemoci jater a žlučových cest. Hradec Králové: Olga Čermáková, 2004.
- Rodés J, Benhamou JP, et al. Textbook of Hepatology. Oxford: Blackwell Publishing, 2007.

SOUHRN

- Játra jsou velký parenchymový orgán v horní části břicha v úzké vazbě na bránici a dvanáctník. Jsou uložena převážně volně; k bránici a přední břišní stěně jsou přichycena relativně malou plochou *pars nuda* a z ní vybíhajícími ligamenty, v nichž jsou zahrnuty i rudimentární cévní struktury z prenatalního vývoje; k duodenu a zadní stěně břicha jsou přichycena *lig. hepatoduodenale*, které obsahuje funkční cévní, nervové a žlučovodné struktury.
- Osobitá a jedinečná vnitřní struktura jater je určena dvěma samostatnými, vzájemně propletenými rozvodnými systémy: Glissonovou triádou (zahrnující arteriální, portální a žlučový strom) a stromem jaterních žil. Spojovacím článkem mezi nimi je jaterní lalůček tvořený trémci hepatocytů a spleť jaterních sinusoid.
- Funkční členění jater je vysoce individuální, za popisným účelem však bylo přijato členění na osm jaterních segmentů s klíčovou indikační rolí jaterních žil a portální bifurkace; zvláštní postavení v tomto systému zaujímá oblast *lobus caudatus*.
- Portální systém je specifické nízkotlaké řečiště sbírající žilní krev z téměř všech břišních orgánů za účelem jejího dalšího zpracování v jaterním parenchymu. Hranice tohoto povodí s povodím ostatních systémových žil představuje predilekční místa pro rozvoj portosystémových kolaterál.
- Organizace a regulace cévního zásobení jater je zcela jedinečná a vyplývá z funkčních nároků tohoto orgánu. Fyziologicky umožňuje libovolný průtok portální krve, který je v jaterním parenchymu rovnoměrně distribuován a ustalován.
- Žlučový vývodný systém začíná v jaterním lalůčku kanálky bez specifické výstelky. Jeho pokračování doprovází strom portální žíly a směřuje k *porta hepatis*. Na extrahepatální žlučové cesty je paralelně napojen žlučník, který je v těsném topografickém vztahu s dvanáctníkem. Společné ústí žlučových a pankreatických vývodných cest je značně variabilní.



Funkce jater

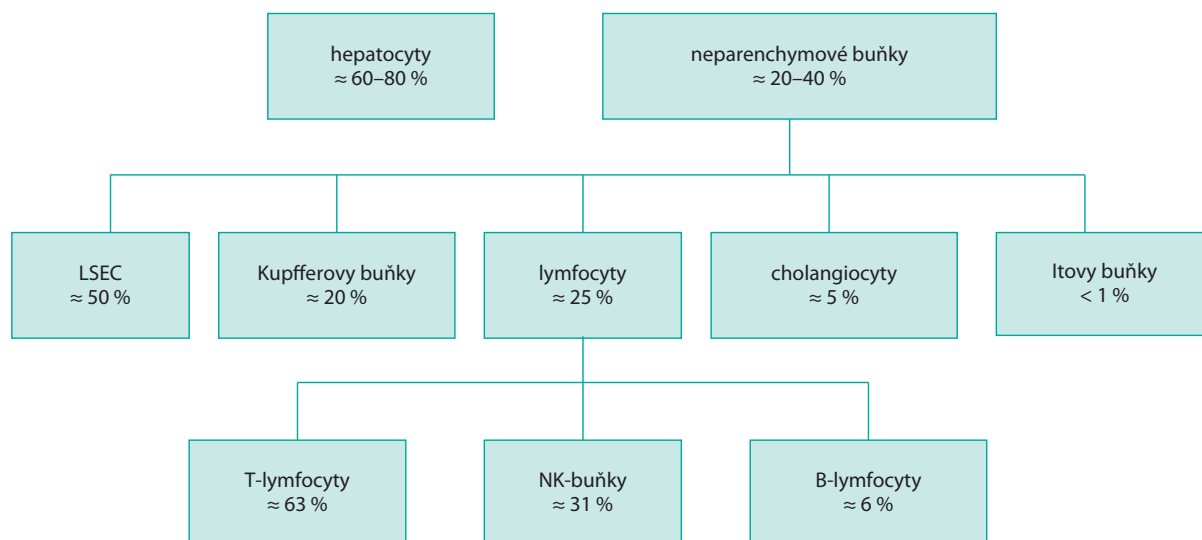
Zuzana Červinková

Vedle kůže jsou játra a mozek největšími orgány lidského těla. Hmotnost jater dospělého jedince se pohybuje mezi 1200–1500 g, což představuje asi 2–5 % tělesné hmotnosti u dospělého, u novorozence pak 4–5 %. Játra jsou strategicky situována v oběhovém systému, cestou v. portae je do nich přiváděna krev z nepárových orgánů břišní dutiny bohatá na živiny, ale také obsahující látky s potenciálně negativním dopadem na organismus, jako jsou xenobiotika, toxiny a mikroorganismy střevního původu. Kromě klíčové úlohy v intermediárním i energetickém metabolismu vykonávají celou řadu dalších funkcí, mezi něž patří tvorba a vylučování žluči, biotransformace většiny xenobiotik a řady látek endogenního původu, vaskulární funkce, imunitní funkce a tvorba, skladování a přeměna signálních molekul.

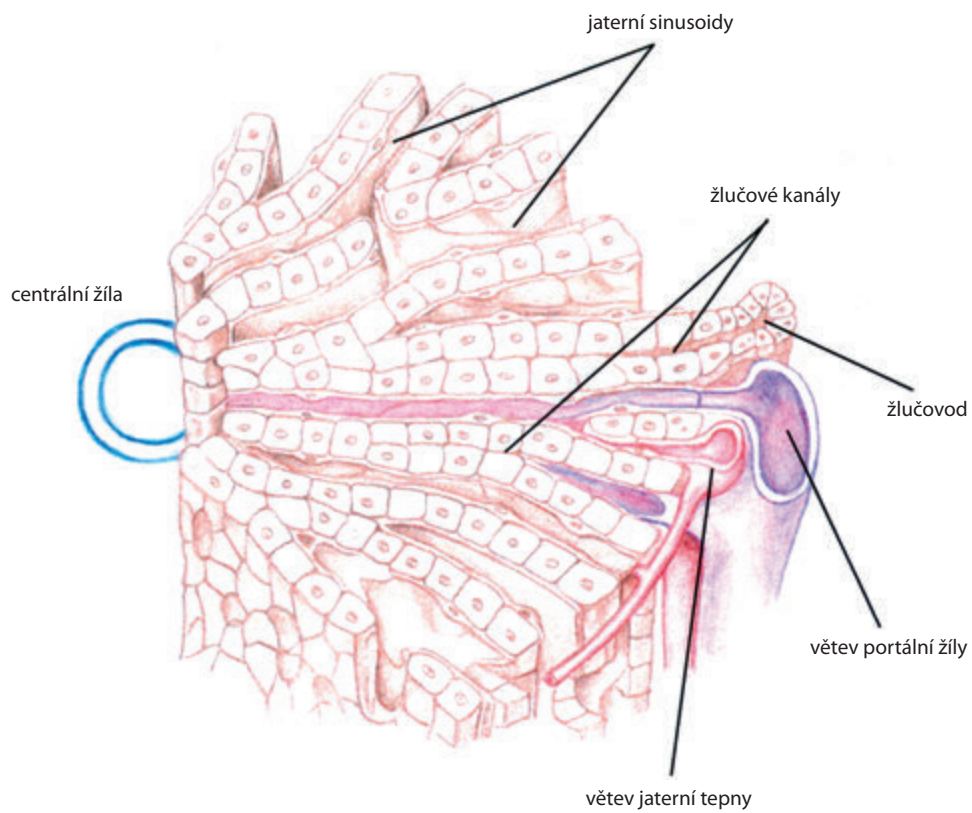
3.1 Funkční morfologie jater

Četné jaterní funkce zajišťují vedle vlastních parenchymových buněk – hepatocytů, které představují asi dvě třetiny celkové buněčné populace jaterní tkáně, také neparenchymové buňky. Mezi ně řadíme Kupfferovy buňky, endotelové buňky (liver sinusoidal endothelial cells – LSEC), epitelové buňky žlučových cest (cholangiocyty), Itovy buňky (hvězdčicové buňky) a Pit buňky (obr. 3.1).

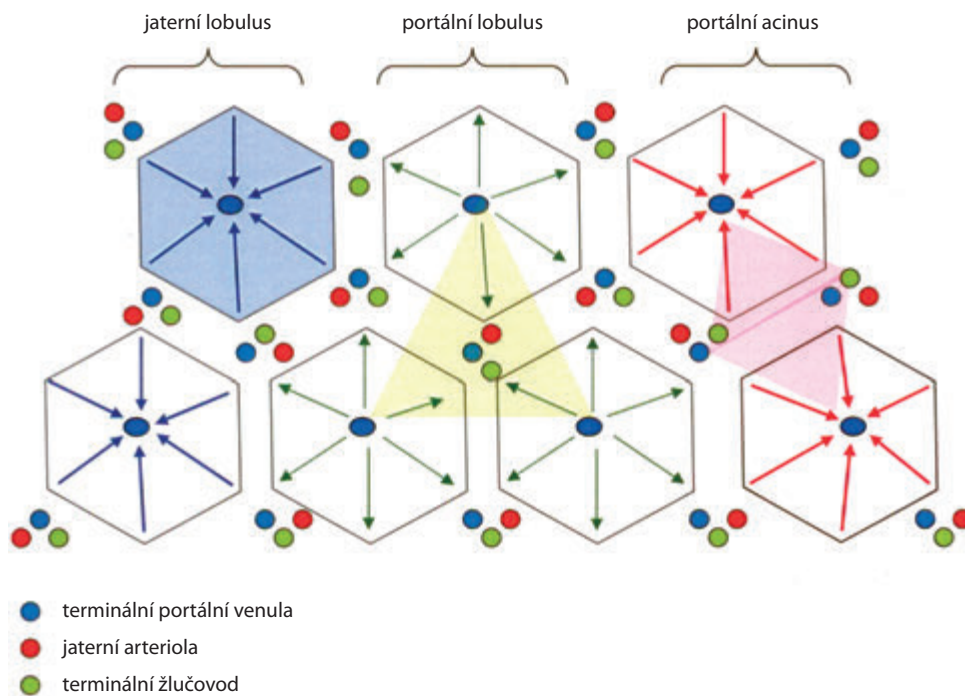
Vzhledem ke komplexní struktuře jater je obtížné definovat základní jednotku jater odpovědnou za četné jaterní funkce. Klasická morfologická představa popisuje jako základní jaterní strukturu **jaterní lalůček – lobulus**. Jedná se o cylindrickou strukturu o délce několika milimetrů a průměru 0,8–2 mm. Játra dospělého jedince



Obr. 3.1 Morfologie jater



Obr. 3.2 Schéma jaterního lalůčku



Obr. 3.3 Různé pohledy na základní jednotku jaterní tkáně (upraveno podle F. J. Suchy, 2009)

Tab. 3.1 Zonální heterogenita jaterních funkcí

Zóna I (periportální)	Zóna III (perivenózní)
převaha oxidačních dějů	syntéza glykogenu
beta-oxidace mastných kyselin	glykolýza
katabolismus aminokyselin	lipogeneze
glukoneogeneze	ketogeneze
tvorba močoviny	tvorba glutaminu
syntéza cholesterolu (HMG-CoA reduktáza)	syntéza žlučových kyselin (cholesterol 7- α hydroxyláza)
glykogenolýza (uvolňování glukózy do krve)	biotransformace
tvorba žluče	

obsahují 50 000–100 000 lalůček. Lobulus je situován kolem centrální žíly (v. centralis), je složen z mnoha hepatocelulárních destiček uspořádaných odstředivě od centrální žíly. Každá destička je tvořena dvěma vrstvami hepatocytů, mezi sousedními buňkami jsou žlučové kanálky ústící do terminálních žlučodů uložených v septech mezi sousedními lalůčky. V septech se nacházejí další struktury: terminální portální venuly přivádějící krev z v. portae, terminální jaterní arterioly přivádějící krev z a. hepatica, terminální lymfatické cévy drénující Disseho prostory a nervy. Venózní sinusy jsou lemovány dvěma typy buněk – endotelové buňky a Kupfferovy buňky. Úzký štěrbinovitý prostor mezi endotelovými buňkami a hepatocyty se nazývá Disseho prostor. Tedy klasický jaterní lalůček zahrnuje všechny hepatocyty drénované jednou centrální žílou a sousedí se dvěma nebo více portálními triádami (obr. 3.2 a 3.3).

Základní strukturu jater lze definovat také jako **portální lalůček**. Jedná se o útvar orientovaný kolem portální triády, obsahuje všechny hepatocyty, z nichž je žluč odváděna do jednoho terminálního žlučodu. Portální lalůček je ohraničen dvěma nebo více centrálními žílami (obr. 3.3).

Periportální a perivenózní hepatocyty se navzájem liší především enzymovou výbavou a množstvím a uspořádáním buněčných organel, což je příčinou jejich rozdílné metabolické aktivity. Poznání funkční heterogenity hepatocytů vedlo k přehodnocení názoru na základní stavební jednotku jater. Z funkčního hlediska je opodstatněné posuzovat uspořádání jaterního parenchymu s ohledem na přívodné cévy, především zásobením hepatocytů arteriální krví, na což poprvé upozornil Rappaport v polovině minulého století. **Portální acinus** je co do velikosti i tvaru nepravidelný mikroskopický útvar, jehož jednu osu tvoří linie mezi dvěma portálními triádami a druhou pak spojnice mezi dvěma centrálními žílami (obr. 3.3).

Takto definovaný acinus je členěn na tři zóny:

- **zóna I** – nejbližší přívodným cévám – zahrnuje hepatocyty, které jsou perfundovány nejdříve, a přicházejí tak do styku s krví bohatou na kyslík i živiny; hepatocyty první zóny jsou vzhledem ke svému umístění nejodolnější vůči hypoxii a nedostatku živin a také jako první odpovídají na buněčné poškození regenerací
- **zóna II** – střední – přechodná
- **zóna III** – nejvzdálenější – jedná se o hepatocyty, které se nacházejí v blízkosti centrálních žil a jsou perfundovány krví, která je významně ovlivněna aktivitou buněk předchozích, tedy krví s progresivně sníženou koncentrací kyslíku a živin

Ačkoliv bylo prokázáno, že každý hepatocyt je potenciálně schopen vykonávat četné metabolické funkce, ukazuje se, že v důsledku rozdílného mikroprostředí je převaha enzymových aktivit hepatocytů jednotlivých zón značně rozdílná. Tabulka 3.1 uvádí funkce hepatocytů s ohledem na jejich zonální uspořádání.

Rozlišujeme dva typy zonální heterogenity hepatocytů: **gradientový typ**, kdy je příslušný enzym přítomen ve všech hepatocytech, avšak existuje gradient enzymové aktivity mezi periportálními a perivenózními hepatocyty. Druhý je **kompartmentový typ** zonální heterogenity, kdy je enzym exprimován pouze v některých hepatocytech, zatímco v buňkách jiné zóny jej nelze detekovat. Zonální heterogenita hepatocytů vykazuje častou dynamiku a významně se mění v závislosti na aktuálním metabolickém stavu. Regulace je zajištěna buď na pretranslační úrovni (např. v případě fosfoenolpyruvátkarboxykinázy), nebo na posttranslační úrovni (pyruvátkináza). Expresí genů je řízena především dostupností substrátů a hormonů pro jednotlivé hepatocyty, zdá se však, že se uplatňuje také nervová regulace a lokálně produkované mediátory – jako např. eikosanoidy.

Pro zajištění komplexních funkcí jater jsou kromě hepatocytů nepostradatelné také neparenchymové buňky. **Kupfferovy buňky** patří mezi tkáňové makrofágy, jsou součástí mononukleárního fagocytárního systému a jsou lokalizovány především v periportální oblasti jaterního acinu. Fagocytují látky s potenciálně škodlivým účinkem přiváděné do jater portální krví, a brání tak jejich přenosu do systémové cirkulace. Kupfferovy buňky fagocytují také imunokomplexy, staré erythrocyty či zbytky rozpadlých buněk. Tyto makrofágy mohou být aktivovány různými faktory, mezi něž patří endotoxin, sepsa, šok, arachidonová kyselina, některé cytokiny a další. Důsledkem aktivace je tvorba široké řady produktů, např. signálních molekul sloužících intercelulární komunikaci (interleukiny – IL-1 a IL-6, tumor nekrotizující faktor – TNF- α , interferony – IFN- α a IFN- β , eikosanoidy). Cytotoxické působení Kupfferových buněk je zajištěno produkcí superoxidu a látek s protinádorovým působením.

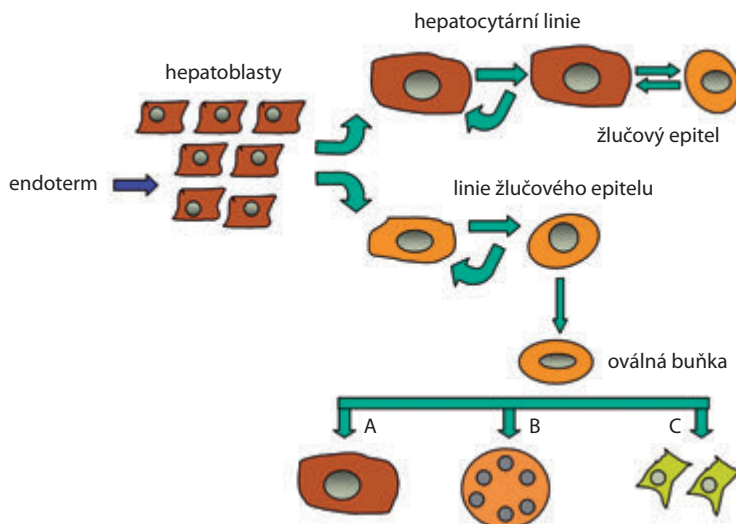
Endotelové buňky tvoří velmi významnou bariéru mezi krví a hepatocyty. Liší se od ostatních endotelových buněk tím, že nemají pravou bazální membránu, a jsou vybaveny velkým množstvím fenestrací, které vytvářejí biofiltr mezi sinusoidální krví a tekutinou v Disseho prostoru. Mají mimořádnou schopnost endocytózy a významně se podílejí na vychytávání makromolekul a malých částic z oběhu. Zajišťují receptorem zprostředkovaný záchyt modifikovaných lipoproteinů (především HDL a LDL), transferinu, ceruloplasminu a řady dalších látek, mají schopnost syntézy efektorových molekul, např. prostacyklinu, prostaglandinu E a řady cytokinů, a jsou schopny endocytózy částic do velikosti 0,1 μm .

Cholangiocyty jsou epitelové buňky žlučových cest, které se podílejí na úpravě žluči. O jejich funkci bude pojednáno v kapitole 3.3.

Itovy buňky (hvězdicové buňky, stelátní buňky) se nacházejí v subendotelovém prostoru, obsahují aktin a myozin, kontraktilní proteiny, které mohou být aktivovány endotelinem-1 a substancí P. Jsou také zdrojem bílkovin extracelulární matrix. Ve zdravých játrech jsou v těchto buňkách skladovány retinoidy. Po poškození hepatocytů jaterní hvězdicové buňky ztrácejí tukové kapénky, prolifery a migrují do perivenózního prostoru, mění svůj fenotyp na myofibroblastům podobné buňky a produkují kolagen typu I, III, IV a laminin. Nepochybně tak přispívají k rozvoji jaterní fibrózy a cirhózy.

Pit buňky patří mezi vysoce pohyblivé lymfocyty ze skupiny přirozených zabíječů (natural killers) a slouží ochraně proti virovým infekcím a metastatickým nádorovým buňkám.

Oválné buňky jsou primitivní, málo diferencované buňky žlučového epitelu. Tyto buňky vykazují značnou proliferativní aktivitu a mohou se diferencovat na hepatocyty nebo různé epitelální buňky, např. buňky žlučových vývodů, střeva či exokrinního pankreatu (obr. 3.4). Oválné buňky mohou být alternativním zdrojem hepatocytů tehdy, jsou-li hepatocyty před regeneračním stimulem natolik poškozeny, že ztrácejí svoji unikátní schopnost proliferace. Experimentálně lze hepatocyty takto poškodit např. 2-acetylaminofluorenem, obdobná situace může nastat u pacienta s těžce poškozenými játry. Otázka přítomnosti jaterních kmenových buněk v dospělých játrech není doposud jednoznačně objasněna.



Obr. 3.4 Jaterní buněčné linie:

A – hepatocyty, B – exokrinní pankreas, C – epitel střeva

3.2 Vychytávání, zpracování a sekrece látek hepatocyty

Játra jsou orgánem s vysokou metabolickou aktivitou, 28 % celkového průtoku krve připadá na játra, extrakce kyslíku činí 20 % z celkové spotřeby kyslíku organismem. Játra metabolizují velké množství látek přicházejících cestou v. portae a systémovou cirkulací. Jsou to látky jak endogenního původu (např. bilirubin, hormony, žlučové kyseliny), tak také látky exogenního původu (léky, xenobiotika, toxiny). Hepatocyty zpracovávají tyto látky ve čtyřech krocích:

- transport látek z krve přes bazolaterální (sinusoidální) membránu hepatocytů
- transport látek v cytosolu hepatocytů
- intracelulární degradace nebo biotransformace látek
- exkrece látek nebo jejich degradačních produktů do žluče přes apikální (kanalikulární) membránu

Obdobně jako ostatní epitelové buňky i hepatocyty jsou vybaveny transportními mechanismy nezbytnými k vykonávání základních funkcí.

Mezi hlavní transportní mechanismy na bazolaterální membráně patří sodíko-draslíková pumpa, která je odpovědná za udržení nízké intracelulární koncentrace sodíku a vysoké koncentrace draslíku, a na ATP závislá Ca^{2+} pumpa, udržující extrémně nízkou intracelulární koncentraci vápníku. Sodíkový gradient je hnací silou pro další transportéry, jako jsou Na^+/H^+ antiport, Na/HCO_3 kotransport, symport sodíku a aminokyselin, a také pro jeden z transportérů pro žlučové kyseliny.

Glukózu hepatocyty vychytávají mechanismem facilitované difuze pomocí GLUT2, tento transport není závislý na inzulinu. Žlučové kyseliny jsou vychytávány pomocí proteinového transportéru NTCP (Na-taurocholate cotransporting polypeptide). Tento přenašeč umožňuje zachyt také dalších látek, např. steroidů, cyklických oligopeptidů (faloidin) a řady léků (verapamil, furosemid).

Organické anionty jsou do hepatocytů přenášeny skupinou polyspecifických membránových přenašečů OATP (organic anion transporting polypeptides). Mezi hlavní představitelé látek transportovaných tímto systémem patří: organická barviva, konjugáty steroidů, hormony štítné žlázy, anionické oligopeptidy, prostanoidy, řada léků, toxinů a dalších xenobiotik. OATP transportuje rovněž žlučové kyseliny mechanismem nezávislým na sodíku. Ne zcela objasněn zůstává transport nekonjugovaného bilirubinu, vedle difuze se uplatňuje patrně také přenašečem zprostředkovaný přenos pravděpodobně některým z OATP. Organické kation-

ty (např. aromatické a alifatické aminy, dále některé léky – lokální anestetika a některá antibiotika) se dostávají přes bazolaterální membránu hepatocytu pomocí přenašečů OCT1 a OCT2 (organic cation transporter).

Transport látek uvnitř hepatocytu od bazolaterální k apikální membráně je u některých látek zprostředkován vazbou na specifické intracelulární vazebné proteiny. Příkladem jsou žlučové kyseliny, pro něž byly u člověka identifikovány tři přenašečové proteiny – dihydrodioldehydrogenáza, glutathion-S-transferáza B a mastné kyseliny vázající protein. Je-li koncentrace hydrofobních žlučových kyselin v sinusoidální krvi vysoká, je jejich část intracelulárně transportována pomocí vezikul. Bilirubin je po vstupu do hepatocytu transportován do endoplazmatického retikula, kde je konjugován s kyselinou glukuronovou, a velmi pravděpodobně prochází k apikální membráně difuzí bez vazby na přenašečový protein.

Další z významných funkcí jater je biotransformace řady potenciálně toxických látek endogenního i exogenního původu. Jedná se většinou o látky lipofilní povahy, které pro svou špatnou rozpustnost ve vodném prostředí nemohou být vyloučeny ledvinami nebo žlučí. Biotransformace těchto látek na polární hydrofilní formu probíhá ve dvou fázích:

- **Fáze I** zahrnuje reakce generující více polární produkty. Ve fázi I se uplatňuje především oxidace, méně často redukce nebo hydrolýza. Tyto reakce odkrývají nebo vnášejí funkční skupinu do molekuly xenobiotika ($-\text{OH}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{COOH}$). Většina látek je oxidována enzymovým systémem smíšených funkčních oxidáz (MFO). Hlavní roli zde zaujímá cytochrom P450.

Cytochrom P450 (CYP) se fylogeneticky vyvinul jako prostředek k eliminaci xenobiotik. Jedná se o skupinu velkého množství izoenzymů. Společné oxidační centrum je tvořeno hemem, který slouží k transferu elektronů. Izoenzymy se liší apoproteinovou složkou, čímž je dána určitá specifita k jednotlivým substrátům. Specifita je ovšem velmi nízká a překrývá se, stejně jako u ostatních enzymů biotransformace. Důvodem této velmi nízké specifity je kompenzace malého počtu enzymů, vzhledem k obrovskému množství substrátů, jejichž přeměny katalyzují. Izoenzymy se liší i svou genovou lokalizací. Například CYP 2E1, který oxiduje alkoholy, ale i spoustu dalších xenobiotik, je lokalizován na desátém chromozomu, zatímco CYP 2D6 na 22. chromozomu. Mutace genů mohou způsobovat deficit ve výbavě jednotlivých izoenzymů, a tím i významný polymorfismus. Např. již zmíněný CYP 2D6, oxidující více než 25 terapeuticky důležitých léků,

jako jsou betablokátory, tricyklická antidepresiva, perhexilin a další, se vyskytuje ve dvou fenotypově odlišných modifikacích. Fenotyp silně metabolicky aktivní a fenotyp slabě metabolicky aktivní (deficientní). Deficience se dědí autozomálně recesivně. Metodami PCR-RFLP (polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism) bylo identifikováno devět mutantních alel, z nichž hlavně tři (CYP 2D6A, B, D) jsou zodpovědné za defekty. Tyto defekty mohou vést k poruše biotransformace metabolizované látky a k hromadění substrátu s toxickým účinkem, zejména když není k dispozici žádná jiná alternativní metabolická cesta. V takových případech již při podání běžné terapeutické dávky léku může docházet k závažným vedlejším účinkům. Genetické mutace jsou tedy spoluzodpovědné za interindividuální rozdíly v reakci na xenobiotika. Cytochrom P450 je enzymem NADPH-cytochrom P450 reduktázou nejprve redukován, což umožňuje vázat molekulární kyslík jako šestý ligand na železo hemu. Vzniká reaktivní Fe-oxo-komplex, který může oxidovat nejrozličnější substráty. Kromě monooxidáz obsahujících cytochrom P450 se uplatňují i monooxygenázy obsahující jako prostetickou skupinu flavinadeninindinukleotid. Výsledkem fáze I jsou obvykle méně lipofilní premetabolity. V některých případech jsou produkty fáze I natolik polární, že mohou být eliminovány bez následné konjugace.

- Ve **fázi II** dochází ke konjugaci, kdy premetabolit vzniklý v první fázi je vázán s různými látkami prostřednictvím transferáz. Nejčastěji se uplatňuje glukuronidace, vazba s aminokyselinami (glycinem, taurinem, glutaminem, serinem, kyselinou merkaptovou) a s glutathionem, vazba s kyselinou sírovou, metylace, etylace, hydroxymetylace a acetylace. Reakce druhé fáze probíhají mnohem rychleji než reakce fáze I. Při konjugaci s kyselinou glukuronovou je kyselina přenesena transferázou z aktivní sloučeniny uridin-difosfát-glukuronové kyseliny na metabolit. UDP-glukuronosyltransferáza je mikrozomální enzym, na rozdíl od většiny enzymů fáze II, který se nachází v cytosolu. Potřebná energie pro konjugací reakce je čerpána z rezerv ATP. Vzniklé hydrofilní sloučeniny jsou vyloučeny močí nebo žlučí.

Je třeba vědět, že zatímco některá xenobiotika jsou transformována na stabilní metabolity, jiná dávají vznik reaktivním, často mnohem toxičtějším intermediátům. Tvorba, a tím i toxicita těchto radikálů je limitována několika ochrannými mechanismy. Mezi tyto protektivní mechanismy patří:

- inaktivace cytochromu P450 – vytvořené reaktivní metabolity mohou inaktivovat cytochrom P450 a omezit tak tvorbu dalších radikálů
- přeměna na stabilní metabolity – mikrozomální, cytosolové a jaderné hydrolázy konvertují řadu reaktivních epoxidů na neaktivní dihydrodioly, řada elektrofilních metabolitů je konjugována s glutathionem, a tak detoxikována; na těchto reakcích se významně podílejí cytosolové a mikrozomální glutathion-S-transferázy
- ochrana proti reaktivním radikálům a lipoperoxidaci enzymovými a neenzymovými antioxidačními mechanismy – superoxiddismutáza, glutathionperoxidáza, glutathion-S-transferáza, glutathion, vitamin E, vitamin C

Významnými regulátory metabolismu xenobiotik jsou jaderné receptory, které jsou v játrech exprimovány. Nejvýznamnějším je SXR (steroid and xenobiotic receptor). Xenobiotika různé chemické struktury se vážou na tento transkripční faktor, následně pak dochází k expresi řady enzymů uplatňujících se při metabolismu xenobiotik. SXR tak vede k „upregulaci“ enzymů fáze I biotransformace, především rodiny cytochromu P450, jako je CYP3A metabolizující u člověka více než 50 % látek. SXR aktivuje také glutathion-S-transferázu, enzym fáze II, který má klíčovou úlohu při konjugaci látek s glutathionem. Dalším důležitým regulátorem metabolismu látek v játrech je CAR (constitutive androstane receptor), který reguluje většinu kroků metabolismu bilirubinu včetně vychytávání bilirubinu (pravděpodobně prostřednictvím OATP), konjugace a exkrece.

Transport látek přes apikální membránu hepatocytu je obvykle jednosměrný, s výjimkou látek pro organismus významných (aminokyseliny, adenosin), které přecházejí ze žluče zpět pomocí aktivního, na sodíku závislého transportního systému. Žlučové kyseliny jsou transportovány z hepatocytu do lumen žlučového kanálku prostřednictvím ATP-dependentního transportéru BSEP (bile salt export pump). K sekreci žlučových kyselin do žluči dochází proti koncentračnímu gradientu, který je v rozsahu 1 : 100 až 1 : 1000. Mutace genu kódujícího BSEP může vést u dětí k progresivní intrahepatální cholestáze provázené velmi nízkými koncentracemi žlučových kyselin ve žluči. Organické anionty jsou transportovány do lumen žlučových kanálků pomocí MRP2 (multidrug resistance-associated protein 2). MRP2 je rovněž ATP-dependentní, vykazuje širokou substrátovou specifitu, klíčovou úlohu má při transportu konjugátů glutathionu přes apikální membránu. Rovněž látky tukové povahy, především fosfolipidy a cholesterol, jsou převáděny do žluče aktivním transportem pomocí specifických přenašečů.

3.3 Tvorba a vylučování žluči

Mezi významné sekreční funkce jater patří tvorba a vylučování žluči. Žluč má dvě nezastupitelné funkce:

- poskytuje významnou exkreční cestu pro látky, které nemohou být vyloučeny ledvinami
- významně se podílí na trávení a vstřebávání tuků

K tvorbě žluči dochází ve třech nezávislých krocích. V první fázi hepatocyty aktivně vylučují žluč do žlučových kanálků. K další úpravě žluči dochází v intrahepatálních i extrahepatálních žlučových cestách aktivní sekrecí vodnaté tekutiny bohaté na hydrogenuhličitany. Výsledkem těchto procesů je tzv. jaterní žluč, které se tvoří asi 900 ml denně. Přibližně polovina tohoto množství je odvedena do žlučníku, kde dochází ke koncentraci žluči. V důsledku zpětné resorpce vody se 10–20násobně zvyšuje koncentrace hlavních komponent žluči, tedy žlučových kyselin, bilirubinu, cholesterolu a lecitinu. Denně přitéká do duodena asi 500 ml žluči, která je směsí „řidké“ jaterní žluči a koncentrované žluči ze žlučníku.

Žluč je izosmotická tekutina, kromě vody obsahuje primární žlučové kyseliny, cholesterol, bilirubin, fosfolipidy, mastné kyseliny, malé množství proteinů a elektrolyty. Žlučové kyseliny jsou steroidní karboxylové kyseliny obsahující ve své molekule polární i nepolární část. Jsou syntetizovány v hepatocytech z cholesterolu. Množství produkovaných žlučových kyselin závisí na koncentraci 7 α -cholesterolu, jehož tvorba je katalyzována mikrozomální cholesterol-7 α -hydroxylázou (CYP7A1). Výhradně v játrech vznikají primární žlučové kyseliny – tj. kyselina cholová a kyselina chenodeoxycholová. Po konjugaci s glycinem nebo taurinem jsou v podobě sodných či draselných solí vyloučeny do žluči. Více než 90 % žlučových kyselin se vrací enterohepatálním oběhem zpět do jater, k absorpci dochází v terminálním ileu kotransportem se sodíkem. Účinkem střevních bakterií vznikají sekundární žlučové kyseliny – deoxycholová a lithocholová.

Fosfolipidy přítomné ve žluči pomáhají solubilizovat cholesterol a také vykazují protektivní účinek, chrání hepatocyty a duktální buňky před cytotoxickým účinkem žlučových kyselin. Ve žluči je také malé množství proteinů, především imunoglobulinů typu IgA, které brání růstu bakterií. Kromě bilirubinu a cholesterolu jsou žlučí vylučovány také další odpadní látky, jako jsou stopové prvky, rostlinné steroly, metabolity endogenních látek a xenobiotik a oxidovaný glutathion.

Tvorba žluči u člověka závisí především na množství žlučových kyselin. Přestože se ve žluči nacházejí v micelární podobě jako velké polyanionty, a vykazují tak nízký koeficient osmotické aktivity, jsou provázeny

kationty, které poskytují hlavní osmotickou hnací sílu pro transport vody. Méně významná je tvorba žluči nezávislá na žlučových kyselinách, kde hlavní osmotickou hnací sílu poskytují organické látky, např. glutathion. Kromě osmotické aktivity žlučových kyselin se uplatňují také jiné mechanismy, především stimulace transportu solutů. Příkladem je kyselina ursodeoxycholová, která významně stimuluje biliární exkreci hydrogenuhličitany aniontů provázenou zvýšenou tvorbou žluči.

Na řízení tvorby žluči se podílejí také hormony. Jak bylo uvedeno výše, cholangiocyty jsou druhým významným zdrojem tekutiny přiváděné do žluči. Epiteliální buňky žlučových vývodů jsou vybaveny velkým množstvím různých transportérů, včetně apikálního kanálu umožňujícího Cl-HCO₃ antiport, řady akvaporinů a apikálních chloridových kanálů. Sekreční funkce cholangiocyty je regulována řadou hormonů působících prostřednictvím cAMP. Tvorbu žluči bohaté na hydrogenuhličitany stimuluje sekretin, glukagon a vazomotorní intestinální peptid (VIP). Naopak inhibičně působí somatostatin.

Je-li uzavřen Oddiho svěrač, nedochází k odtoku žluči do duodena, tonické kontrakce tohoto sfinkteru pomáhají retrográdnímu toku žluči do žlučníku. Jak bylo uvedeno výše, ve žlučníku dochází ke koncentraci žluči, zatímco elektrolyty a voda jsou zpětně vstřebávány, koncentrace ostatních látek se významně zvyšuje. Epitelové buňky žlučníku vytvářejí mucin, který chrání výstelku žlučníku proti toxickému účinku žlučových kyselin. Nicméně, experimentálně bylo prokázáno, že vysoké koncentrace mucinu zvyšují riziko vzniku cholesterolové cholelitiázy. Vyprazdňování žlučníku je řízeno nervově i humorně. Vysokotuková dieta stimuluje vyloučení cholecystokininu (CCK) z duodenálních buněk, tento hormon se systémovou cirkulací dostává do žlučníku a stimuluje jeho evakuaci, pro odtok žluči do duodena je nutná relaxace Oddiho svěrače.

3.4 Metabolické funkce jater

3.4.1 Metabolismus sacharidů

Játra mají klíčové postavení v udržení přiměřené hladiny glukózy v krvi, hovoříme o **glukostatické funkci jater**. V případě nadbytku glukózy v krvi dochází v játrech k vyššímu vychytávání glukózy, zároveň je stimulována syntéza a uskladnění glykogenu, vyšší aktivitu vykazují také glykolýza a lipogeneze. Naopak při poklesu glykémie játra udržují přiměřenou hladinu glukózy v krvi pomocí glykogenolýzy a glukoneogeneze. Během krátkodobého hladovění játra uvolňují do

statečné množství glukózy k zajištění činnosti neuronů centrálního nervového systému (asi 7,5 g/h), dvě třetiny této glukózy jsou získány glykogenolýzou a jedna třetina glukoneogenezí. Během déletrvajícího hladovění dochází k depleci glykogenu v játrech, mozek se však již po 24 hodinách na tuto situaci adaptuje, část energie získává využitím ketolátů a potřeba glukózy se snižuje na 2 g za hodinu. Zdrojem glukózy i ketolátů je stimulovaná glukoneogeneze.

Metabolismus glukózy v játrech je regulován přítomností hormonů a koncentrací substrátů, uplatňuje se také nervová regulace, změny objemu hepatocytů v důsledku osmoticky podmíněného transportu vody a významnou roli hraje rovněž zonální heterogenita hepatocytů. Syntéza glykogenu je stimulována především vzestupem koncentrace glukózy v portální krvi spolu s inzulínem, stimulačně působí též aktivace parasympatického nervového systému. Periportální hepatocyty tvoří glykogen také z glukogenních substrátů, hlavně laktátu. Glykogenolýza je aktivována zejména glukagonem a katecholaminy. Při hladovění se zvyšuje koncentrace glukagonu, katecholaminů a glukokortikoidů. Tyto hormony jsou odpovědné za zvýšení aktivit fosfoenolpyruvátcarboxykinázy, fruktóza-1,6-bisfosfatázy a glukóza-6-fosfatázy a současný pokles aktivit pyruvátkinázy, 6-fosfofrukto-1-kinázy a glukokinázy. Důsledkem těchto změn je stimulace glukoneogeneze. Glukóza se tvoří v endoplazmatickém retikulu hepatocytu především z glukoplastických aminokyselin a laktátu, z endoplazmatického retikula je transportována facilitovanou difúzí pomocí GLUT 7. Do krve se glukóza dostává přes bazolaterální membránu hepatocytů rovněž facilitovanou difúzí, avšak pomocí glukózového transportéru GLUT 2.

V játrech dochází také ke konverzi galaktózy a laktózy na glukózu.

3.4.2 Metabolismus aminokyselin a amoniaku

Nezastupitelná je úloha jater při udržování konstantní hladiny aminokyselin v plazmě, přestože se do určité míry uplatňují také jiné orgány. Při poklesu plazmatické koncentrace aminokyselin je uvolňován glukagon a ten stimuluje proteolýzu v játrech, naopak vzestup koncentrace inulinu a aminokyselin v plazmě proteolýzu v jaterní tkáni tlumí. Játra zachycují velmi účinně především glukoplastické aminokyseliny (alanin, serin a treonin). Většina esenciálních aminokyselin je degradována v játrech. Výjimku tvoří aminokyseliny s rozvětveným řetězcem (leucin, valin a izoleucin), které mohou být

v játrech využity pro proteosyntézu, ale nedochází zde k jejich katabolismu. V játrech však mohou být oxidována α -ketoanaloga aminokyselin s rozvětveným řetězcem uvolněná z kosterní svaloviny. Jednou z nejdůležitějších funkcí jater je schopnost syntetizovat prakticky všechny neesenciální aminokyseliny.

V játrech je značné množství amoniaku různého původu. Portální krví je přiváděn amoniak, který vzniká činností střevní mikroflóry a amoniak tvořený střevní sliznicí z glutaminu. Přímou v játrech je amoniak produkován deaminací aminokyselin. Deaminace aminokyselin je nezbytná, mají-li být využity jako zdroj energie nebo konvertovány na cukry nebo tuky. Jaterní acinus je vybaven dvěma účinnými systémy pro detoxikaci amoniaku. Prvním je ornitinový cyklus, v němž je amoniak detoxikován za vzniku močoviny, druhou cestou je syntéza glutaminu. Zatímco tvorba močoviny je lokalizována především v periportálních hepatocytech, syntéza glutaminu probíhá v perivenózní oblasti. V intaktních játrech je asi 80 % amoniaku portálního původu detoxikováno v ornitinovém cyklu, malé perivenózní hepatocyty pak s vysokou účinností přeměňují zbylý amoniak na glutamin. Neschopnost jater eliminovat účinně amoniak přispívá k rozvoji jaterní encefalopatie.

Detoxikace amoniaku je důležitá také pro udržení acidobazické rovnováhy. Úplná oxidace proteinů poskytuje značné množství amoniového kationtu a hydrogenuhličitanového aniontu, obě látky jsou využity k syntéze močoviny, čímž dochází k eliminaci značného množství hydrogenuhličitanů. Současné poznatky dokladují, že játra se významně podílejí na udržení extracelulární koncentrace hydrogenuhličitanu změnou aktivity tvorby močoviny. V periportálním kompartmentu je odstraňování hydrogenuhličitanu cestou syntézy močoviny řízeno aktuálním acidobazickým stavem. V případě potlačení tvorby močoviny v zájmu udržení pH hladina amoniaku nestoupá, protože tvorba glutaminu v perivenózní oblasti je záložním systémem detoxikace amoniaku. Koordinované řízení metabolismu glutaminu v játrech a ledvinách je nezbytné pro udržení koncentrace amoniaku a acidobazické rovnováhy.

3.4.3 Syntéza proteinů

Všechny plazmatické proteiny s výjimkou imunoglobulinů a von Willebrandova faktoru produkovaného endoteliálními buňkami jsou syntetizovány v játrech. Maximální kapacita pro tvorbu plazmatických proteinů činí 20–50 g denně. Deplece plazmatických proteinů vede k indukci proliferačních procesů v játrech, projevujících se zvýšením počtu mitóz, zvětšením hmot-

nosti jater a zvýšením funkční kapacity jater. K tvorbě plazmatických proteinů mohou přispívat i neparenchymové buňky. Příkladem je retinol vázající protein a α -1-antitrypsin, které se tvoří také v Kupfferových buňkách a hvězdicových buňkách. Poločas plazmatických proteinů je značně rozdílný a pohybuje v rozmezí několika hodin (srážecí faktory) až 14 dní (albumin, cholinesteráza). Akutní jaterní selhání se manifestuje s ohledem na plazmatické proteiny nejdříve jako porucha hemokoagulace.

Jednotlivé parenchymové buňky nejsou specializované na tvorbu určitého typu proteinu, hepatocyt je obvykle schopen tvořit celé spektrum bílkovin, jak bylo prokázáno metodou *in situ* hybridizace specifických mRNA. Kromě albuminu a C-reaktivního proteinu patří všechny plazmatické proteiny tvořené v játrech mezi glykoproteiny. Proteiny se tvoří v hepatocytech kontinuálně a jsou skladovány v endoplazmatickém retikulu a Golgiho aparátu. Na příslušné stimuly jsou vylučovány do krve procesem exocytózy.

Syntézu proteinů v játrech inhibují glukagon, vazopresin a pokles koncentrace aminokyselin v krvi. Stimulačně naopak působí inzulin, hormony štítné žlázy, růstový hormon a zvýšený přísun aminokyselin. Játra jsou také hlavním místem tvorby proteinů akutní fáze (např. C-reaktivní protein, ceruloplasmin, složka C3 komplementu, α -1-antitrypsin, α -1-antichymotrypsin). Jedná se o heterogenní skupinu plazmatických proteinů, jejichž koncentrace rychle stoupá v reakci na poškození tkáně např. zánětem. Indukce tvorby proteinů akutní fáze je zprostředkována cytokiny (IL-1, IL-6, tumor nekrotizující faktor) pouze však za permissivního účinku glukokortikoidů. Funkce proteinů akutní fáze jsou rozmanité, některé působí imunomodulačně, další jsou inhibitory proteáz a snižují proteolytickou aktivitu enzymů vylučovaných zánětlivými buňkami.

3.4.4 Metabolismus lipidů

Stejně jako u ostatních živin, i v případě metabolismu lipidů a lipoproteinů jsou játra ústředním orgánem. V játrech je vysoká aktivita beta-oxidace mastných kyselin, probíhá tu tvorba značného množství cholesterolu a fosfolipidů, tvoří se lipoproteiny a dochází k lipogenezi – konverzi sacharidů a proteinů na tuk. Při beta-oxidaci mastných kyselin vzniká acetyl-CoA, část je využívána v játrech, část poskytuje kondenzací kyselinu acetoctovou (ta je vysoce rozpustná, difunduje do extracelulární tekutiny a v jiných tkáních může být rekonvertována na acetyl-CoA – a následně využita jako zdroj energie).

V mikrozomech a cytosolu hepatocytů dochází k tvorbě cholesterolu hlavně z acetyl-CoA, klíčovým enzymem biogeneze cholesterolu je 3-hydroxy-3-metylglutaryl-CoA-reduktáza, katalyzující přeměnu HMG-CoA na mevalonát. V důsledku poklesu obsahu cholesterolu v hepatocytech dochází k upregulaci LDL-receptorů a současně stimulaci HMG-CoA-reduktázy. Hlavním metabolitem cholesterolu jsou primární žlučové kyseliny (viz výše). V játrech se tvoří také některé enzymy lipidového metabolismu – lecitin-cholesterolacyltransferáza (LCAT) a jaterní triacylglycerollipáza.

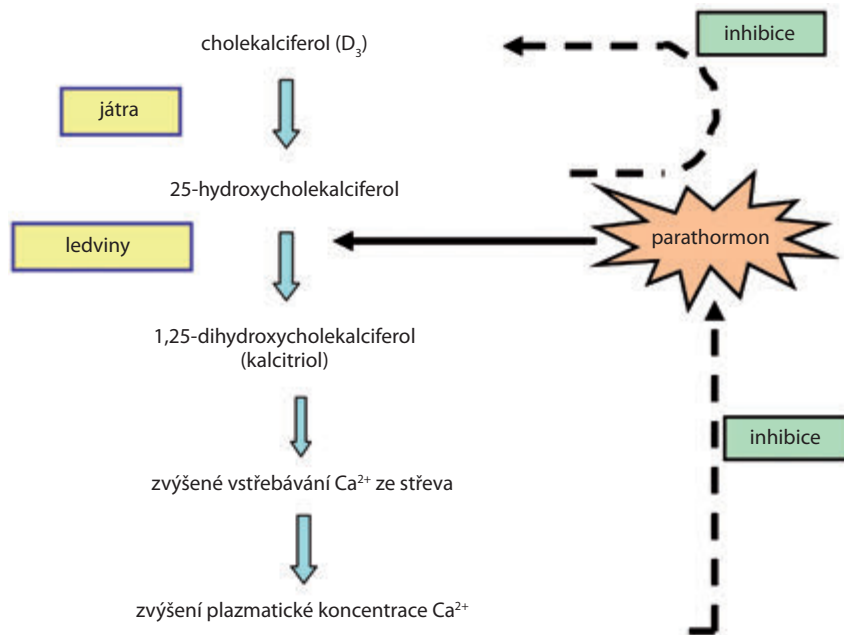
V případě lipoproteinů spočívá funkce jater v tvorbě apoproteinů, které nejsou pouze nezbytnou solubilizační složkou lipoproteinových částic, ale uplatňují se v procesu receptorem zprostředkované endocytózy lipoproteinů a jako aktivátory enzymů lipidového metabolismu. Při nadměrném přísunu glukózy do jater dochází ke konverzi na mastné kyseliny a následné esterifikaci s glycerolem. Ve formě VLDL jsou pak tyto lipidy vyloučeny do krve a zpracovány v tukové tkáni či kosterní svalovině. VLDL obsahují apoB-100, apoC-II a apoE. Jejich zbytky – IDL, obsahující apoB-100 a apoE, jsou částečně vychytávány játry prostřednictvím LDL-receptorů, popř. jsou přeměněny v plazmě na LDL (po ztrátě apoE). LDL poskytuje cholesterol extrahepatálním tkáním. Přítomnost LDL-receptorů v játrech umožňuje opakovaný záchyt a zpracování cholesterolu.

Na metabolismu cholesterolu se významně podílejí také HDL, které obsahují cholesterol, fosfolipidy, triacylglyceroly. Hlavními apoproteiny jsou apo-AI a apo-AII, které se tvoří ve střevě a také v játrech. Hepatocyty jsou vybaveny receptorem SR-B1 (scavenger receptor class B type 1), který především zprostředkovává vychytávání HDL s vysokým obsahem esterů cholesterolu. Zachycený cholesterol je metabolizován na žlučové kyseliny a ty jsou vyloučeny do žluči. Předpokládá se, že tento mechanismus má významný antiaterogenní účinek.

3.5 Játra a vitaminy rozpustné v tucích

Vzhledem k zásadní úloze jater v metabolismu lipidů nepřekvapí, že se významně podílejí i na osudu lipofilních vitaminů v organismu.

Vitamin A – retinol a jeho deriváty se obdobně jako další v tucích rozpustné vitaminy D, E a K vstřebávají ze střeva a poté je transportován jako součást chylomikronů, popř. VLDL. Po vstupu do hepatocytů dochází k hydrolýze retinol esterů na volný retinol, který se



Obr. 3.5 Aktivace vitaminu D

váže na specifický protein RBS (retinol-binding protein) a částečně také na prealbumin. Ve vazbě na transportní proteiny je pak retinol vyloučen do sinusoidů. Část vázaného retinolu je vychytána hvězdicovými buňkami, kde se za fyziologických podmínek nachází asi 80 % z celkového množství vitaminu A v játrech. Retinol může být v játrech oxidován na retinal a dále konvertován na retinovou kyselinu. Retinová kyselina je v játrech konjugována s kyselinou glukuronovou a vyloučena do žluči, enterohepatálním oběhem se vrací zpět do jater, popřípadě je z organismu vyloučena.

Vitamin D je dietního původu, a to jak rostlinného (D_2), tak živočišného (D_3), část vitaminu D_3 se tvoří v kůži vlivem ultrafialového záření. Ať už je vitamin D jakéhokoliv původu, je nezbytné jej aktivovat. Prvním krokem aktivace vitaminu D je v játrech probíhající 25-hydroxylace katalyzovaná cytochromem P450. Vzniklý 25-hydroxycholecalciferol je transportován do ledvin, kde za katalytického účinku parathormonu dochází k další hydroxylaci, výsledkem je 1,25-dihydroxycholecalciferol (nazývaný také calcitriol), který vykazuje plnou biologickou aktivitu, především významně zvyšuje vstřebávání vápníku ze střeva (obr. 3.5).

Vitamin E se vstřebává ze střeva ve dvou formách – jako α -tokoferol a γ -tokoferol. Krví jsou transportovány v chylomikronech a VLDL. Hlavní úlohou jater je rozdělit obě formy od sebe. α -tokoferol je vyloučen zpět do krve jako součást VLDL a pravděpodobně i HDL,

zatímco γ -tokoferol je dále metabolizován a vyloučen žlučí. V játrech se nachází specifický tokoferol vázající protein, který je zodpovědný za rozdělení obou forem tokoferolů.

Většina **vitaminu K** je produkována střevními bakteriemi. Tento vitamin je kofaktorem γ -glutamylkarboxylázy, enzymu endoplazmatického retikula, který je odpovědný za posttranslační karboxylaci zbytků kyseliny glutamové na zbytky γ -karboxyglutamové kyseliny. Tato karboxylace je nezbytnou podmínkou biologické aktivity koagulačních faktorů II, VII, IX a X a také přirozeně se vyskytujících antikoagulačních faktorů – proteinu C a proteinu S. Karence vitaminu K, způsobená poruchami trávení a vstřebávání tuků, nedostatkem vitaminu K při porušení střevní mikrobiální flóry či nejrůznějšími postiženími jater, je často provázená závažným krvácením.

3.6 Játra jako zásobárna mědi a železa

Měď je stopový prvek a je nezbytnou součástí řady enzymů, např. cytochrom c-oxidázy nebo superoxid-dismutázy. Asi polovina mědi, která se nachází v potravě, se vstřebává v jejunu a portální krví se ve vazbě na albumin dostává do jater. Více než 80 % vstřebované

mědi je vyloučeno žlučí. Přes bazolaterální membránu hepatocytu prostupuje pomocí Ctr11 (copper-transport protein), v cytosolu se pak váže na protein z rodiny metalochaperonů Atox1, který transportuje měď tak, aby se mohla navázat na plazmatický transportní protein ceruloplasmin. Ceruloplasmin je α -2-globulin tvořený v játrech a je transportním proteinem, který váže 95 % mědi přítomné v systémové cirkulaci. Většina mědi se však v játrech váže na specifický protein, a je tak ve formě komplexu vyloučena do žlučí. Vazba na protein brání zpětnému vstřebávání mědi v tenkém střevě, a měď tak může být vyloučena z organismu. Patologické procesy, které postihují biliární exkreci mědi, vedou k akumulaci mědi v hepatocytech, především v lysozomální frakci s následnou elevací mědi v plazmě.

Železo se vstřebává v proximální části tenkého střeva, v plazmě se váže na specifický transportní protein jaterního původu – transferin. V buňkách je část železa ve volné formě, což je důležité pro zajištění enzymatických reakcí zajišťujících transport elektronů. Vzhledem k tomu, že železo působí na buňky toxicky, je většina intracelulárního železa vázána na feritin.

Do širokého spektra jaterních funkcí patří také podíl na regulaci některých funkcí v organismu. Příkladem je tvorba **angiotenzinogenu**. Angiotenzinogen je tetradekapeptid produkovaný v játrech, který se vlivem reninu vyloučeného z ledvin štěpí na decapeptid angiotenzin I a ten je následně angiotenzin I konvertujícím enzymem (ACE) konvertován na biologicky účinný oktapeptid angiotenzin II. Angiotenzin II stimuluje sekreci aldosteronu a vykazuje vazokonstrikční účinky, podílí se tak významně na regulaci objemu extracelulární tekutiny a především krevního tlaku.

Regulační úlohu má rovněž **erythropoetin**, protein s pleiotrofním růstovým účinkem, především však stimuluje tvorbu erytrocytů v kostní dřeni. Většina erythropoetinu se u dospělého člověka tvoří v ledvinách (85 %), zbylých 15 % je produkováno játry. Ve fetálním období jsou však primárním místem tvorby erythropoetinu játra.

3.7 Imunitní funkce jater

Přestože úloha jater v obranných reakcích organismu byla po léta imunology opomíjena, dnes existuje řada důkazů svědčících pro skutečnost, že játra jsou místem komplexní imunitní aktivity a že hrají klíčovou úlohu při rozvoji některých významných patologických stavů, jako jsou například septikémie, metastázy nebo hepatotropní infekce.

Játra jsou vystavena enormní antigenní zátěži neškodnými dietními produkty přiváděnými portální krví, které

musí být obrannými mechanismy tolerovány, a zároveň patogeny, které naopak vyžadují rychlou imunitní odpověď. Vzhledem k vysokému průtoku krve játry je také velká expozice metastatickým stimulům, navíc některé produkty metabolismu jater mohou vykazovat karcinogenní účinek. Imunitní systém jater má tedy poskytovat ochranu vůči patogenům a metastatickým buňkám a zároveň tolerovat neškodné vlastní a cizorodé antigeny.

Buňky imunitního systému představují asi 10 % veškeré buněčné populace jater. Patří mezi ně rezidentní buňky – Kupfferovy a dendritické buňky, a imunitní buňky, které do jater vstupují a zase odcházejí – lymfocyty (T-lymfocyty, cytotoxické NK-buňky a populace NKT-buněk) a granulocyty. Nezanedbatelný podíl na imunitních reakcích mají endotelové buňky jaterních sinusoid, které slouží jako biofiltr mezi krví v jaterních sinusoidech a tekutinou v Disseho prostorech. Navíc jsou tyto buňky významně zapojeny do regulací specifické T-buněčné imunity tím, že slouží jako účinné antigenprezentující buňky. Exprimují molekuly HLA I. i II. třídy a další kostimulační molekuly, mají schopnost pohltit antigeny a po zpracování je prezentují T-lymfocytům.

Klíčovou úlohu v přirozené imunitě mají Kupfferovy buňky. Jsou aktivovány různými bakteriálními stimuly, jako jsou například endotoxin (LPS) nebo bakteriální superantigeny; důsledkem aktivace je produkce cytokinů, které modulují diferenciaci a proliferaci ostatních buněk. Fyziologické koncentrace LPS vedou k produkci TNF- α a IL-10, tyto cytokiny způsobují down-regulaci receptorem mediované endocytózy antigenu a pokles exprese molekul HLA I. a II. třídy v endotelových buňkách jaterních sinusoid. Následně dochází k poklesu aktivace T-lymfocytů. Na poklesu aktivace T-lymfocytů se podílejí také další látky produkované Kupfferovými buňkami (prostanoidy, NO, ROS). Kupfferovy buňky jsou pravděpodobně určujícími v indukci imunologické tolerance v játrech. Kupfferovy buňky však produkují také další cytokiny, které mohou imunitní reakci naopak podpořit. IL-12 a IL-18 se podílejí na řízení diferenciaci NK a podporují místní expanzi subpopulace cytotoxických NK, které produkují značné množství interferonu (IFN- γ) s antivirovým účinkem. IL-1b, IL-6, TNF- α a leukotrieny, rovněž původu z Kupfferových buněk, podporují infiltraci a antimikrobiální aktivitu neutrofilních granulocytů.

Játra jsou orgánem s významnou úlohou v přirozené imunitní odpovědi a přispívají k antivirální, antibakteriální a antitumorové obraně organismu. Kromě toho však přirozená imunita hraje důležitou roli v řízení jaterního poškození, rozvoje jaterní fibrózy a jaterní regenerace. Zásah do signálních cest ovlivňujících imunitní odpověď v játrech tak představuje nový terapeutický přístup k léčbě chronických jaterních onemocnění.

3.8 Regenerace jater

Regenerace jater je schopnost organismu obnovit původní buněčnou populaci a funkce jater po jejich poškození různé etiologie. Vzhledem k umístění v dutině břišní a zvláštnímu krevnímu zásobení jsou játra trvale vystavována mnoha látkám s potenciálně škodlivým účinkem. Zřejmě proto jsou vybavena mimořádnou a výjimečně účinnou schopností sebeobnovy po poškození. Na obnově jater se podílí jak buněčná hypertrofie, tak také hyperplazie. Regenerační schopnost jater je evolučně konzervovaný fenomén, který byl popsán u řady živočišných druhů včetně myši, potkanů, králíků, psů, prasat, primátů a také u člověka. Nejčastěji užívaným modelem pro studium následné regenerační odpovědi je parciální 2/3 hepatektomie, reparační odpověď lze indukovat také toxickým poškozením jater (tetrachlormetan, D-galaktosamin, thioacetamid, acetaminofen, alkohol). Regenerace jater je unikátní model kontrolovaného růstu tkáně. Jediněná je schopnost hepatocytů přejít z plně diferencovaného stavu, z klidové (G0) fáze buněčného cyklu do cyklu buněčného dělení. Tento děj probíhá synchronizovaně a hepatocyty do něj vstupují opakovaně. První vrchol syntézy DNA v hepatocytech se objevuje za 24 hodin po parciální hepatektomii, mitóza následuje syntézu DNA za 6–9 hodin. Proliferace ostatních buněk, které jsou v játrech přítomné (cholangiocyty a sinusoidální endotelové buňky), je oproti hepatocytům asi o 24 hodin zpožděná.

Teorie o mechanismech, které jsou odpovědné za řízení regenerace jater, prošly vývojem. Od teorie hemodynamické, která za spouštěcí mechanismus regenerace jater považuje zvýšený průtok krve redukovanou jaterní tkání, přes teorii humorální předpokládající existenci látek jaterního i extrahepatálního původu, které mohou indukovat, popř. inhibovat proliferační procesy, až k před-

stavě o zásadní roli zvýšené funkční zátěže, které je zbytek jater po poškození vystaven. V současné době se předpokládá, že existují tři principiální regulační složky regenerace jater: cytokiny, růstové faktory a metabolické změny. Tyto tři regulační prvky jsou navzájem mnohonásobně provázány a tvoří komplexní síť odpovědnou za precizní řízení regenerace jater. Regeneraci jater lze rozdělit na fázi iniciační (*priming*), kdy dochází k uvolnění prozánětlivých cytokinů TNF- α , IL-1, IL-6 nezbytných pro aktivaci transkripčních faktorů (NF-B, STAT 3), následuje exprese řady genů (*immediate early genes*) kódujících proteiny regulující buněčné aktivity charakteristické pro G1 fázi. V další fázi – *propagace* dochází k expresi růstových faktorů (HGF, EGF, TGF- β) a k aktivaci dalších genů (*delayed gene response*) s následnou proliferací buněk. Proliferace hepatocytů začíná v periportální oblasti (v I. zóně jaterního acinu) a pokračuje během následujících 36–48 hodin do centrilobulární oblasti. Poslední fázi – *terminaci* regenerace jater byla dosud věnována nejmenší pozornost, kromě TGF- β se pravděpodobně uplatňují i komponenty extracelulární matrix. V případě těžkého poškození hepatocytů, provázeného omezením proliferační schopnosti hepatocytů, dochází k aktivaci oválných buněk v játrech. Ty pak mohou diferencovat na hepatocyty, jak bylo uvedeno výše. Bylo prokázáno, že zdrojem hepatocytů v těžce postižených játrech mohou být také kmenové buňky původu z kostní dřeně.

Přestože je proces regenerace jater intenzivně studován po mnoho desetiletí, řada základních mechanismů zůstává neobjasněna. Pochopení mechanismů řídících regeneraci jater je velmi důležité také pro klinickou praxi, účinná podpora regenerace jater po parciální hepatektomii, toxickém poškození jater nebo po transplantaci jater může vést k rozvoji nové významné terapeutické strategie u pacientů s postiženými játry.

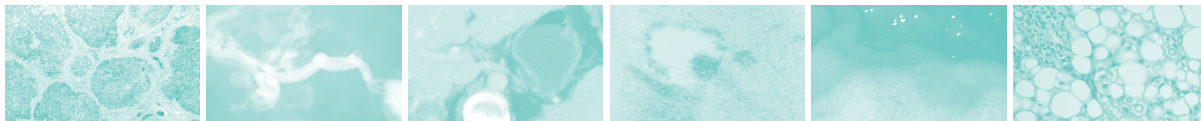
Literatura

- Berkner KL. The vitamin K-dependent carboxylase. *J Nutr* 2000; 130: 1877–1880.
- Jia C. Advances in the regulation of liver regeneration. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 5 (1): 105–121.
- Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289: F8–F28.
- Forbes S, Vig P, Poulsom R, Thomas H, Alison M. Hepatic stem cells. *J Pathol* 2002; 197: 510–518.
- Gebhardt R. Metabolic zonation of the liver: regulation and implication for liver function. *Pharmacol Therapeut* 1992; 53 (33): 275–354.
- Hagenbuch B, Gui C. Xenobiotic transporters of the human organic anion transporting polypeptides (OATP) family. *Xenobiotica* 2008; 38 (7–8): 778–801.
- Häussinger D. Liver regulation of acid-base balance. *Miner Electrolyte Metab* 1997; 23 (3–6): 249–252.
- Higgins G, Anderson GM. Experimental pathology of the liver. Restoration of the liver of the white rat following partial surgical removal. *Arch Pathol* 1931; 12: 186–202.
- Jelkmann W. Molecular biology of erythropoietin. *Internal Med* 2004; 43 (8): 649–659.

- Jungermann K, Katz N. Functional specialization of different hepatocyte populations. *Physiol Rev* 1989; 69: 708–764.
- Kullac-Ublick GA, Stieger B, Hagenbuch B, Meier PJ. Hepatic transport of bile salts. *Semin Liver Dis* 2000; 20 (3): 273–292.
- Lomri N, Fitz JG, Scharschmidt BF. Hepatocellular transport: role of ATP-binding cassette proteins. *Semin Liver Dis* 1996; 16 (2): 201–210.
- Michalopoulos GK. Liver regeneration after partial hepatectomy: critical analysis of mechanistic dilemmas. *Am J Pathol* 2010; 176: 2–13.
- Petersen BE, Bowen WC, Patrene KD, Mars WM, Sullivan AK, Murase N, Boggs SS, Greenberger JS, Goff JP. Bone marrow as a potential source of hepatic oval cells. *Science* 1999; 284: 1168–1170.
- Racanelli V, Rehermann B. The liver as an immunological organ. *Hepatology* 2006; 43: S54–S62.
- Suchy FJ. Hepatobiliary function. In: Boron WF, Boulpaep EL (eds.). *Medical physiology: a cellular and molecular approach*. 2nd edition. Philadelphia: Saunders 2009; 980–1007.
- Traber MG, Kayden HJ. Preferential incorporation of α -tocopherol vs γ -tocopherol in human lipoproteins. *Am J Clin Nutr* 1989; 49: 517–526.

SOUHRN

- Mezi četné jaterní funkce patří klíčová úloha v intermediárním a energetickém metabolismu, tvorba a sekrece žluči, biotransformace většiny xenobiotik a řady látek endogenního původu, imunitní funkce, vaskulární funkce a tvorba, skladování a přeměna řady signálních molekul s následným zásahem do řízení mnoha funkcí v organismu.
- Kromě hepatocytů se na výkonu jaterních funkcí významně podílejí i ostatní jaterní neparenchymové buňky.
- Vzhledem k funkční heterogenitě hepatocytů je opodstatněné posuzovat uspořádání jaterní tkáně s ohledem na přívodné cévy, a považovat tak za základní funkční jednotku jater portální acinus.
- Většina metabolických a dalších procesů probíhá výhradně v játrech.
- Dostatečná funkční kapacita jater je nezastupitelná a její zachování je nezbytné pro příznivý osud pacienta s jaterním postižením.
- Játra mají vysokou regenerační schopnost, k indukci hypertrofie a hyperplazie jaterních buněk dochází v odpovědi na redukci funkčního jaterního parenchymu v důsledku chirurgického odstranění části jater nebo toxického poškození. Účinná podpora regenerace jater by mohla být důležitým terapeutickým přístupem u pacientů s postiženými játry.



Diagnostika jaterních chorob

Květa Aiglová, Radan Brůha, Jiří Černoch, Jiří Doležal, Jiří Ehrmann jr., Pavel Eliáš, Jiří Horák, Petr Hůlek, Jiří Pánek, Jaromír Petrtýl, Leoš Ungermann, Vlastimil Válek, Tomáš Vaňásek, Libor Vítek

4.1 Anamnéza a objektivní nález

Petr Hůlek

Anamnéza a fyzikální vyšetření mají v diagnostice jaterních nemocí nezastupitelné místo. Umět se dobře optat je uměním. Fyzikální vyšetření dnes v mnoha případech nahrazují zobrazovací metody, zvláště ultrazvukové vyšetření. Přesto je vyšetřením nezbytným a jeho správné provádění je podmínkou „sine qua non“. V řadě situací je totiž nutné spoléhat se jen na své smysly.

4.1.1 Anamnéza

Základním anamnestickým údajem je únava. Na tu je zapotřebí se umět optat, protože mladý, dosud sportující muž bude mít pro posuzování svého pocitu únavy jiná měřítka než starší žena.

Jaterní choroby jsou většinou provázeny příznaky žaludeční a střevní dyspepsie. Jde zejména o nechutenství, nauzeu, pocit plnosti v břiše a plynatost. Časté jsou i poruchy stolice, zejména střídání zácpy a průjmu, poruchy spánku, poruchy menstruačního cyklu, ztráta libida. Při plíživém vývoji a dlouho nenápadném klinickém obrazu chronických jaterních nemocí je při výskytu dyspeptických příznaků velmi důležité pomyslet na možnou hepatopatii, zejména při kombinaci s dalšími subjektivními příznaky, jako nesnášenlivost alkoholu a tuků, pruritus nebo bolesti kloubů.

Neurčité bolesti v pravém podžebří jsou nejčastěji působeny srůsty mezi jaterním pouzdrem a nástěnnou pobřišnicí, většinou následkem prodělané virové hepatitidy. Prudší bolest se pozoruje u rozpětí Glissonova pouzdra, například při rychle vznikajícím městnání v játrech, při zvětšování jater u akutního virového zánětu či při rychle rostoucím, obvykle sekundárním, nádoru v já-

trech, zatímco k obrazu chronických jaterních chorob nepatří. Od spontánní bolesti je třeba odlišovat palpační citlivost až bolestivost jater.

4.1.2 Vyšetření celkového stavu

Při celkovém vyšetření lze nalézt na horní polovině trupu (na hrudníku, ramenech, předloktích či prstech horních končetin) pavoučkovité névy, které jsou zřejmě projevem abnormálního metabolismu estrogenů (fyziologicky se vyskytují v těhotenství). Podobným příznakem je i gynekomastie, i když ta je často podmíněna užíváním diuretika spironolaktanu. Zajímavým příznakem je i palmární erytém, který je projevem hyperdynamické cirkulace, jež provází pokročilejší stadium jaterní cirhózy. Palmární erytém lze nalézt ve vyšším stupni těhotenství (kdy je zcela fyziologický), ale také např. u hypertyreózy či u rozvinuté Weberovy-Renduovy-Oslerovy hereditární teleangiektázie. Na dlaních, zvláště u mužů, nalézáme Dupuytrenovu kontrakturu, která je u nemocných s jaterní cirhózou častější, ale nemusí s ní být spojena. Mezi příznaky jaterních nemocí patří také vymizení ochlupení na hrudníku. Nález dilatovaných žil ve stěně břišní svědčí pro portální hypertenzi a má podobnou závažnost jako průkaz jicnových varixů. Jen vzácně vytvářejí dilatované žíly ve stěně břišní obraz připomínající hlavu Medúzy (caput Medusae).

Pro portální hypertenzi může svědčit i nález větších sleziny. V pokročilejším stadiu jaterního onemocnění nalézáme kromě celkového chátrání ascites, ikterus, jaterní encefalopatii včetně zvláštního nasládlého dechu (foetor hepaticus) a flapping tremoru (mávacího třesu), dále pak svalovou atrofií, malnutrici a hypotenzi s tachykardií a otoky kolem kotníků. Krvácivé projevy do kůže provázejí sníženou hladinu protrombinu a trom-

bocytopenii v důsledku závažného zhoršení funkce jater a průvodní portální hypertenze.

Palíčkovité prsty spolu s cyanózou, zvláště pak vázanou na polohu, provázejí hepatopulmonální syndrom.

4.1.3 Fyzikální vyšetření jater

■ Anatomické uložení jater

Játra dospělého člověka mají hmotnost 1200–1800 g. Jsou uložena v brániční klenbě tak, že asi 75 % tkáň je vpravo a 25 % vlevo. Vrchol jaterní klenby (horní okraj jater) se promítá na přední stěnu hrudní poněkud mediálně od pravé medioklavikulární čáry. V exspiru je ve výši 4. žebra, v inspiru až ve výši 5. žebra. Dolní okraj jater probíhá šikmo a promítá se zhruba do spojnice 9. žebra vpravo k 8. žeberní chrupavce vlevo.

Pro fyzikální vyšetření jater poklepem je významné si pamatovat, že játra naléhají na přední stěnu hrudní bezprostředně jen menší částí, zatímco podstatná část jaterní klenby je překryta pravou plící ve frenikokostálním sinusu.

■ Vyšetření jater pohledem

Normální játra zpravidla pohledem nezjistíme. Značně zvětšená játra, zvláště u lidí astenických a kachektických, mohou způsobit v nadbřišku a pod pravým obloukem žebním (v pravém mezogastriu) celkové nebo ohraničené vyklenutí. U obézních lidí však ani značně zvětšená játra nezpůsobí zjevné vyklenutí stěny břišní.

■ Vyšetření jater pohmatem

Z fyzikálních metod může nejvíce informací o stavu jater poskytovat pohmat jater. Z různých způsobů palpce lze doporučit nejlépe pohmat špičkami natažených prstů jedné nebo obou rukou položených zcela naplocho na stěně břišní. Začínáme vždy s velmi jemnou povrchovou palpací, což má dva důvody – jednak chceme získat předběžnou orientaci o uložení dolního okraje, jednak musíme nemocného „přivýkat“ postupně na hlubší palpaci. Jestliže překotnou hlubokou palpaci vyvoláme u nemocného nepříjemné vjemy, velmi často se nám již nepodaří dosáhnout, vzdor opakovaným výzvám a manévřům, uspokojivé relaxace břišní stěny, která je podmínkou pro palpaci.

Teprve když jsme povrchovou palpací zjistili přibližné uložení dolního okraje, palpujeme často poněkud

kud kaudálněji. Nemocného vyzveme, aby zhluboka dýchal, a synchronně s dýchacími pohyby posunujeme palpující ruce v inspiru kraniálně a v expiru kaudálně, a to s citlivou regulací tlaku na břišní stěnu tak, abychom dosáhli optimální relaxace břišní stěny a současně maxima informací o jaterním okraji, který pod prsty proklouzává. Potom si ověříme průběh okraje jater ještě laterálně a mediálně a posléze palpujeme s menším tlakem povrch jater nad okrajem.

Při palpaci jater zjišťujeme:

- velikost (spolu s poklepem)
- charakter okraje
- konzistenci
- charakter povrchu
- citlivost
- eventuálně některé souvislosti s kardiovaskulární soustavou

Velikost jater – Velikostí jater se rozumí vzdálenost mezi horním okrajem, stanoveným pomocí poklepu, a dolním okrajem, stanoveným poklepem nebo – častěji – pohmatem. Obě hranice je třeba stanovit ve stejné respirační fázi, tj. nejčastěji na výši inspiria. U zdravých dospělých osob činí tato vzdálenost 8–12 cm.

Někdy – nejsme-li s to dojít popsaným postupem k uspokojivému závěru o velikosti jater – je možné použít škrabacího manévru.

Charakter okraje – Okraj zdravých jater je ostrý, pružný, „listovitý“. Za patologických okolností může být zaoblený, tuhý nebo i hrbolatý.

Konzistence jater – Konzistenci zjišťujeme rovněž zejména při palpaci okraje, méně často přední plochy (zde zejména u nádorů). Rozlišujeme čtyři stupně konzistence:

- I. stupeň – měkká játra: normální palpační nález měkkých pružných jater
- II. stupeň – tužší játra: jaterní tkáň je elastická, avšak poněkud tužší (městnání krve, některé infiltrativní procesy)
- III. stupeň – tuhá játra: játra jsou tuhá a nepružná (cirhóza jater)
- IV. stupeň – tvrdá játra: palpační dojem velmi tvrdých až „kamenných“ jater (rakovina jater)

Platí, že zvětšená játra nemusí být příznakem onemocnění, zatímco tužší játra jsou vždy nálezem patologickým.

Povrch jater – Povrch jater se palpačně posuzuje obtížně, protože uzlíky podkožního tuku a svalové snopce mohou vést k mylnému soudu o zrnitosti povrchu. Proto je lépe přidržet se pouze hodnocení velkých hrbolů (makronodulární cirhózy, nádory, polycystická choroba jater).

Citlivost jater – Citlivost při palpaci zjišťujeme podle bolestivé reakce nebo dotazem. Pozoruje se při rychle vzniklém městnání v játrech nebo při zvětšení jater u akutního virového zánětu.

Pulzace jater – Pulzace může být buď přenesená (z břišní aorty nebo při hypertrofii pravé komory), nebo expanzivní (při nedomykavosti trojicípe chlopně).

Hepatojugulárním refluxem nazýváme zvýšení náplně krčních žil tlakem na zvětšená venostatická játra. Význam pozitivního výsledku tohoto vyšetření je v tom, že vysvětluje příčinu zjištěné hepatomegalie městnáním krve v játrech.

Při velkém ascitu je vyšetření jater (podobně též sleziny) obtížné, někdy i nemožné, neboť napětí břišní stěny a nemožnost jejího prohmatnutí mohou zcela znemožnit přesnou palpaci. Někdy se nám podaří prokázat zvětšená játra či slezinu krátkými úsečnými hmaty vedle sebe položených prstů rukou do hloubky. Těmito hmaty vytlačíme ascitickou tekutinu a játra ucítíme jako tupý náraz, podobně jako bychom narazili na vodní hladinu na plující ledovou kru. Podle toho se tento fenomén také nazývá **příznak ledovce**.

■ Vyšetření jater poklepem

Poklep jater má základní význam při určení jejich velikosti, kterou vyjadřujeme jako vzdálenost mezi horním a dolním okrajem. Horní hranici můžeme fyzikálně vyšetřit pouze poklepem. Klepeme v pravé medioklavikulární čáře od 2. žebra kaudálním směrem, a to **silným poklepem** tak, abychom rozechvěli tkáň do hloubky a mohli zachytit první změnu ve smyslu ztemnění. Toto ztemnění odpovídá vrcholu jaterní klenby, který je uložen ještě pod silnou vrstvou plicní tkáň. Dolní hranici je třeba určovat (při dalším postupu směrem kaudálním) naopak velmi **slabým poklepem**, protože klepeme nad tenkou, někdy až listovitou vrstvou jaterní tkáň, pod níž jsou uloženy duté orgány. Z tohoto důvodu nezřídka při poklepovém určení dolního okraje jater neuspějeme a nahradíme jej pohmatem.

I tak platí, že poklepové vyšetření jater je třeba dokonale ovládat a že je jedinou pomůckou při fyzikálním určení velikosti jater malých, tj. takových, jejichž dolní okraj nedosahuje ani v inspiru žeberního oblouku.

■ Vyšetření jater poslechem

Poslech nad játry může poskytnout informaci ve dvou směrech. Jednak můžeme slyšet třetí šelest synchronní s dýcháním a charakterem shodný se šelestem pleurál-

ním při zánětu jaterního pouzdra (perihepatitida), jednak cévní šelest synchronní s pulzem. Tento šelest může být příznakem cévního nádoru jater (hemangiomu) nebo tzv. Cruveilhierova-Baumgartenova syndromu, jehož podkladem je proudění krve v rozšířených paraumbilikálních žilách kongenitálně průchodných nebo později rekanalizovaných při portální hypertenzi. Šelest tu bývá nejlépe slyšitelný mezi pupkem a processus ensiformis.

■ Poznámky k fyzikálnímu vyšetření jater

Správné fyzikální vyšetření jater a jeho zhodnocení má velký význam v interní diagnostice. Abychom byli schopni této možnosti plně využít, musíme respektovat tři předpoklady:

1. *Umět vyšetřovat* – To se týká především poklepu a pohmatu jater. Nelze dost zdůraznit zejména šetrnost pohmatu a postupné zesilování tlaku palpujících rukou pro optimální uvolnění břišní stěny. Bez této manuální komponenty nikdy nezískáme uspokojivou informaci, byť bychom sebelépe ovládali teorii vyšetření jater.
2. *Vědět, jaké informace můžeme z fyzikálního vyšetření jater získat* – V této oblasti se dělá nejvíce chyb. Nejčastěji se setkáváme s tím, že se na základě pohmatu dolního okraje jater oceňuje velikost jater, například výrokem „játra jsou zvětšena o dva prsty“ (rozuměj: přesahují o dva prsty žeberní oblouk). Takové hodnocení je naprosto nesprávné. Jedinou správnou informací o velikosti jater podává zjištění vzdálenosti mezi horním a dolním okrajem, tedy postup uvedený výše.
Tak například u nemocných s emfyzémem plic zjišťujeme velmi často dolní okraj i několik centimetrů pod žeberní obloukem v důsledku sníženého postavení bránice, aniž jsou játra zvětšena. Zvětšená šířka jater také nemusí být vždy způsobena hepatomegalií, například výpotek v pravé pohrudniční dutině vede k posunutí poklepového ztemnění směrem kranialním, a tím k domnělému zvětšení šíře jater.
Ještě větším nedostatkem však je to, že se nevyužívá ostatních možností – to je zejména zjištění konzistence jater a charakteru okraje, jejichž správné ocenění poskytuje nejcennější informace pro hodnocení, zda jsou játra patologicky změněna či nikoliv.

3. *Znat objektivní nesnáze při interpretaci fyzikálního nálezu na játrech* – Uvedeme některé z nich:

- Někteří nemocní nejsou přes veškerou dobrou vůli schopni náležitě relaxovat břišní stěnu. Zde má velký význam vlídné a zejména klidné jednání lékaře spolu s využitím pomocných manévrů.

- K mylným závěrům mohou vést některé anomálie tvaru nebo uložení jater. Poměrně častý je tzv. **Riedlův lalok**, což je jazykovité protažení laterální části pravého jaterního laloku kaudálním směrem. Tak zvané „postavení jater na hranu“, tj. rotace jater podle příčné osy tak, že játra naléhají na hrudní stěnu pouze hranou (při otylosti, ascitu, meteorismu, graviditě atd.), má za následek zmenšení pokleповého ztemnění nad játry a může vést k mylnému závěru o zmenšení jater. Podobně interpozice příčného tračníku mezi játra a přední stěnu břišní či hrudní (Chilaiditiho syndrom) má za následek nahrazení temného poklepu bubínkovým a může být mylně vyloženo jako zmenšení jater.
- Někdy může být obtížné rozhodnout, zda hmatný útvar je součástí jater či zda leží pod játry. Alespoň v některých případech mohou pomoci dvě vodítka:
 - kontinuita jaterního okraje – hmatáme-li okraj laterálně a mediálně od útvaru, podaří se často sledovat jej přesně i v oblasti útvaru, a tak rozhodnout, zda útvar leží pod okrajem nebo nad ním
 - souhyb s dýcháním – nejeví-li útvar souhyb s dýcháním, nepatří játrům (opačnou platnost ovšem toto vodítko nemusí mít, jde-li o podjaterní útvar fixovaný k játrům, např. hmatný žlučník nebo nádor prorůstající do jater)

4.1.4 Hlavní příznaky onemocnění jater

■ Ikterus

O žloutence je podrobně pojednáno v kapitole 5.1.

■ Portální hypertenze

Jako portální hypertenze se označuje zvýšení žilního tlaku v řečišti vena portae, ohrožující nemocného hlavně krvácením z jícnových varixů a podílející se spolu s dalšími faktory na vzniku ascitu a jaterní encefalopatie. Do vena portae přitéká krev z v. gastrica, v. lienalis, v. mesenterica superior a v. mesenterica inferior. Všechny orgány závislé na žilní drenáži do v. portae trpí při portální hypertenzi poruchou odtoku krve.

Podle lokalizace překážky rozeznáváme tři typy portální hypertenze:

- **prehepatální** – blok portální žíly, např. kavernom
- **intrahepatální** – např. útlak mnohočetnými infiltráty v periportálních prostorech a jaterní alkoholová cirhóza (tento typ portální hypertenze je nejčastější)

- **posthepatální** – blok jaterních žil, např. Buddův-Chiariho syndrom

V popředí klinického obrazu portální hypertenze je kolaterální oběh, vytvářející se na různých místech mezi portálním a systémovým žilním řečištěm. Podmínkou jeho vzniku je velký tlakový gradient mezi oběma řečišti, tj. nejen tlak v portálním řečišti, ale také nízký (tj. normální) tlak v řečišti systémovém. Proto kolaterální oběh nevzniká při pravostranném srdečním selhání nebo u konstriční perikarditidy. Kolaterály vznikají jmenovitě v trávicí trubici na rozhraní řečiště portálního a kavárního (varixy v dolní třetině jícnu, v kardií a v oblasti řitního otvoru), v ligamentum falciforme a ligamentum teres hepatis (rozšířenými paraumbilikálními žilami do podkožních žil břišních) a všude tam, kde jsou břišní orgány v těsném kontaktu s retroperitoneálně uloženými orgány nebo s břišní stěnou (mezi játry a bránicí, v omentu, mezi slezinou a levou ledvinou).

Z těchto kolaterál mají největší význam **jícnové varixy**, z nichž často dochází k těžkému krvácení, nezřídka končícímu život cirhotiků. Diagnosticky významné jsou typicky uspořádané rozšířené podkožní žíly břišní v oblasti pupku (caput Medusae), u dospělých spíše po stranách břicha. Venostáza ve splachnické oblasti často vyvolává zažívací obtíže a meteorismus, zvětšení sleziny může mít za následek hypersplenismus (viz dále).

Portální hypertenzi se podrobně zabývá rovněž kapitola 5.3.

■ Jaterní encefalopatie

Jaterní encefalopatie je soubor neuropsychických příznaků vyskytujících se u různých jaterních nemocí v důsledku jednak těžkého poškození jaterní buňky, jednak rozsáhlých portosystémových kolaterál. Následkem obou těchto poruch dochází k nedostatečné detoxikaci dusíkatých metabolitů vstřebávaných ve střevě.

Klinický obraz jaterní encefalopatie je velmi pestrý. Obvyklá je porucha vědomí se spavostí. Úvodními známkami jsou pomalé jednoslabičné odpovědi a apatie, vyvrcholením sopor až kóma. Nejcharakterističtější neurologickým projevem je tzv. **mávací třes** (flapping tremor). U nemocného s předpaženými pažemi a roztaženými prsty nastává v nepravidelných intervalech třes spočívající v ulnární deviaci prstů a ve flexi a extenzi v kloubech zápěstních a zápěstních. Pohyby jsou rychlé, obvykle oboustranně asynchronní a připomínají mávání křidel motýla. Dalším projevem je **konstrukční apraxie**, kdy nemocný není schopen složit ze zápalek