



HEPATOLOGIE



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 a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude **trestně stíháno**.

Používání elektronické verze knihy je umožněno jen osobě, která ji legálně nabyla a jen pro její osobní a vnitřní potřeby v rozsahu stanoveném autorským zákonem. Elektronická kniha je datový soubor, který lze užívat pouze v takové formě, v jaké jej lze stáhnout s portálu. Jakékoliv neoprávněné užití elektronické knihy nebo její části, spočívající např. v kopírování, úpravách, prodeji, pronajímání, půjčování, sdělování veřejnosti nebo jakémkoliv druhu obchodování nebo neobchodního šíření je zakázáno! Zejména je zakázána jakákoliv konverze datového souboru nebo extrakce části nebo celého textu, umísťování textu na servery, ze kterých je možno tento soubor dále stahovat, přitom není rozhodující, kdo takovéto sdílení umožnil. Je zakázáno sdělování údajů o uživatelském účtu jiným osobám, zasahování do technických prostředků, které chrání elektronickou knihu, případně omezují rozsah jejího užití. Uživatel také není oprávněn jakkoliv testovat, zkoušet či obcházet technické zabezpečení elektronické knihy.





Copyright © Grada Publishing, a.s.

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

HEPATOLOGIE

Editoři:

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

Kolektiv autorů:

MUDr. Květa Aiglová, prof. MUDr. Marie Brodanová, DrSc., doc. MUDr. Radan Brůha, CSc., MUDr. Jiří Černoch, CSc., prof. MUDr. Zuzana Červinková, CSc., MUDr. Petr Dědek, Ph.D., MUDr. Jiří Doležal, Ph.D., prof. MUDr. Jiří Ehrmann, CSc., prof. MUDr. Jiří Ehrmann jr., 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., doc. MUDr. Ladislav Hosák, Ph.D., prof. MUDr. Petr Hůlek, CSc., MUDr. Michaela Hůlková, 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., prof. MUDr. Zdeněk Mareček, DrSc., MUDr. Jan Maňák, Ph.D., prof. MUDr. Pavel Martásek, DrSc., MUDr. Martin Oliverius, MUDr. Jiří Pánek, MUDr. Jaromír Petrtyl, CSc., 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, 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., MBA

Recenzenti:

prof. MUDr. Dagmar Hauttová, CSc.
doc. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.

© Grada Publishing, a.s., 2010

Cover Design © Grada Publishing, a.s., 2010

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 4004. publikaci

Odpovědná redaktorka Mgr. Jitka Straková

Sazba, zlom + CD 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.

Počet stran 616

1. vydání, Praha 2010

Vytiskly Tiskárny Havlíčkův Brod, a.s.

Husova ulice 1881, Havlíčkův Brod

**Publikace vznikla s podporou
Nadačního fondu České hepatologické společnosti.**

Publikaci doporučuje časopis Postgraduální medicína.



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 nevyplývají pro autory ani pro nakladatelství žádné právní důsledky.

Všechna práva vyhrazena. Tato kniha ani její část nesmějí být žádným způsobem reprodukovány, ukládány či rozšiřovány bez písemného souhlasu nakladatelství.

ISBN 978-80-247-3118-6 (tištěná verze)

ISBN 978-80-247-7039-0 (elektronická verze ve formátu PDF)

© Grada Publishing, a.s. 2011

Kolektiv autorů

MUDr. Květa Aiglová – II. interní klinika 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 1. LF UK a VFN, Praha
MUDr. Jiří Černoch, CSc. – Gastroenterologické oddělení, Středomoravská nemocniční a.s., odštěpný 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
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 LF UP a FN, Olomouc
Prof. MUDr. Jiří Ehrmann, Ph.D. – Ústav histologie a embryologie LF UP, Olomouc a Ústav patologie 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 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
Doc. MUDr. Ladislav Hosák, Ph.D. – Psychiatrická klinika LF UK a FN, Hradec Králové
Prof. MUDr. Petr Hůlek, CSc. – II. interní klinika LF UK a FN, Hradec Králové
MUDr. Michaela Hůlková – Psychiatrická klinika LF UK a FN, Hradec Králové
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 FN Na Bulovce, Praha
MUDr. Václav Jirkovský – II. interní 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 LF UP a FN, Olomouc
Prof. MUDr. Jan Lata, CSc. – Interní hepatogastroenterologická klinika LF MU a FN, Brno
Prof. MUDr. Zdeněk Mareček, DrSc. – Interní klinika 1. LF UK a ÚVN, Praha
MUDr. Jan Maňák, Ph.D. – Klinika gerontologická a metabolická LF UK a FN, Hradec Králové
Prof. MUDr. Pavel Martásek, DrSc. – Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN, Praha
MUDr. Martin Oliverius – Klinika transplantační chirurgie IKEM, Praha
MUDr. Jiří Pánek – Radiologická klinika LF MU a FN, Brno
MUDr. Jaromír Petrtyl, CSc. – IV. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha
MUDr. Stanislav Plíšek, Ph.D. – Klinika infekčních nemocí LF UK a FN, Hradec Králové
Doc. MUDr. Oldřich Pozler, CSc. – Dětská klinika 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 LF UP a FN, Olomouc
Doc. MUDr. Petr Schneiderka, CSc. – Oddělení klinické biochemie a imunogenetiky FN, Olomouc
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 – 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 klinika FN a LF UK, Hradec Králové
Prof. MUDr. Libor Vítek, Ph.D., MBA – Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky a IV. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha
MUDr. Mgr. Drahomíra Vrzalová – II. interní klinika LF UP a FN, Olomouc
Prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc., MBA – Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN, Praha



Obsah

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

Předmluva	XXIII
-----------	-------

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	9
1.5.3 Virové hepatitidy	10
1.5.4 Terapie	11
1.6 Žlučové kameny	11
1.7 Rozvoj hepatologie v českých zemích	11
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
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 Vítek)	37
4.1 Anamnéza a objektivní nález (Petr Hůlek)	37
4.1.1 Anamnéza	37
4.1.2 Vyšetření celkového stavu	37
4.1.3 Fyzikální vyšetření jater	38
4.1.4 Hlavní příznaky onemocnění jater	40
4.1.5 Vyšetření a hlavní příznaky onemocnění žlučníku	41
4.2 Laboratorní vyšetřovací metody (Libor Vítek)	42
4.2.1 Biochemická vyšetření v hepatologii	42
4.2.1.1 Testy odrážející integritu hepatocytů	43
4.2.1.2 Testy odrážející poruchy na úrovni žlučovodů a kanalikulárního pólu jaterní buňky	44
4.2.1.3 Testy měřící syntetickou činnost jater	45

4.2.1.4	Analyty měřící transportní a exkreční kapacitu jater	46	4.6.1	Možnosti zobrazení žlučových 99
4.2.1.5	Testy měřící schopnost a kapacitu jater metabolizovat látky endogenní i xenogenní	47	4.6.2	Indikace k perkutánnímu výkonu 100
4.2.1.6	Laboratorní vyšetření umožňující diagnózu specifických jaterních chorob	47	4.6.3	Komplikace perkutánního výkonu 101
4.2.2	Sérologická laboratorní vyšetření u jaterních chorob	49	4.6.4	Příprava před výkonem
4.2.3	Imunologická vyšetření v diagnostice jaterních onemocnění	51	4.6.5	Perkutánní výkony na žlučových cestách
4.2.4	Hematologické abnormality u jaterních chorob	52	4.6.6	Současný stav perkutánních výkonů na žlučových cestách
4.3	Kvantifikace jaterních funkcí (<i>Jiří Horák</i>)	52	4.6.7	Péče o nemocného se zavedeným PTD drénem
4.3.1	Funkční třídění jaterní cirhózy podle Childa a Pughu	53	4.7	Transkutánní cholangioskopie (<i>Jiří Černoch</i>) ...
4.3.2	Chromoexkreční zkoušky	54	4.7.1	Technika transkutánní cholangioskopie
4.3.3	Clearance kofeinu	54	4.7.2	Indikace k transkutánní cholangioskopii
4.3.4	Galaktózový eliminační test	54	4.8	Jaterní biopsie (<i>Jiří Ehrmann jr., Květa Aiglová</i>)
4.3.5	Dechové testy se substráty značenými uhlíkem ¹⁴ C	54	4.8.1	Metody jaterní biopsie
4.3.6	Dechové testy se substráty značenými uhlíkem ¹³ C	55	4.8.2	Příprava pacienta, technika odběru
4.4	Zobrazování postižení hepatobiliárního systému (<i>Leoš Ungermann, Pavel Eliáš, Jiří Doležal</i>)	56	4.8.3	Indikace a kontraindikace jaterní biopsie
4.4.1	Zobrazovací anatomie jater a biliárního systému	56	4.8.4	Komplikace jaterní biopsie
4.4.2	Přehled zobrazovacích metod používaných při diagnostice postižení jater	58	4.8.5	Zpracování, hodnocení a popis nejvýznamnějších obrazů jaterní biopsie
4.4.3	Uplatnění základních zobrazovacích modalit v diagnostice postižení hepatobiliárního systému	62	4.8.5.1	Zpracování jaterní biopsie
4.4.3.1	Difuzní jaterní léze	62	4.8.5.2	Hodnocení jaterní biopsie
4.4.3.2	Portální hypertenze	66	4.8.5.3	Nejvýznamnější makroskopické obrazy jaterní biopsie
4.4.3.3	Jaterní pseudotumory	66	4.8.5.4	Nejvýznamnější histologické obrazy jaterní biopsie
4.4.3.4	Benigní jaterní tumory	71	4.9	Katetrizace jaterních žil a transjugulární biopsie jater (<i>Jaromír Petrtyl, Radan Brůha</i>)
4.4.3.5	Maligní jaterní tumory	77	4.9.1	Katetrizace jaterních žil
4.4.3.6	Postižení biliárního systému	83	4.9.2	Transjugulární biopsie jater
4.5	Endoskopické diagnostické a terapeutické metody (<i>Tomáš Vaňásek</i>)	88	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 Vítek</i>)
4.5.1	Endoskopické metody využívané v hepatologii	88	5.1	Ikterus (<i>Petr Schneiderka, Jiří Ehrmann, Milan Jirsa, Libor Vítek</i>)
4.5.2	Přehled základních metod	88	5.1.1	Patobiochemie žlučových barviv
4.5.3	Endoskopie u akutního krvácení při portální hypertenzi	90	5.1.1.1	Degradace hemoglobinu, štěpení hemu a vznik bilirubinu
4.6	Perkutánní zobrazovací metody a intervenční výkony na žlučových cestách (<i>Vlastimil Válek, Jiří Pánek</i>)	99	5.1.1.2	Bilirubin a jeho další přeměna
			5.1.1.3	Hyperbilirubinemie
			5.1.2	Klinický obraz ikteru
			5.1.2.1	Rozložení žloutenky ve tkáních
			5.1.2.2	Klinická klasifikace ikteru
			5.1.2.3	Familiární hyperbilirubinemie

5.2 Cholestáza (<i>Zdeněk Mareček, Milan Jirsa, Libor Vitek</i>)	151	5.3.1.8 Stadia portální hypertenze z hlediska oběhových změn	168
5.2.1 Definice cholestázy	151	5.3.1.9 Poruchy imunity	170
5.2.2 Molekulární mechanismus tvorby žluče	152	5.3.1.10 Jaterní encefalopatie	170
5.2.3 Molekulární mechanismus cholestázy	152	5.3.1.11 Portální hypertenze versus jaterní insuficience	170
5.2.4 Adaptivní odpověď na cholestázu	153	5.3.2 Krvácení při portální hypertenzi (<i>Tomáš Fejfar, Tomáš Vaňásek, Jan Lata</i>)	171
5.2.5 Familiární intrahepatální cholestázy	154	5.3.2.1 Jícnové varixy	172
5.2.5.1 Progresivní familiární intrahepatální cholestáza	154	5.3.2.2 Žaludeční varixy	179
5.2.5.2 Benigní rekurentní intrahepatální cholestáza	156	5.3.2.3 Rektální varixy	181
5.2.5.3 Intrahepatální těhotenská cholestáza	156	5.3.2.4 Ektopické varixy	181
5.2.5.4 Další fenotypy deficitu biliární sekrece fosfolipidů	157	5.3.2.5 Portální hypertenzní gastropatie	181
5.2.5.5 Dědičné poruchy syntézy žlučových kyselin	157	5.3.2.6 Budoucnost léčby portální hypertenze	182
5.2.6 Získané syndromy intrahepatální cholestázy	157	5.3.2.7 Léčba krvácení při prehepatální portální hypertenzi	183
5.2.6.1 Poléková a toxická intrahepatální cholestáza	157	5.3.3 Ascites a spontánní bakteriální peritonitida (<i>Jan Lata, Tomáš Vaňásek</i>)	186
5.2.6.2 Intrahepatální cholestáza při sepsi	158	5.3.3.1 Ascites	186
5.2.6.3 Intrahepatální cholestáza při virové hepatitidě	159	5.3.3.2 Spontánní bakteriální peritonitida	190
5.2.6.4 Intrahepatální cholestáza při alkoholovém poškození jater	159	5.3.4 Jaterní encefalopatie (<i>Radan Brůha, Jaromír Petrtýl</i>)	193
5.2.6.5 Intrahepatální cholestáza při celkové parenterální výživě	159	5.3.5 Hepatorenální syndrom (<i>Tomáš Fejfar, Václav Šafka</i>)	197
5.2.6.6 Posttransplantační cholestáza	160	5.3.6 Plicní poruchy při jaterním onemocnění (<i>Václav Šafka</i>)	203
5.2.6.7 Pooperační ikterus	160	5.3.6.1 Hepatopulmonální syndrom	203
5.2.7 Léčba cholestatických syndromů	160	5.3.6.2 Portopulmonální hypertenze	204
5.2.7.1 Východiska pro farmakoterapii	160	5.4 Jaterní selhání	205
5.2.7.2 Farmakologická léčba chronických cholestatických jaterních onemocnění	161	5.4.1 Patofyziologie jaterního selhání (<i>Václav Šafka</i>)	205
5.2.7.3 Terapie pruritu	162	5.4.1.1 Patofyziologie akutního jaterního selhání	210
5.2.7.4 Další léčebná opatření	163	5.4.1.2 Patofyziologie chronického jaterního selhání	211
5.3 Portální hypertenze	164	5.4.2 Akutní jaterní selhání (<i>Jan Lata, Tomáš Vaňásek</i>)	212
5.3.1 Patofyziologie portální hypertenze (<i>Václav Šafka</i>)	164	5.4.2.1 Obecný přístup k nemocným s akutním jaterním selháním	213
5.3.1.1 Definice	164	5.4.2.2 Akutní jaterní selhání způsobené virovými infekcemi	215
5.3.1.2 Jaterní cévní odpor	165	5.4.2.3 Akutní jaterní selhání z toxických příčin	217
5.3.1.3 Střevní dysfunkce	165	5.4.2.4 Akutní jaterní selhání z cévních příčin	223
5.3.1.4 Hypersplenismus	166	5.4.2.5 Akutní jaterní selhání v důsledku metabolických jaterních chorob a akutní porfyrie	223
5.3.1.5 Kolaterální řečiště	166		
5.3.1.6 Systémové poruchy oběhu	167		
5.3.1.7 Ascites a fluidotorax	168		

SPECIÁLNÍ ČÁST

6 Infekční choroby jater (Soňa Fraňková, Petr Husa, Pavel Chalupa, Stanislav Plíšek, Jan Šperl, Petr Urbánek)	231
6.1 Virová hepatitida A (Petr Husa)	231
6.1.1 Etiologie	231
6.1.2 Patofyziologie	231
6.1.3 Klinický obraz	231
6.1.4 Diagnostika a diferenciální diagnostika	231
6.1.5 Komplikace	232
6.1.6 Léčba	233
6.1.7 Prognóza	233
6.1.8 Prevence a profylaxe	233
6.2 Virová hepatitida B (Petr Husa, Petr Urbánek)	233
6.2.1 Etiologie	233
6.2.2 Patofyziologie	234
6.2.3 Klinický obraz	234
6.2.4 Diagnostika	235
6.2.5 Komplikace	235
6.2.6 Léčba	236
6.2.7 Prognóza	237
6.2.8 Prevence a profylaxe	237
6.3 Virová hepatitida C (Petr Urbánek, Petr Husa)	239
6.3.1 Etiologie a epidemiologie	239
6.3.2 Laboratorní diagnostika	241
6.3.3 Klinický obraz	241
6.3.4 Léčba	243
6.3.4.1 Akutní virová hepatitida C	243
6.3.4.2 Chronická virová hepatitida C	243
6.4 Virová hepatitida D (Petr Husa, Jan Šperl)	247
6.4.1 Etiologie	247
6.4.2 Patofyziologie	248
6.4.3 Klinický obraz	248
6.4.4 Diagnostika	248
6.4.5 Komplikace	250
6.4.6 Léčba	250
6.4.7 Prognóza	250
6.4.8 Prevence a profylaxe	250
6.5 Virová hepatitida E (Petr Husa, Petr Urbánek)	250
6.5.1 Etiologie	250
6.5.2 Patofyziologie	251
6.5.3 Klinický obraz	251
6.5.4 Diagnostika a diferenciální diagnostika	252
6.5.5 Komplikace	252
6.5.6 Léčba	252
6.5.7 Prognóza	252
6.5.8 Prevence a profylaxe	252
6.6 Problematika virových hepatitid u imunosuprimovaných pacientů (Jan Šperl, Soňa Fraňková)	253
6.6.1 Infekce virem hepatitidy B	253
6.6.2 Infekce virem hepatitidy C	255
6.7 Léčba virových hepatitid u pacientů s cirhózou (Soňa Fraňková, Jan Šperl)	257
6.7.1 Jaterní cirhóza B	257
6.7.2 Jaterní cirhóza C	259
6.8 Další virová onemocnění jater (Stanislav Plíšek)	260
6.8.1 Herpetické viry (čeleď Herpesviridae)	260
6.8.1.1 Podčeď alfa herpesvirů (Alphaherpesvirinae)	261
6.8.1.2 Podčeď beta herpesvirů (Betaherpesvirinae)	263
6.8.1.3 Podčeď gama herpesvirů (Gammaherpesvirinae)	266
6.9 Bakteriální, mykotické a parazitární infekce jater (Pavel Chalupa)	269
6.9.1 Hlavní bakteriální původci vyvolávající postižení jater	269
6.9.2 Mykotické infekce vyvolávající hepatobiliární postižení	272
6.9.3 Parazitární infekce postihující žlučovody nebo jaterní parenchym	274
6.9.3.1 Parazitární infekce způsobené prvky	274
6.9.3.2 Parazitární infekce způsobené červy	276
7 Autoimunitní postižení jater (Jiří Horák, Tomáš Vaňásek)	281
7.1 Autoimunitní hepatitida (Jiří Horák)	281
7.1.1 Klinické a laboratorní nálezy	281
7.1.2 Sérologické nálezy	282
7.1.3 Klasifikace a diagnostika	282
7.1.4 Průběh a prognóza	284
7.1.5 Léčba	284
7.1.6 Překryvné syndromy	286
7.2 Primární biliární cirhóza (Jiří Horák)	288
7.2.1 Klinické a laboratorní nálezy	288
7.2.2 Diagnostika	289
7.2.3 Léčba	290
7.2.4 Prognóza	291
7.3 Primární sklerozující cholangitida (Tomáš Vaňásek)	292
7.3.1 Klinické a laboratorní nálezy	292
7.3.2 Diagnostika	292
7.3.3 Průběh onemocnění a přístup k nemocnému	295
7.3.4 Léčba	295

8 Alkoholem podmíněné jaterní poškození*(Jiří Ehrmann, Petr Schneiderka, Jiří Ehrmann jr., Libor Vitek, Tomáš Zima)* **297**

8.1 Metabolismus a vylučování etylalkoholu	299
8.1.1 Resorpce a vylučování etanolu	299
8.1.2 Alkoholdehydrogenázová cesta oxidace etanolu	300
8.1.3 Mikrozmální systém oxidace etanolu	301
8.1.4 Oxidace etanolu katalázou	302
8.2 Patobiochemie akutní a chronické intoxikace etanolem	302
8.2.1 Akutní intoxikace	302
8.2.2 Chronická intoxikace	303
8.2.3 Etanol a reaktivní radikály	304
8.2.4 Kandidátní geny v patogenezi alkoholového poškození jater	304
8.3 Laboratorní vyšetření a metody detekce a stanovení etanolu v biologickém materiálu	305
8.3.1 Detekce a stanovení etylalkoholu	305
8.3.2 Biochemická vyšetření při abúzu alkoholu	305
8.4 Epidemiologie alkoholového jaterního poškození	307
8.5 Charakteristické morfologické změny a nálezy na játrech v důsledku alkoholového poškození ...	308
8.5.1 Alkoholová jaterní steatóza	308
8.5.2 Alkoholová hepatitida	308
8.5.3 Alkoholová jaterní cirhóza	309
8.6 Klinické obrazy alkoholového jaterního poškození	309
8.6.1 Alkoholová jaterní steatóza	309
8.6.2 Alkoholová hepatitida	310
8.6.3 Alkoholová jaterní cirhóza	311
8.7 Léčba alkoholového jaterního poškození	313
8.7.1 Léčba alkoholové jaterní steatózy	313
8.7.2 Léčba alkoholové hepatitidy	314
8.7.3 Léčba alkoholové jaterní cirhózy	315

9 Alkoholismus a abúzus alkoholu*(Michaela Hůlková, Ladislav Hosák)* **319**

9.1 Příčiny rozvoje závislosti – přehled nejvýznamnějších teorií	319
9.1.1 Neurobiologické mechanismy vzniku závislosti	319
9.1.2 Vliv rodinného prostředí	320
9.1.3 Osobní dispozice, obranné mechanismy ega	320
9.1.4 Psychiatrická komorbidita	320
9.1.5 Genetické faktory	320
9.2 Abúzus alkoholu	321
9.3 Závislost	321

9.3.1 Typy alkoholové závislosti	321
9.3.2 Vývoj alkoholové závislosti	322
9.4 Odvykací stav	322
9.5 Alkoholová intoxikace	323
9.5.1 Akutní intoxikace alkoholem	323
9.5.2 Otrava alkoholem	323
9.6 Další komplikace spojené se zneužíváním alkoholu nebo závislostí	323
9.6.1 Psychotická porucha vyvolaná alkoholem	323
9.6.2 Amnestický syndrom vyvolaný alkoholem	323
9.7 Komunikace s pacienty zneužívajícími alkohol a s již závislými nemocnými	324
9.8 Motivace k léčbě	324
9.9 Psychoterapeutická léčba	325
9.9.1 Kognitivně-behaviorální terapie	325
9.9.2 Skupinová terapie	325
9.9.3 Rodinná terapie	326
9.9.4 Individuální psychoterapie	326
9.9.5 Edukace	326
9.9.6 Psychodrama	326
9.9.7 Doporučení manželkám a partnerkám mužů, kteří nadměrně pijí	326
9.10 Farmakoterapie	327
9.10.1 Senzitizující preparáty	327
9.10.2 Anticravingové léky	327
9.10.3 Prevence relapsu	327
9.10.4 Léčba souvisejících psychických obtíží	327
9.11 Druhy léčby	327
9.11.1 Ústavní léčba	327
9.11.2 Ambulantní léčba	328
9.12 Následná péče	328
9.13 Relaps	329

10 Nealkoholická steatóza a steatohepatitida*(Pavel Trunečka)* **331**

10.1 Historie, prevalence a incidence NAFLD/NASH	331
10.2 Definice, klasifikace a histopatologie NAFLD/NASH	331
10.3 Etiopatogeneze vzniku NAFLD/NASH	332
10.4 Diagnostika NAFLD/NASH	335
10.5 Vývoj a prognóza NAFLD/NASH	335
10.6 Léčba NAFLD/NASH	335

11 Genetická hemochromatóza (Jiří Horák) **339**

11.1 Metabolismus železa	339
11.2 Terminologické poznámky	339
11.3 Patogeneze orgánového poškození u genetické hemochromatózy	339

11.4	Genetické aspekty	340
11.5	Klinické příznaky	341
11.6	Diagnostika	341
11.7	Často přidružené choroby	342
11.7.1	Pozdní kožní porfyrie (porphyria cutanea tarda)	342
11.7.2	Chronická hepatitida C	342
11.7.3	Alkoholová jaterní léze	343
11.7.4	Nealkoholová steatohepatitida	343
11.7.5	Hepatocelulární karcinom	343
11.8	Diferenciální diagnóza	343
11.9	Léčba	343
11.10	Screening genetické hemochromatózy	343

12 Wilsonova choroba (Zdeněk Mareček, Radan Brůha) 347

12.1	Chorobné stavy spojené s poruchou metabolismu mědi	347
12.2	Historie Wilsonovy choroby	347
12.3	Definice	348
12.4	Genetika	348
12.5	Klinický obraz	348
12.5.1	Neurologicko-psychiatrická forma ...	349
12.5.2	Jaterní forma	349
12.5.3	Jiné formy manifestace	350
12.6	Diagnostika Wilsonovy choroby	351
12.7	Léčba	353
12.8	Prognóza	354

13 Porfyrie (Pavel Martásek) 357

13.1	Akutní porfyrie (indukovatelné)	357
13.2	Chronické porfyrie (neindukovatelné)	361
13.2.1	Porphyria cutanea tarda	361
13.2.2	Erythropoetická protoporfyrie	362
13.2.3	Güntherova porfyrie	363

14 Toxické poškození jater (Zuzana Červinková, Jan Šperl) 365

14.1	Základní mechanismy toxického poškození jater	365
14.2	Typy jaterních lézí	367
14.2.1	Hepatocelulární nekróza	367
14.2.2	Poléková cholestáza (ikterus)	367
14.2.3	Akutní polékové reakce smíšeného typu	368
14.2.4	Jaterní steatóza	368
14.2.5	Chronické polékové jaterní léze	368
14.2.6	Tumory jater a další onemocnění	369
14.3	Klinické poznámky	369
14.3.1	Vnímavost vůči hepatotoxickému účinku xenobiotika	369
14.3.2	Anamnéza	369

14.3.3	Hledání příčiny toxické jaterní léze ...	369
14.3.4	Objektivní příznaky	370
14.3.5	Laboratorní nálezy	370
14.3.6	Diferenciální diagnostika	371
14.3.7	Léčba	371
14.3.8	Prognóza	371

15 Hepatální postižení při lipidóze, glykogenóze a amyloidóze (Petr Schneiderka) 373

15.1	Lipidózy	373
15.1.1	Gaucherova choroba	373
15.1.2	Niemannova-Pickova choroba	374
15.1.3	Choroba z ukládání esterů cholesterolu	374
15.1.4	Lipoproteinové poruchy	375
15.1.4.1	Hypolipoproteinemie	375
15.1.4.2	Hyperlipoproteinemie	375
15.2	Glykogenózy	376
15.2.1	Metabolismus glykogenu	376
15.2.2	Jaterní a svalové glykogenózy	376
15.2.3	Glykogenózy typu I	377
15.2.4	Ostatní glykogenózy	377
15.3	Amyloidózy	378
15.3.1	Klasifikace	378
15.3.2	Reaktivní systémová amyloidóza	379
15.3.3	Amyloidóza z lehkých řetězců imunoglobulinů	379

16 Onemocnění jaterních cév (Petr Hůlek) 381

16.1	Nemoci jaterní tepny	381
16.1.1	Okluze jaterní tepny	381
16.1.2	Aneurizma jaterní tepny	381
16.1.3	Arterio-portální píštěl	382
16.2	Obstrukce portální žíly a trombóza lienální žíly	382
16.2.1	Obstrukce portální žíly	382
16.2.2	Trombóza lienální žíly	385
16.3	Nemoci jaterních sinusoid a žil	385
16.3.1	Syndrom obstrukce sinusoid (venookluzivní nemoc)	385
16.3.2	Peliosis hepatis	385
16.3.3	Dilatace sinusoid	385
16.3.4	Infiltrace sinusoid	386
16.3.5	Buddův-Chiariho syndrom	386

17 Chronické hepatitidy (Jiří Ehrmann, Petr Hůlek) 391

17.1	Klasifikace chronických hepatitid	391
17.2	Epidemiologie chronických hepatitid	392
17.3	Patogeneze chronických hepatitid	393
17.4	Klinický obraz chronických hepatitid	393
17.5	Diagnostika chronických hepatitid	394

17.5.1 Časové hledisko	394	20.3.1 Preeklampsie, eklampsie a HELLP syndrom	434
17.5.2 Etiologické hledisko	394	20.3.2 Akutní těhotenská jaterní steatóza	436
17.5.3 Aktivita choroby	394	20.3.3 Těhotenská cholestáza	437
17.5.4 Stupeň jaterní fibrózy	395	20.3.4 Hyperemesis gravidarum	438
17.5.5 Posouzení jaterní funkce	396	20.4 Akutní onemocnění jater a žlučových cest náhodně vzniklá v těhotenství	438
17.6 Léčba chronických hepatitid	396	20.4.1 Akutní virové hepatitidy	438
17.7 Prognóza chronických hepatitid	396	20.4.2 Polékové jaterní poškození	439
18 Jaterní cirhóza (Radan Brůha, Petr Hůlek, Jaromír Petrálek)	399	20.4.3 Akutní cholecystitida a cholecystolitáza v těhotenství	439
18.1 Epidemiologie	399	20.4.4 Buddův-Chiariho syndrom	439
18.2 Klasifikace a etiologie	399	20.5 Chronická onemocnění jater a žlučových cest v průběhu těhotenství	440
18.3 Patogeneze	400	20.5.1 Chronické hepatitidy	440
18.4 Vývoj onemocnění	403	20.5.2 Cirhóza a portální hypertenze	441
18.5 Diagnóza	404	20.5.3 Wilsonova choroba	441
18.6 Léčba	404	20.5.4 Tumory jater v těhotenství	441
18.7 Prognóza	405	20.6 Těhotenství po transplantaci jater	442
18.7.1 Prognostická skóre	405	20.7 Poškození jater hormonální antikoncepcí	442
18.7.2 Přirozený vývoj jaterní cirhózy	406	21 Přístup k nemocným s idiopatickými střevními záněty (Michal Konečný)	445
18.8 Sledování pacientů s jaterní cirhózou	408	21.1 Idiopatické střevní záněty a primární sklerózující cholangitida	445
19 Nádory a cysty jater (Martin Oliverius)	411	21.2 Hepatobiliární komplikace konzervativní léčby idiopatických střevních zánětů	445
19.1 Nezhoubné nádory jater	411	22 Dětská hepatologie (Petr Dědek, Věra Tyčová, Oldřich Pozler)	447
19.1.1 Fokální nodulární hyperplazie	412	22.1 Hepatobiliární onemocnění v novorozeneckém a kojeneckém věku	447
19.1.2 Adenomy jater	412	22.1.1 Klinický obraz	447
19.1.3 Hemangiomy jater	412	22.1.2 Laboratorní obraz	448
19.1.4 Biliární hamartomy	413	22.1.3 Diferenciální diagnostika	448
19.1.5 Vzácné benigní nádory jater	413	22.1.3.1 Biliární atrezie	449
19.2 Jaterní cysty	413	22.1.3.2 Deficit alfa-1-antitrypsinu	454
19.2.1 Neparazitární cysty jater a cystická choroba jater	413	22.1.3.3 Progresivní familiární intrahepatální cholestáza	455
19.2.2 Parazitární cysty jater	415	22.1.3.4 Poruchy syntézy a konjugace žlučových kyselin	457
19.3 Zhoubné nádory jater	416	22.1.3.5 Neonatální hemochromatóza	458
19.3.1 Primární nádory jater	416	22.1.3.6 Syndrom arteriohepatální dysplazie	458
19.3.1.1 Hepatocelulární karcinom	416	22.1.3.7 Nesyndromologická hypoplazie žlučových cest	459
19.3.1.2 Cholangiocelulární karcinom	420	22.1.3.8 Fibrocystická onemocnění jater	459
19.3.1.3 Jiné primární novotvary jater	423	22.1.3.9 Cysta choledochu	460
19.3.2 Sekundární nádory jater	424	22.1.4 Obecné poznámky k léčbě cholestatického ikteru	463
19.3.2.1 Metastázy kolorektálního karcinomu	424	22.1.4.1 Výživa	463
19.3.2.2 Metastázy jiných zhoubných onemocnění	430		
19.3.3 Nádory jater a transplantace	430		
20 Onemocnění jater a žlučových cest v těhotenství (Martin Procházka, Jiří Ehrmann)	433		
20.1 Změny jater a žlučových cest ve fyziologickém těhotenství	433		
20.2 Jaterní funkce	433		
20.3 Onemocnění jater a žlučových cest specifická pro těhotenství	434		

22.1.4.2 Cholestáza	463	25.5 Dysfunkce TIPS	496
22.1.4.3 Pruritus	464	25.5.1 Diagnostika dysfunkce TIPS	497
22.2 Hepatobiliární onemocnění u starších dětí	464	25.5.2 Řešení a prevence dysfunkce TIPS ...	499
22.2.1 Klinický obraz	464	26 Transplantace jater (Pavel Trunečka)	501
22.2.2 Hepatobiliární onemocnění s akutní symptomatologií	464	26.1 Indikace k transplantaci jater	501
22.2.3 Chronická hepatobiliární onemocnění	465	26.1.1 Obecná kritéria indikace transplantace jater	501
22.2.3.1 Wilsonova nemoc	466	26.1.2 Posuzování pokročilosti jaterního onemocnění	503
22.2.3.2 Autoimunitní hepatitida	468	26.1.3 Indikace k transplantaci jater pro jednotlivá onemocnění	504
22.2.3.3 Sklerózující cholangitida	471	26.1.3.1 Transplantace jater pro akutní selhání jater	505
22.2.3.4 Nealkoholické onemocnění jater se steatózou	472	26.1.3.2 Transplantace jater pro virové hepatitidy	507
22.2.3.5 Chronická hepatitida B	475	26.1.3.3 Transplantace jater pro nádorová onemocnění	507
22.2.3.6 Chronická hepatitida C	475	26.1.3.4 Transplantace jater pro alkoholickou cirhózu	509
23 Intenzivní péče v hepatologii (Jan Maňák)	477	26.1.3.5 Transplantace jater pro autoimunitní choroby	509
23.1 Akutní selhání jater	477	26.1.4 Posuzování rizikovosti kandidáta transplantace jater	509
23.1.1 Kauzální léčba	477	26.1.5 Kontraindikace transplantace jater	510
23.1.2 Indikace k resuscitační péči	478	26.2 Alokace jaterního štěpu	511
23.1.2.1 Encefalopatie	478	26.3 Metoda transplantace jater	511
23.1.2.2 Péče o oběh	478	26.4 Imunosupresivní léčba po transplantaci jater ...	512
23.1.2.3 Selhání ledvin	478	26.5 Sledování pacientů po transplantaci jater	514
23.1.2.4 Vnitřní prostředí a metabolická péče	478	26.6 Komplikace transplantační léčby	514
23.2 Chronické jaterní onemocnění	479	26.6.1 Časné komplikace po transplantaci jater	514
23.2.1 Vnitřní prostředí, metabolická péče a výživa	479	26.6.2 Imunologicky podmíněné komplikace	515
23.2.2 Renální insuficience a hepatorenální syndrom	479	26.6.3 Pozdní komplikace po transplantaci jater	516
23.2.3 Infekční komplikace	480	27 Choroby žlučníku a žlučových cest (Zdeněk Mareček, Vlastimil Procházka, Tomáš Vaňásek, Libor Vítek)	519
23.2.4 Krvácení z varixů jícnu a žaludku	480	27.1 Choroby žlučníku (Zdeněk Mareček, Libor Vítek)	519
23.2.5 Jaterní encefalopatie	480	27.1.1 Základní anatomické a fyziologické poznatky	519
23.3 Kteří pacienti patří na JIP?	480	27.1.2 Diagnostika onemocnění žlučníku a žlučových cest	520
24 Jaterní dieta a nutriční podpora (Drahomíra Vrzalová, Martina Horáková, Jiří Ehrmann)	483	27.1.3 Nejčastější choroby žlučníku a žlučových cest	521
24.1 Jaterní dieta	483	27.1.3.1 Cholelitiáza (žlučové konkrementy)	521
24.1.1 Dietní režim	483	27.1.3.2 Akutní kalkulózní cholecystitida	529
24.1.2 Dietní doporučení	484		
24.2 Nutriční podpora	484		
24.2.1 Enterální výživa	485		
24.2.2 Parenterální výživa	485		
25 Transjugulární intrahepatální portosystémová spojka (Václav Jirkovský, Petr Hůlek)	491		
25.1 Historie TIPS	492		
25.2 Technika vytvoření TIPS	492		
25.3 Indikace a kontraindikace TIPS	495		
25.4 Hemodynamické změny po vytvoření TIPS	495		

27.1.3.3 Chronická kalkulózní cholecystitida	530	27.2.7.4 Komplikace laparoskopické cholecystektomie	554
27.1.3.4 Akalkulózní cholecystitida	530	27.2.8 Sklerózuující cholangitida	557
27.1.3.5 Cholesterolóza a adenomyomatóza žlučníku	531	27.2.9 Cysty a kongenitální biliární abnormality	557
27.1.3.6 Hydrops žlučníku	531	27.2.9.1 Fibropolycystická choroba	557
27.2 Choroby žlučových cest (<i>Vlastimil Procházka,</i> <i>Tomáš Vaňásek</i>)	533	27.2.9.2 Polycystická choroba jater	558
27.2.1 Extrahepatální cholestáza	533	27.2.9.3 Kongenitální fibróza jater	558
27.2.2 Choledocholitíáza	546	27.2.9.4 Cysty choledochu	559
27.2.3 Cholangitida a infekce žlučových cest	548	27.2.9.5 Caroliho nemoc	559
27.2.3.1 Rekurentní pyogenní cholangitida	549	27.2.9.6 Mikrohamartomy (von Meyenbergův komplex)	559
27.2.3.2 Parazitární cholangitidy	549	27.2.9.7 Solitární cysty	561
27.2.3.3 Cholangiopatie u HIV	549	27.2.9.8 Kongenitální biliární abnormality	561
27.2.4 Hemobilie	550	27.2.10 Onemocnění Vaterovy papily	561
27.2.5 Funkční poruchy žlučových cest	550	27.2.10.1 Periapulární nádory	561
27.2.5.1 Biliární dyskineze	551	27.2.10.2 Benigní léze Vaterovy papily a jejího okolí	563
27.2.5.2 Dysfunkce Oddiho svěrače	551	27.2.11 Nádory extrahepatálních žlučových cest	563
27.2.5.3 Postcholecystektomický syndrom ..	552	27.2.11.1 Benigní nádory	563
27.2.6 Benigní striktury žlučvodů	553	27.2.11.2 Karcinom žlučníku	563
27.2.7 Pooperační a posttraumatické stavy na žlučových cestách	554	27.2.11.3 Karcinom žlučových vývodů (cholangiokarcinom)	564
27.2.7.1 Únik kontrastní látky mimo žlučovody	554	27.2.11.4 Metastázy v oblasti hilu jater	566
27.2.7.2 Striktury	554		
27.2.7.3 Obstrukce	554	Rejstřík	569



Přehled použitých zkratk

5-ASA	kyselina 5-aminosalicylová
AAA	aromatické aminokyseliny
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases (Americká společnost pro studium jaterních chorob)
AAT	alfa-1-antitrypsin
ADH ¹	alkoholdehydrogenáza
ADH ²	antidiuretický hormon (adiuretin-vazopresin)
ADV	adenoviry
AFP	alfa-1-fetoprotein
AIH	autoimunitní hepatitida
AIP	akutní intermitentní porfýrie
AJS	akutní jaterní selhání
ALA	kyselina aminolevulová
ALDH	aldehyddehydrogenáza
ALP	alkalická fosfatáza
ALT	alaninaminotransferáza
AMA	antimitochondriální protilátky (antimitochondrial antibodies)
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)
ARPKD	autozomálně recesivní polycystické onemocnění ledvin
ASC	autoimunitní sklerózující cholangitida (cholangioitida)
ASMA	protilátky proti hladkému svalu (smooth muscle antibodies)

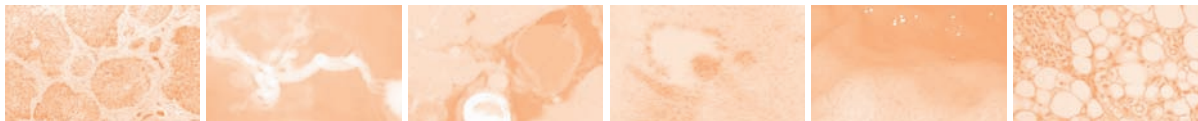
AST	aspartátaminotransferáza
ATP	adenozintrifosfát
ATP-7B	protein odstraňující měď z cytosolového ligandu
BA	biliární atrezie
BAL ¹	bioarteficiální játra (bioartificial liver)
BAL ²	bronchoalveolární laváž
BCM	tělesná buněčná hmota
BIA	bioelektrická impedanční analýza
BL	biologická léčba
BMI	body-mass-index
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
CCC	cholangiocelulární karcinom
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)
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)
CTHA	CT hepatální arteriografie
CYP	cytochrom P-450
ČSIM	Česká společnost intenzivní medicíny
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)
EASL	European Association for the Study of the Liver (Evropská asociace pro studium jater)
EBNA	expressing B cells
EBV	virus Epsteina-Barrové
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)
eNOS	endoteliální syntáza oxidu dusnatého
EPP	erytropoetická protoporfyrie
E-PST	endoskopická papilosfinkterotomie
ERCP	endoskopická retrográdní cholangiopankreatikografie
ESWL	extrakorporální litotrypse rázovou vlnou (extracorporeal shock wave lithotripsy)
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 intrahepatická 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
GABA	kyselina gama-aminomáselná
GAVE	gastrická antrální vaskulární ektázie
GF	glomerulární filtrace
GGT	gama-glutamyltransferáza
GIP	gastrointestinální polypeptid
GLI	glukagon-like imunoreaktivita
GpX	glutathionperoxidáza
GSH	glutathion
GST	glutathion-S-transferáza
GvHD	reakci štěpu vůči hostiteli (graft versus host disease)
HAI	histological activity index
HAV	virus hepatitidy A
Hb	hemoglobin
HBcAg	jádrový antigen hepatitidy B (hepatitis B core antigen)
HBsAg	e-antigen hepatitidy B
HBIG	specifický imunoglobulin proti hepatitidě 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
HDAg	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
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)
HMG-CoA	3-hydroxy-3-metylglutaryl-koenzym A
HPLC	vysokoučinná 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)
ICG	indocyaninová zeleň
ICP ¹	intrahepatální těhotenská cholestáza (intrahepatic cholestasis of pregnancy)
ICP ²	intrakraniální tlak
IFN	interferon
Ig	imunoglobulin
ICHS	ischemická choroba srdeční
IL	interleukin
INR	mezinárodní normalizovaný poměr (international normalized ratio) – vyjádření hodnoty Quickova testu
IP	intenzivní péče
ISZ	idiopatické střevní záněty
IVT	intravaskulární tekutina
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 spectrometry
MCV	střední objem erytrocytů (mean corpuscular volume)
MDR	multiple drug resistance
MELD	model of end-stage liver disease
MEOS	mikrozomální etanolový oxidační systém
MR	magnetická rezonance
MRC	magnetická rezonanční cholangiografie
MRCP	magnetická rezonanční cholangiopankreatikografie
mRNA	mesengerová RNA
MRS	Mayo risk score
M-TOR	mammalian target of rapamycin
MV	minutový srdeční výdej
NAD	nikotinamidadenin dinukleotid
NADP ⁺	nikotinamidadenin dinukleotidfosfát
NAFLD	nealkoholická steatóza jater (non-alcoholic fatty liver disease)
NASH	nealkoholická steatohepatitida (non-alcoholic steatohepatitis)
NCT	number connecting test
NF-κB	nukleární faktor kappa B

NH	neonatální hemochromatóza
NK-buňky	přírození zabíječi (natural killers)
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 cytoplasmě neutrofilů (perinuclear antineutrophil cytoplasmatic antibodies)
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)
PDGF	destičkový růstový faktor (platelet derived growth factor)
PDH	pyruvát dekarboxyláza
PE	fosfatidyletanolamin
PEG IFN	pegylovaný interferon
PEG ¹	perkutánní endoskopická gastrostomie
PEG ²	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
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	postransplantační lymfoproliferativní syndrom
PV	porphyria variegata
PVR	periferní vaskulární rezistence
PVR	plicní cévní odpor
PVS	peritoneovenózní spojka
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)
RVR	rychlá virologická odpověď (rapid virological response)
SAAG	albuminový gradient sérum-ascites
SAMe	S-adenosyl-L-methionin

SBP	spontánní bakteriální peritonitida
SGA	subjective global assessment
SIRS	syndrom systémové zánětlivé odpovědi (systemic inflammatory response syndrome)
SLA	solubilní (rozpustný) jaterní antigen (soluble liver antigen)
SMA	protilátky proti hladkým svalům (smooth muscle antibodies)
SNS	sympatický nervový systém
SOD	superoxiddismutáza
SPIO	superparamagnetické oxidy železa (superparamagnetic iron oxid)
STH	somatotropní hormon
SVR	setrvalá virologická odpověď (sustained virological response)
SXR	receptory pro steroidy a xenobiotika (steroid and xenobiotic receptor)
TACE	intraarteriální chemoembolizace (transarterial chemoembolisation)
TGF	transformující růstový faktor (transforming growth factor)
THAD	transient hepatic attenuation difference
THID	transient hepatic signal intensity differences
TCH	transkutánní cholangioskopie
TIPS	transjugulární intrahepatální portosystémová spojka (transjugular intrahepatic portosystemic shunt)
TJB	transjugulární jaterní biopsie
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)
US	ultrasonografie
VBDS	syndrom mizejících žlučovodů (vanishing bile duct syndrom)
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)
VLİ	valin, leucin, izoleucin
VZV	varicella zoster virus
WB	western blot
WHVP	tlak v jaterní žíle v zaklínění (wedged hepatic venous pressure)



Předmluva

Vážení kolegové,

po delší době se vám dostává do rukou publikace zabývající se hepatologií čili nemocemi jater a žlučových cest, která byla napsána českými autory.

Dovolte nám, abychom se vám coby editoři svěřili s několika pocity, které nás při přípravě této knihy provázely a které se týkaly jak obsahu, tak formy této publikace.

První byly pochybnosti, zdali má v dnešní době smysl takovou knihu vůbec organizovat, když většina z nás hledá potřebné informace na internetu. Nakonec rozhodlo přesvědčení, že kniha má svoji nezastupitelnou hodnotu. Přesto, možná pro jistotu, je součástí knihy „cédečko“.

Další otázkou bylo zvolení rozsahu knihy. Tato monografie není učebnicí pro mediky a je příliš rozsáhlá i pro přípravu k atestaci. Na druhou stranu není ani souborem všech znalostí o játrech. Snad je zvolený rozsah dobrou volbou, neboť reprezentuje výběr informací, který je v dnešní době ve vzdělávání ze všeho nejdůležitější. Dobře vybrat informace umí jen ten, kdo svůj obor dobře zná. Proto na knize v tomto rozsahu muselo pracovat několik desítek autorů, předních osobností

daných oborů. To má za následek občasné opakování informací i pestrost jazyka.

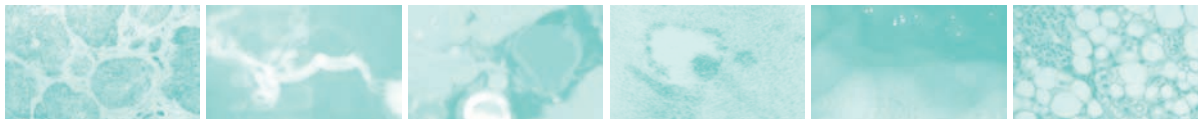
Otázkou byl i formát knihy. Rozhodli jsme se pro renomované nakladatelství, které odvádí prvotřídní práci, a požádali o nejlepší kvalitu. K tomu bylo nutné zajistit dostatek peněz.

Je milou povinností editorů poděkovat autorům všech kapitol za jejich práci, kterou dělali ve svém volném čase. Děkujeme nakladatelství Grada Publishing za profesionální výkon. Děkujeme sponzorům firmě PRO.MED.CS a Nadačnímu fondu České hepatologické společnosti za finanční podporu.

Editori: Jiří Ehrmann
Petr Hůlek

P. S. Přestože autoři jednoznačně preferovali informace získané z prospektivních randomizovaných studií, aby tak ctili pravidla medicíny založené na důkazech, nevěřte všemu, co je v knize napsáno. Přemýšlejte ale o všem. Vždyť za pár let...

OBECNÁ ČÁST



Historie

Marie Brodanová

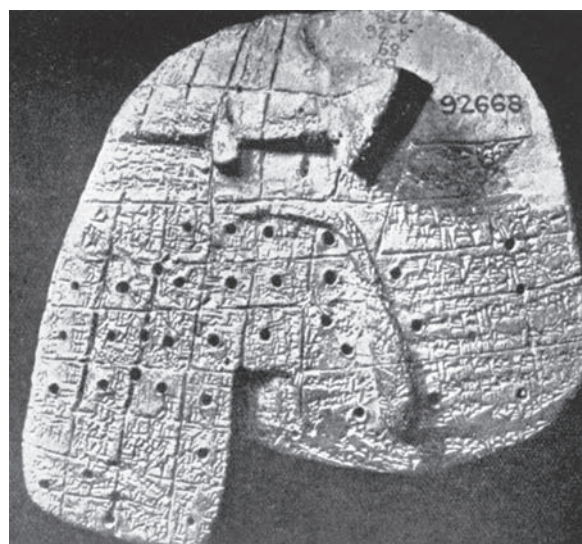
Historie hepatologie je více než historie „jednoho orgánu“. Játra ovlivňovala četné události důležité pro lidstvo již dávno před Kristem a ovlivňují je až do současnosti. Proto nepřekvapuje, že při pokusu zachytit vznik hepatologie krok za krokem bychom se dostali na rozsah až monografický. Omlouváme 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 inspekci. 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 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 onemocněním 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, škroutání 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 plícemi.

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 pěťisvazkovém 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 Mundino 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.

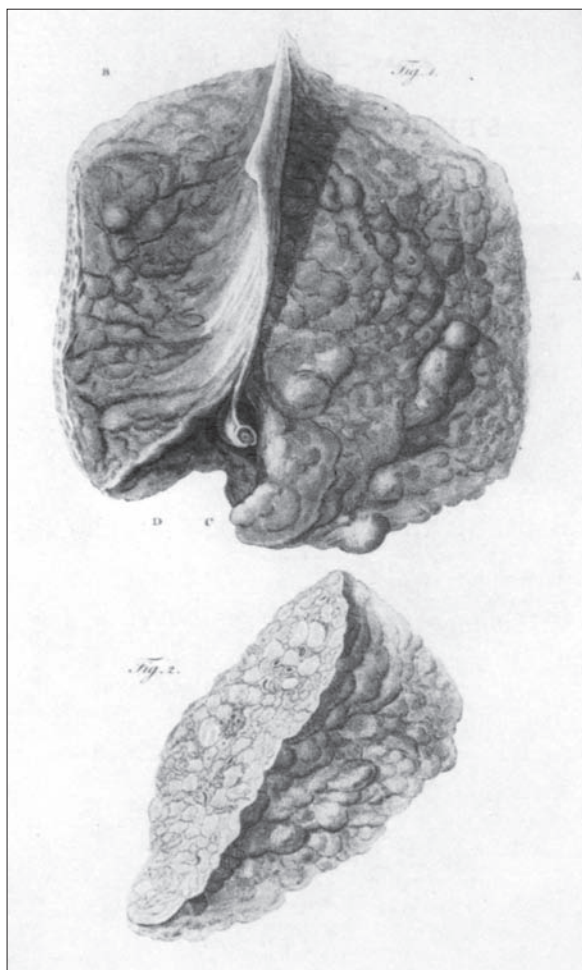
1.4 Osmnácté a devatenácté století

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. 1.5 Ilustrace cirhotických jater (Baillio atlas z roku 1800)



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

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.

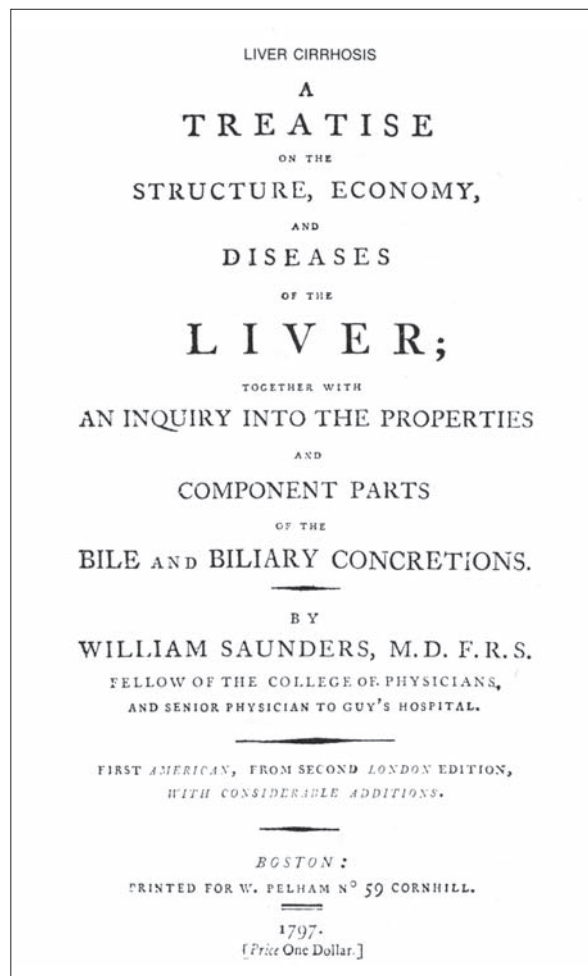
Velká pozornost byla věnovaná „jaterní kongesci“, kterou se rozumělo překrvení jater. Byla připisována vlivu různých externích nox – alkoholu, koření, jako jsou pepř, paprika, muškátový oříšek, čaj i káva. Byla popisovaná více v tropech nebo u nemocných, kteří

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).

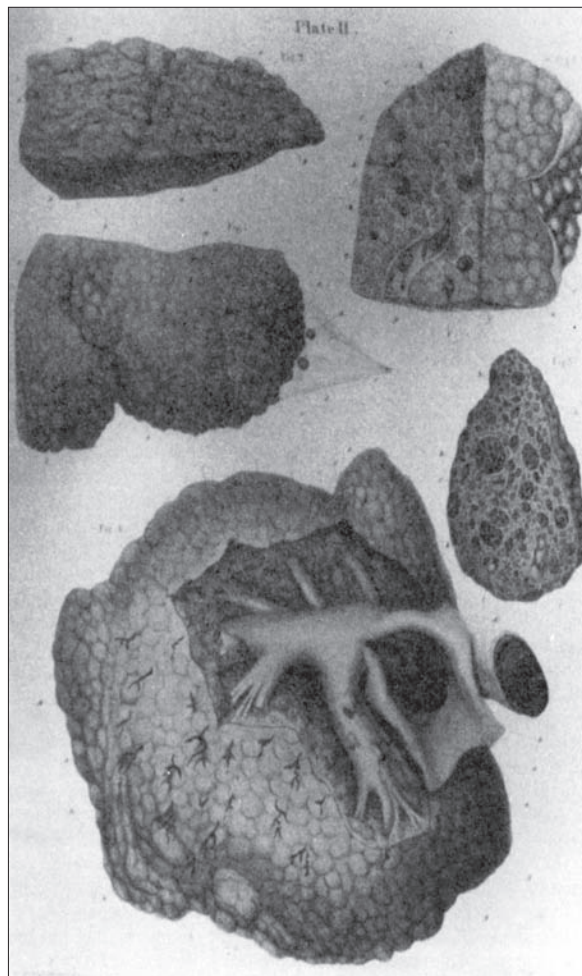
Stoupal i výskyt žloutenek a hledaly se jejich příčiny. Za hlavní byly považovány klimatické změny a zkažené potraviny. V roce 1842 francouzský fyziolog Chardon předpokládal přítomnost určitého „miasma“ – agens, které provokuje vznik onemocnění. V roce 1852 Rudolf Virchow (1821–1902) formuloval svou 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 zánehtu 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“.

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 žlučovodů a charakteristickými změnami barvy jater. Jednoduché dělení navrhoval Carl von Liebermeister v roce 1892 – používal rozdělení na formu portální a bi-



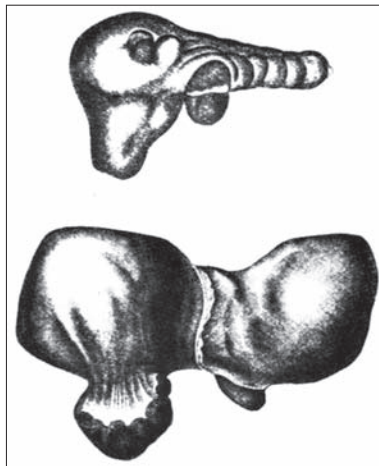
Obr. 1.6 Titulní stránka publikace o jaterních chorobách Williama Saunderse – první americké vydání z roku 1797 (z druhého anglického vydání). Zajímavý je údaj o ceně – 1 dolar.



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



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



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

liární. 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, 1653)

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. 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 Langenbuchova 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 Dvacaté 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 Talafant. 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 pracovníštěm 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,

kteří by umožňovaly morfologické vyšetření jater, jež by přispělo k přesnější diagnostice a charakteristice onemocnění. 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 bioptické 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 nejdříve 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. Laparoskopii a jaterní biopsii získané poznatky umožňovaly stanovit terminologii i rozlišení jednotlivých forem onemocnění. Zejména

jaterní biopsie je nezbytným vyšetřením v mnoha případech do dneška.

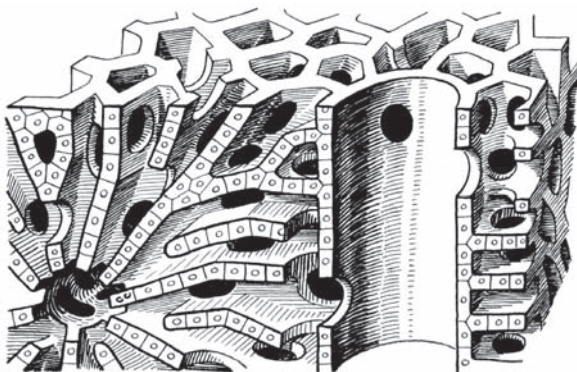
Bylo již uvedeno, že už dříve byl objeven jaterní lobulus, jehož koncepci detailně propracoval Kiernan v 19. století. Nové, soudobé pojetí lalůčku zavedl Rappaport, který rozdělil lalůček na tři zóny podle jejich vztahu k portálnímu prostoru. Jaterní architekturu objasnil v roce 1949 Elias. Podle jeho 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

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 – epidemické 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 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. V roce 1973 Feinstone identifikoval virus hepatitidy A ve stolici. Delta virus (virus hepatitidy D) byl odhalen M. Rizzetem 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.



Obr. 1.13 Houbovitě uspořádání jaterní struktury (podle Eliase)

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 alkoholických 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 žlučnické 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 pojídání čerstvé trávy (zmínku o této terapii najdeme i v doporučení osobního lékaře Marie Terezie Gerharda von Swietena). 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 kůry. 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 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 bromsulftaleinu, 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 pokračovaly 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 zahraničními 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, 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. Baláš, 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 rozbíjení 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. Bro-

danové 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 VFN UK se také píše hepatologické statě do učebnic posluchačů lékařských fakult. Je škoda, že hepatologie byla na I. interně ukončena a její členové se rozešli na různá pražská pracoviště. Tím zaniklo kompletně vybavené hepatologické pracoviště, které již skutečně patří do historie.

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 (spoluautora 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 přednosty 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 transplantační 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 90. letech byla hepatologie sjednocena na II. interní klinice (prof. Kojeckého) a její pozdější přednosta J. Ehrmann napsal monografii *Iktus – diferenciální diagnostika*.

V Hradci Králové se věnovali hepatologii již zesnulí V. Nerad a V. Skaunic. Jejich hlavním zaměřením byly kinetické studie s exogenními barvivy v klinice i experimentu. V 90. letech 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 nejrůznějších 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, proliferční 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 transplantčního 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. Stríteckého 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 funkce (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.



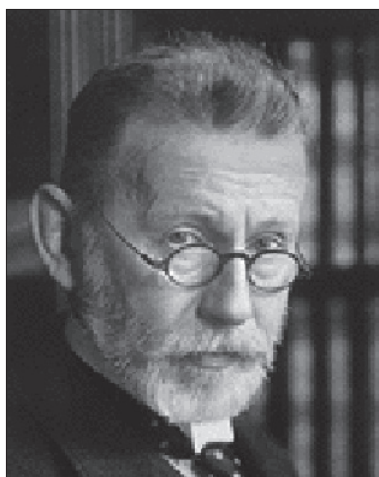
Obr. 1.17 Carl von Rokitansky (1804–1878) popsal akutní žlutou atrofii jater.



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, Thalle 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

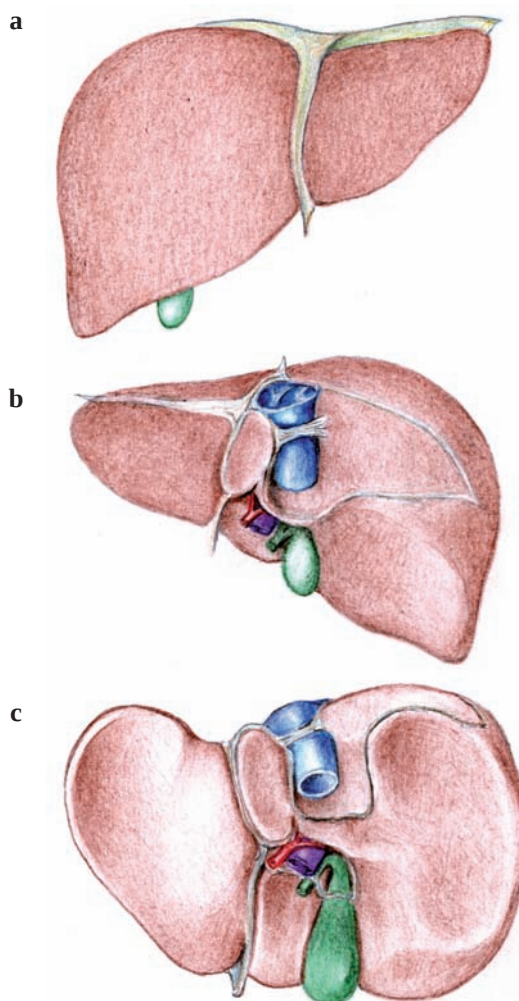
Václav Šafka

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 plynule 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 žlučovod. 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 stěnamí 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 vmezeřeno mezi větve 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 lalůčků, 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

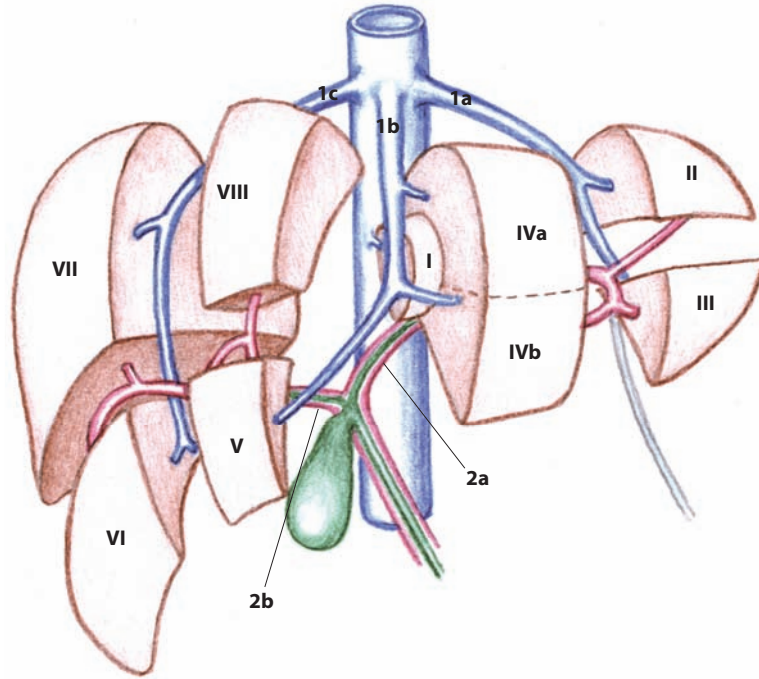
Na základě uvedených principů uspořádání cévních a žlučových struktur bylo navrženo členění na jaterní segmenty. Nejpoužívanější je členění na osm jaterních laloků podle Couinauda (**obr. 2.2**): Játra jsou rozdělena třemi horizontálními rovinami určenými hlavními větvemi jaterní žíly a jednou horizontální 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 20.

2.4 Portální systém

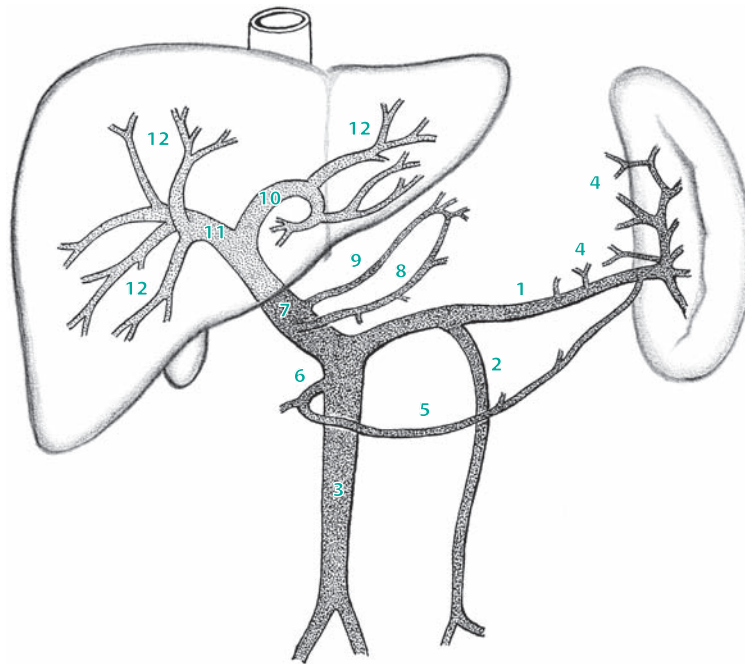
Portální systém (**obr. 2.3**) zajišťuje funkční oběh jater. Portální žíla je céva, která shromažďuje žilní krev z celého trávicího traktu, sleziny, pankreatu a žlučníku. Není vybavena chlopněmi, takže tlak je v ní volně přenášen zpět do přírodních větví. Její anatomické umístění hluboko v břišní dutině 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 20. 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 a nebo adherují k břišní stěně z patologického či iatrogenního důvodu (portorenální 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. gastroduodnalis* 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 vazokonstriční odpovědi portálního stromu na různé vazokonstriční 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).

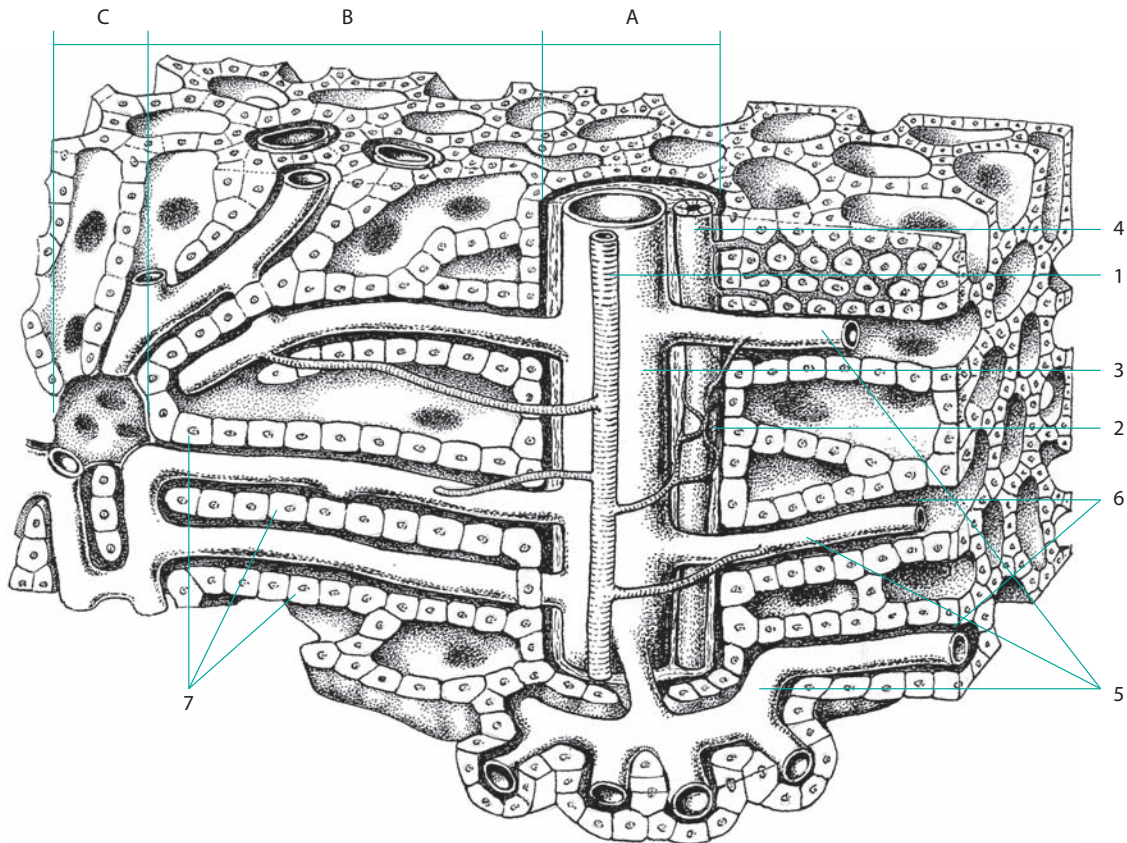
Větvení distribuční části portálního stromu je následováno větvením arterií a lymfatických cév portálních prostor.

2.8.2 Sinusoidy

Mezi originálně propletenou sítí přírodných 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 hvězdčité 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 hvězdíkovité 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.

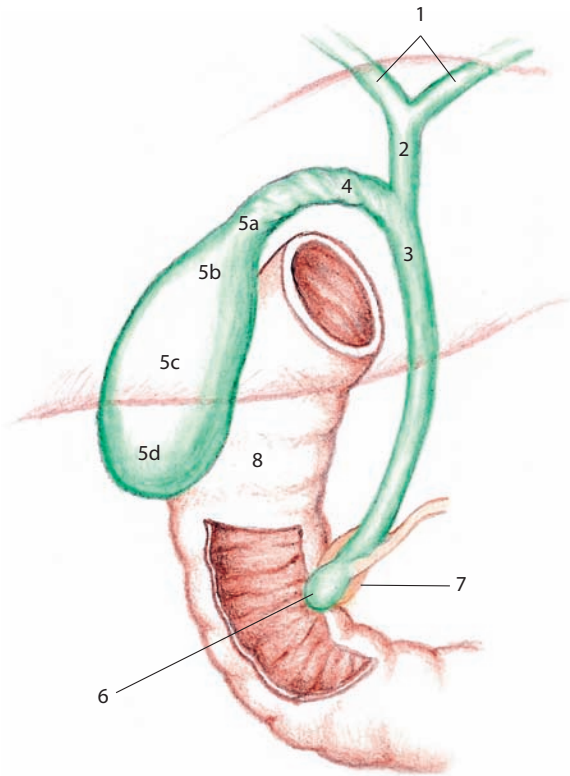
Jaterní žilní strom může též reagovat konstrikcí na různé podněty, což může rovněž hrát určitou roli v uvedené regulaci žilní drenáže.

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 periférii lalůčku směrem k portobiliárnímu prostoru se objevuje kubický biliární epitel, který formuje Herringův kanálek (*ductulus bifer*), jímž žluč opouští lalůček a proniká do portobiliárního prostoru, kde se napojuje na interlobulární žlučovod (*ductus bifer 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 pletěň, 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

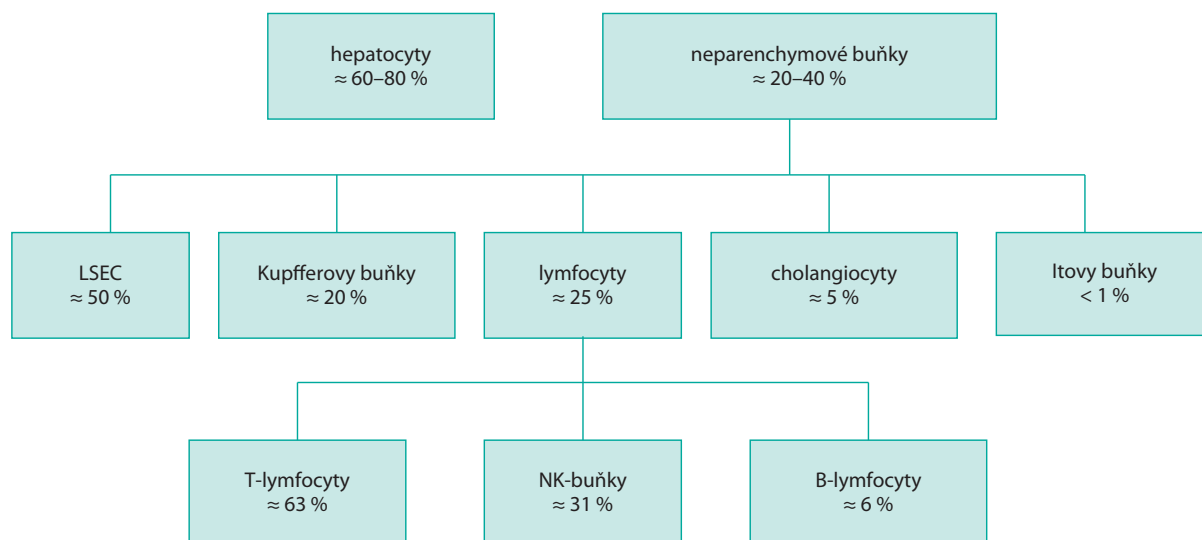
Zuzana Červinková

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 potencionálně 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.

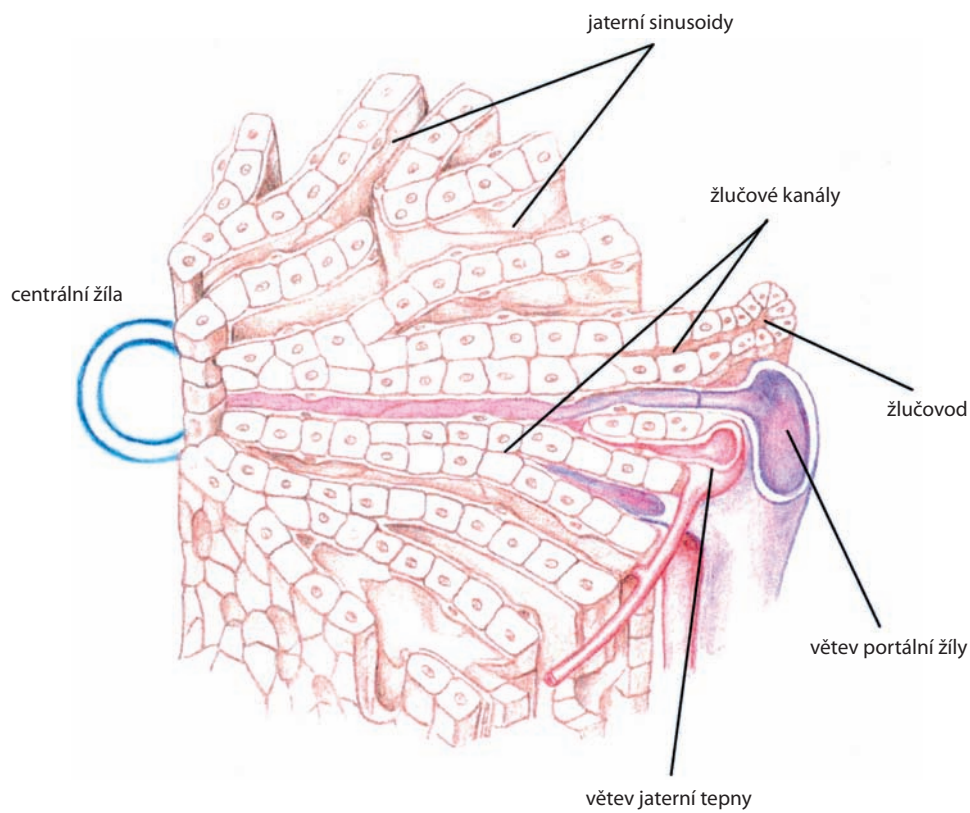
3.1 Funkční morfologie jater

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).

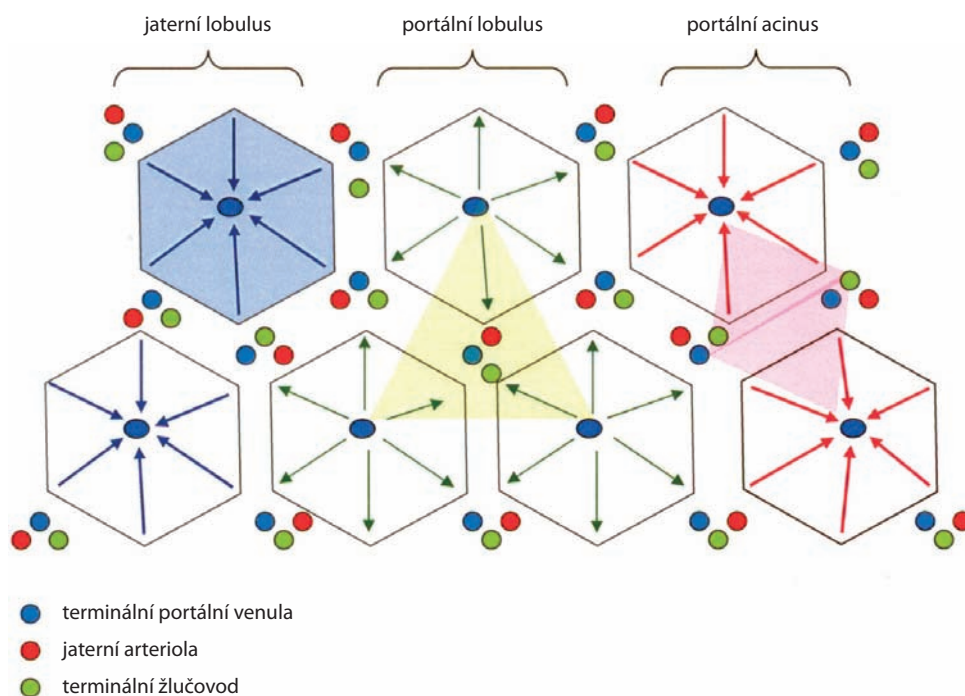
Vzhledem ke komplexní struktuře jater je obtížné definovat základní jednotku jater odpovědnou za četné jaterní funkce. Klasická morfologická představa popisuje jako základní jaterní strukturu **jaterní lalůček – lobulus**. Jedná se o cylindrickou strukturu o délce několika milimetrů a průměru 0,8–2 mm.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

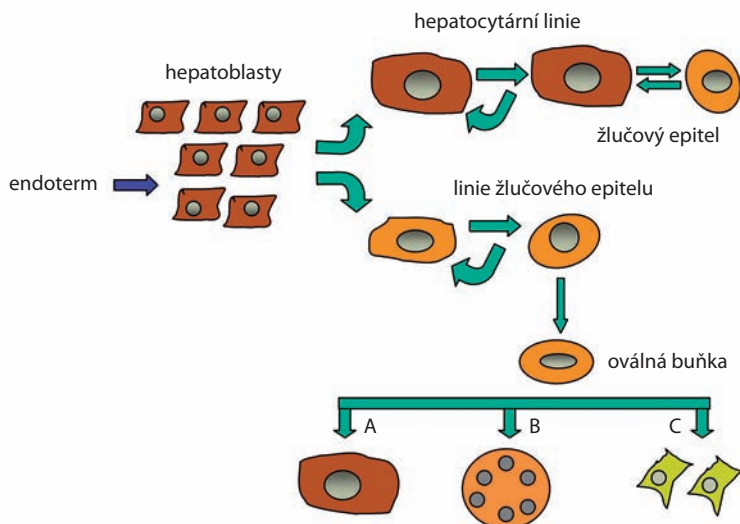
Endotelové buňky tvoří velmi významnou bariéru mezi krví a hepatocyty. Liší se od ostatních endotelových buněk tím, že nemají pravou bazální membránu, a jsou vybaveny velkým množstvím fenestrací, které vytvářejí biofiltr mezi sinusoidální krví a tekutinou v Disseho prostoru. Mají mimořádnou schopnost endocytózy a významně se podílejí na vychytávání makromolekul a malých částic z oběhu. Zajišťují receptorem zprostředkovaný záchyt modifikovaných lipoproteinů (především HDL a LDL), transferinu, ceruloplazminu 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, proliferují 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 epiteliální 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 P-450.

Cytochrom P-450 (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 P-450 je enzymem NADPH-cytochrom P-450 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 P-450 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, hydroxymethylace 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 konjugaci 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 P-450 – vytvořené reaktivní metabolity mohou inaktivovat cytochrom P-450 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 váží 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 P-450, 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 7alfa-cholesterolu, jehož tvorba je katalyzována mikrozomální cholesterol-7alfa-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-HCO_3 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 vazomotorický 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. Výsokotuková 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 inzulínu 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 alfa-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 produkované 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 alfa-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, ceruloplazmin, složka C3 komplementu, alfa-1-antitrypsin, alfa-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 kondenzaci kyselinu acetoctovu (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.

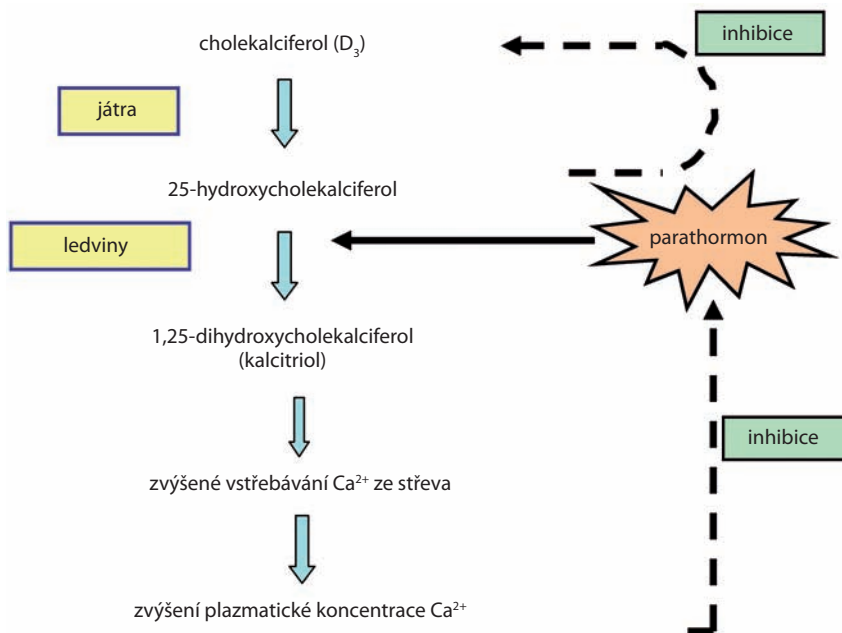
V případě lipoproteinů spočívá funkce jater v tvorbě apoproteinů, které nejsou pouze nezbytnou solubilizační složkou lipoproteinových částic, ale uplatňují se v procesu receptorem zprostředkované endocytózy lipoproteinů a jako aktivátory enzymů lipidového metabolismu. Při nadměrném přísunu glukózy do 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 P-450. 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 alfa-tokoferol a gama-tokoferol. Krví jsou transportovány v chylomikronech a VLDL. Hlavní úlohou jater je rozdělit obě formy od sebe. Alfa-tokoferol je vyloučen zpět do krve jako součást VLDL a pravděpo-

dobně i HDL, zatímco gama-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 gama-glutamylkarboxylázy, enzymu endoplazmatického retikula, který je odpovědný za posttranslační karboxylaci zbytků kyseliny glutamové na zbytky gama-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 % vstřebané

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 ceruloplazmin. Ceruloplazmin je alfa-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 žluči. 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 dekaeptid 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. a 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 diferenciace 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.

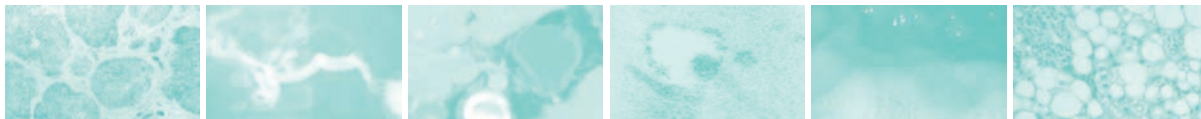
Játra jsou orgánem s významnou úlohou v přirozené imunitní odpovědi a přispívají k antivirální, antibakteriální a antitumorové obraně organismu. Kromě toho však přirozená imunita hraje důležitou roli v řízení jaterního poškození, rozvoje jaterní fibrózy a jaterní regenerace. Zásah do signálních cest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

Literatura

- Berkner KL. The vitamin K-dependent carboxylase. *J Nutr* 2000; 130: 1877–1880.
- 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.
- 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.
- 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 přírodní 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.



Diagnostika jaterních chorob

Květa Aiglová, Radan Brůha, Jiří Černoch, Jiří Doležal, Jiří Ehrmann jr., Pavel Eliáš, Jiří Horák, Petr Hůlek, Jiří Pánek, Jaromír Petrtyl, 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 měřítká 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 spironolaktonu. 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 jícnových 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 atrofii, 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 % tkáně 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 žeberním (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).