

 GRADA®

HEPATOLOGIE

3. VYDÁNÍ 2018



Petr Hůlek, Petr Urbánek
a kolektiv

HEPATOLOGIE

3. VYDÁNÍ 2018

**Petr Hůlek, Petr Urbánek
a kolektiv**



GRADA Publishing

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

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

prof. MUDr. Petr Hůlek, CSc., prof. MUDr. Petr Urbánek, CSc., a kolektiv

HEPATOLOGIE

3. vydání 2018

Kolektiv autorů:

MUDr. Květa Aiglová, Ph.D., prof. MUDr. Marie Brodanová, DrSc., prof. MUDr. Radan Brůha, CSc., Mgr. Štěpánka Bubeníková, Ph.D., MUDr. Jiří Černoch, CSc., prof. MUDr. Zuzana Červinková, CSc., MUDr. Petr Dědek, Ph.D., doc. MUDr. Jiří Doležal, Ph.D., MUDr. Karel Dvořák, Ph.D., prof. MUDr. Jiří Ehrmann st., CSc., prof. MUDr. Jiří Ehrmann ml., Ph.D., prof. MUDr. Pavel Eliáš, CSc., MUDr. Tomáš Fejfar, Ph.D., MUDr. Soňa Fraňková, Ph.D., MUDr. Mgr. Irena Hejlová, † prof. MUDr. Jiří Horák, CSc., MUDr. Martina Horáková, Ph.D., prof. MUDr. Ladislav Hosák, Ph.D., prof. MUDr. Petr Hůlek, CSc., prof. MUDr. Petr Husa, CSc., prof. MUDr. Pavel Chalupa, CSc., MUDr. Václav Jirkovský, prof. MUDr. Mgr. Milan Jirsa, CSc., MUDr. Eva Kieslichová, Ph.D., MUDr. Michal Konečný, Ph.D., prof. MUDr. Jan Lata, CSc., MUDr. Kateřina Lejhancová, Ph.D., MUDr. Jan Maňák, Ph.D., prof. MUDr. Zdeněk Mareček, DrSc., prof. MUDr. Pavel Martásek, DrSc., doc. MUDr. Martin Oliverius, Ph.D., FEBS, MUDr. Jiří Pánek, MUDr. Jaromír Petrtyl, CSc., doc. MUDr. Stanislav Plíšek, Ph.D., † doc. MUDr. Oldřich Pozler, CSc., prof. MUDr. Martin Procházka, Ph.D., doc. MUDr. Vlastimil Procházka, Ph.D., MUDr. Michaela Routhu (Hůlková), Ph.D., MRCPsych, doc. MUDr. Luděk Rožnovský, CSc., doc. MUDr. Petr Schneiderka, CSc., MUDr. Václav Šafka, Ph.D., MUDr. Štěpán Šembera, MUDr. Jan Šperl, CSc., MUDr. Pavel Trunečka, CSc., † MUDr. Věra Tyčová, MUDr. Leoš Ungermann, Ph.D., MUDr. Ondřej Urban, Ph.D., prof. MUDr. Petr Urbánek, CSc., prof. MUDr. Vlastimil Válek, CSc., MBA, EBIR, MUDr. Tomáš Vaňásek, Ph.D., prof. MUDr. Libor Vítek, Ph.D., MBA, MUDr. Mgr. Drahomíra Vrzalová, prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc., MBA

Recenzenti:

prof. MUDr. Jiří Ehrmann st., CSc.
doc. MUDr. Peter Jarčuška, Ph.D., mim. prof.

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

© Grada Publishing, a.s., 2018
Cover Design © Grada Publishing, a.s., 2018

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 6885. publikaci

Obrázky v kapitole 2 a obr. 3.2, 4.2a–c, 4.29, 4.30, 4.99, 5.6, 5.10, 5.19, 5.20, 5.23, 16.2 a 16.3 nakreslil PhDr. Josef Bavor; obrázky 4.12, 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.

Odpovědná redaktorka Mgr. Jitka Straková

Sazba a zlom Antonín Plicka

Počet stran 768

3. vydání, Praha 2018

Výtiskly Tiskárny Havlíčkův Brod, a.s.

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.

ISBN 978-80-247-2939-8 (pdf)

ISBN 978-80-271-0394-2 (print)

Editoři

PROF. MUDR. PETR HŮLEK, CSC. – II. interní gastroenterologická klinika, LF UK a FN, Hradec Králové; Katedra interních oborů, LF OU, Ostrava

PROF. MUDR. PETR URBÁNEK, CSC. – Interní klinika, 1. LF UK a ÚVN, Praha

Kolektiv autorů

MUDR. KVĚTA AIGLOVÁ, PH.D. – II. interní klinika gastro-enterologická a hepatologická, LF UP a FN, Olomouc

PROF. MUDR. MARIE BRODANOVÁ, DRSc. – I. interní klinika, 1. LF UK a VFN, Praha

PROF. MUDR. RADAN BRŮHA, CSC. – IV. interní klinika – klinika gastroenterologie a hepatologie, 1. LF UK a VFN, Praha

MGR. ŠTĚPÁNKA BUBENÍKOVÁ, PH.D. – Ústav porodní asistence, FZV UP v Olomouci

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

DOC. MUDR. JIŘÍ DOLEŽAL, PH.D. – Oddělení nukleární medicíny a Radiologická klinika, LF UK a FN, Hradec Králové

MUDR. KAREL DVOŘÁK, PH.D. – Oddělení gastroenterologie a hepatologie, Krajská nemocnice Liberec

PROF. MUDR. JIŘÍ EHRMANN ST., CSC. – II. interní klinika gastro-enterologická a hepatologická, LF UP a FN, Olomouc

PROF. MUDR. JIŘÍ EHRMANN ML., PH.D. – Ústav klinické a molekulární patologie a Ústav histologie a embryologie, LF UP a FN, Olomouc

PROF. MUDR. PAVEL ELIÁŠ, CSC. – Radiologická klinika, LF UK a FN, Hradec Králové

MUDR. TOMÁŠ FEJFAR, PH.D. – II. interní gastroenterologická klinika, LF UK a FN, Hradec Králové

MUDR. SOŇA FRAŇKOVÁ, PH.D. – Klinika hepatogastroenterologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

MUDR. MGR. IRENA HEJLOVÁ – Klinika hepatogastroenterologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

† PROF. MUDR. JIŘÍ HORÁK, CSC. – I. interní klinika, 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

MUDR. MARTINA HORÁKOVÁ, PH.D. – Oddělení intenzivní péče chirurgických oborů, LF UP a FN, Olomouc

PROF. MUDR. LADISLAV HOŠÁK, PH.D. – Psychiatrická klinika, LF UK a FN, Hradec Králové

PROF. MUDR. PETR HŮLEK, CSC. – II. interní gastroenterologická klinika, LF UK a FN, Hradec Králové; Katedra interních oborů, LF OU, Ostrava

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 gastroenterologická klinika, LF UK a FN, Hradec Králové

PROF. MUDR. MGR. MILAN JIRSA, CSC. – Pracoviště experimentální medicíny, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

MUDR. EVA KIESLICOVÁ, PH.D. – Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní péče, Institut klinické a experimentální medicíny; 1. LF UK, Praha

MUDR. MICHAL KONEČNÝ, PH.D. – II. interní klinika gastro-enterologická a hepatologická, LF UP a FN, Olomouc

PROF. MUDR. JAN LATA, CSC. – Katedra interních oborů, LF OU, Ostrava

MUDR. KATEŘINA LEJHANCOVÁ, PH.D. – Dětská klinika, LF UK a FN, Hradec Králové

MUDR. JAN MAŇÁK, PH.D. – Klinika gerontologická a metabolická, LF UK a FN, Hradec Králové

PROF. MUDR. ZDENĚK MAREČEK, DRSc. – KlinMed, Praha

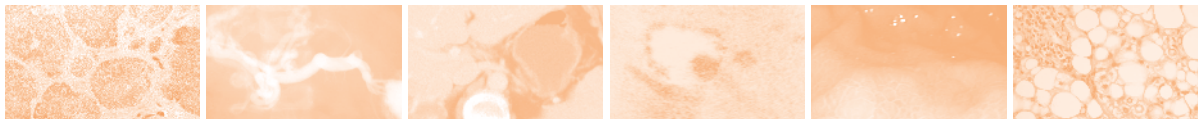
PROF. MUDR. PAVEL MARTÁSEK, DRSc. – Ústav molekulární genetiky AV ČR v.v.i., Útvar BIOCEV, City Point, Praha

DOC. MUDR. MARTIN OLIVERIUS, PH.D., FEBS – Chirurgická klinika, 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha; Centrum kardiiovaskulární a transplantační chirurgie, Brno

MUDR. JIŘÍ PÁNEK – Klinika radiologie a nukleární medicíny, LF MU a FN, Brno

MUDR. JAROMÍR PETRÝL, CSC. – IV. interní klinika – klinika gastroenterologie a hepatologie, 1. LF UK a VFN, Praha

DOC. MUDR. STANISLAV PLÍŠEK, PH.D. – Klinika infekčních nemocí, LF UK a FN, Hradec Králové
† DOC. MUDR. OLDŘICH POZLER, CSC. – Dětská klinika, LF UK a FN, Hradec Králové
PROF. MUDR. MARTIN PROCHÁZKA, PH.D. – Ústav porodní asistence, FZV UP v Olomouci a FN Olomouc
DOC. MUDR. VLASTIMIL PROCHÁZKA, PH.D. – II. interní klinika – gastro-enterologická a hepatologická, LF UP a FN, Olomouc
MUDR. MICHAELA ROUTHU (HŮLKOVÁ), PH.D., MRCPsych – Southfield Hospital, Low Secure Unit Southampton, Velká Británie
DOC. MUDR. LUDĚK ROŽNOVSKÝ, CSC. – Infekční klinika, FNsP a LF OU, Ostrava
DOC. MUDR. PETR SCHNEIDERKA, CSC. – Katedra biomedicínských oborů, LF OU, Ostrava
MUDR. VÁCLAV ŠAFKA, PH.D. – Ústav fyziologie, LF UK, Hradec Králové; Fakulta vojenského zdravotnictví, Katedra vojenského vnitřního lékařství a vojenské hygieny, Univerzita obrany, Brno
MUDR. ŠTĚPÁN ŠEMBERA – II. interní gastroenterologická klinika, FN Hradec Králové
MUDR. JAN ŠPERL, CSC. – Klinika hepatogastroenterologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha
MUDR. PAVEL TRUNEČKA, CSC. – Transplantcentrum, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha
† MUDR. VĚRA TYČOVÁ – Fingerlandův ústav patologie, LF UK a FN, Hradec Králové
MUDR. LEOŠ UNGERMANN, PH.D. – Radiodiagnostické oddělení, Nemocnice Pardubického kraje, a.s., Pardubice
MUDR. ONDŘEJ URBAN, PH.D. – Centrum péče o zažívací trakt, Vítkovická nemocnice, a.s., Ostrava; LF OU, Ostrava; LF UK a FN, Hradec Králové
PROF. MUDR. PETR URBÁNEK, CSC. – Interní klinika, 1. LF UK a ÚVN, Praha
PROF. MUDR. VLASTIMIL VÁLEK, CSC., MBA, EBIR – Klinika radiologie a nukleární medicíny, LF MU a FN, Brno
MUDR. TOMÁŠ VAŇÁSEK, PH.D. – II. interní gastroenterologická klinika, LF UK a FN, Hradec Králové
PROF. MUDR. LIBOR VÍTEK, PH.D., MBA – Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky a IV. interní klinika – klinika gastroenterologie a hepatologie, 1. LF UK a VFN, Praha
MUDR. MGR. DRAHOMÍRA VRZALOVÁ – II. interní klinika – gastro-enterologická a hepatologická, LF UP a FN, Olomouc
PROF. MUDR. TOMÁŠ ZIMA, DRSc., MBA – Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky, 1. LF UK a VFN, Praha



Obsah

Předmluva k 1. vydání	XXIII
Předmluva ke 2. vydání	XXV
Předmluva ke 3. vydání	XXVII

OBECNÁ ČÁST

1 Historie (<i>Marie Brodanová, Jiří Ehrmann st.</i>)	3
1.1 Starověk a Řecko	3
1.2 Řím	4
1.3 Renesance	5
1.4 Osmnácté a devatenácté století	5
1.5 Dvacáté století	9
1.5.1 Laboratorní vyšetření	9
1.5.2 Morfologické vyšetření	10
1.5.3 Virové hepatitidy	11
1.5.4 Transplantace jater	11
1.5.5 Terapie	12
1.6 Žlučové kameny	12
1.7 Rozvoj hepatologie v českých zemích	12
2 Makroanatomie jater (<i>Václav Šafka</i>)	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 Shmutí 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	32
3.4.1	Metabolismus sacharidů	32
3.4.2	Metabolismus aminokyselin a amoniaku	32
3.4.3	Syntéza proteinů	33
3.4.4	Metabolismus lipidů	33
3.5	Játra a vitaminy rozpustné v tucích	34
3.6	Játra jako zásobárna mědi a železa	35
3.7	Endokrinní funkce jater	35
3.8	Imunitní funkce jater	36
3.9	Regenerace jater	36
4	Diagnostika jaterních chorob (Květa Aiglová, Radan Brůha, Jiří Černoch, Jiří Doležal, Karel Dvořák, Jiří Ehrmann jr., Pavel Eliáš, Tomáš Fejfar, Soňa Fraňková, † Jiří Horák, Petr Hůlek, Jiří Pánek, Jaromír Petrtýl, Leoš Ungermann, Ondřej Urban, Vlastimil Válek, Tomáš Vaňásek, Libor Vítek)	39
4.1	Anamnéza a objektivní nález (Petr Hůlek)	39
4.1.1	Anamnéza	39
4.1.2	Vyšetření celkového stavu	39
4.1.3	Fyzikální vyšetření a hlavní příznaky onemocnění jater	40
4.1.4	Vyšetření a hlavní příznaky onemocnění žlučnicku	42
4.2	Laboratorní vyšetřovací metody (Libor Vítek)	43
4.2.1	Biochemická vyšetření v hepatologii	43
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	46
4.2.1.4	Analyty měřící transportní a exkreční kapacitu jater	47
4.2.1.5	Testy měřící schopnost a kapacitu jater metabolizovat látky endogenní i xenogenní	48
4.2.1.6	Laboratorní vyšetření umožňující diagnostiku specifických jaterních chorob	49
4.2.2	Sérologická laboratorní vyšetření u jaterních chorob	51
4.2.2.1	Hepatitida A	51
4.2.2.2	Hepatitida B	51
4.2.2.3	Hepatitida C	52
4.2.2.4	Hepatitida D	53
4.2.2.5	Hepatitida E	53
4.2.3	Imunologická vyšetření v diagnostice jaterních onemocnění	53
4.2.4	Hematologické abnormality u jaterních chorob	53
4.3	Kvantifikace jaterních funkcí († Jiří Horák, Soňa Fraňková)	55
4.3.1	Funkční třídění jaterní cirhózy podle Childa a Pughy	55
4.3.2	MELD skóre	55
4.3.3	Prognostické modely při poškození jater alkoholem	56
4.3.4	Chromoexkreční zkoušky	57
4.3.5	Clearance kofeinu	57
4.3.6	Galaktózový eliminační test	57
4.3.7	Dechové testy se substráty značenými uhlíkem ¹⁴ C	57
4.3.8	Dechové testy se substráty značenými uhlíkem ¹³ C	58
4.4	Zobrazování postižení hepatobiliárního systému (Leoš Ungermann, Pavel Eliáš, Jiří Doležal)	59

4.4.1	Zobrazovací anatomie jater a biliárního systému	59
4.4.2	Přehled zobrazovacích metod používaných při diagnostice postižení jater	61
4.4.3	Uplatnění základních zobrazovacích modalit v diagnostice postižení hepatobiliárního systému	65
4.4.3.1	Difúzní jaterní léze	65
4.4.3.2	Portální hypertenze	69
4.4.3.3	Jaterní pseudotumory	70
4.4.3.4	Benigní jaterní tumory	74
4.4.3.5	Maligní jaterní tumory	80
4.4.3.6	Postižení biliárního systému	85
4.5	Endoskopické diagnostické a terapeutické metody (<i>Tomáš Fejfar, Tomáš Vaňásek</i>)	91
4.5.1	Endoskopické metody využívané v hepatologii	91
4.5.2	Přehled základních metod	91
4.5.3	Endoskopie u akutního krvácení při portální hypertenzi	93
4.5.3.1	Techniky endoskopické léčby akutního krvácení	93
4.5.3.2	Komplikace endoskopické léčby akutního krvácení	98
4.5.3.3	Klasifikace endoskopických nálezů při portální hypertenzi	98
4.6	Perkutánní zobrazovací metody a intervenční výkony na žlučových cestách (<i>Vlastimil Válek, Jiří Pánek</i>)	103
4.6.1	Možnosti zobrazení žlučvodů	103
4.6.2	Indikace k perkutánnímu výkonu	104
4.6.3	Komplikace perkutánního výkonu	105
4.6.4	Příprava před výkonem	105
4.6.5	Perkutánní výkony na žlučových cestách	105
4.6.6	Současný stav perkutánních výkonů na žlučových cestách	110
4.6.7	Péče o nemocného se zavedeným PTD drénem	112
4.7	Transpapilární a transkutánní cholangioskopie (<i>Ondřej Urban, Jiří Černoch</i>)	114
4.7.1	Transpapilární cholangioskopie (<i>Ondřej Urban</i>)	114
4.7.2	Transkutánní cholangioskopie (<i>Jiří Černoch</i>)	118
4.8	Jaterní biopsie (<i>Jiří Ehrmann ml., Květa Aiglová</i>)	121
4.8.1	Metody jaterní biopsie	121
4.8.2	Příprava pacienta a technika odběru	121
4.8.3	Indikace a kontraindikace jaterní biopsie	122
4.8.4	Komplikace jaterní biopsie	122
4.8.5	Zpracování, hodnocení a popis nejvýznamnějších obrazů jaterní biopsie (<i>Jiří Ehrmann ml.</i>)	123
4.8.5.1	Zpracování jaterní biopsie	123
4.8.5.2	Hodnocení jaterní biopsie	124
4.8.5.3	Nejvýznamnější makroskopické obrazy jaterní biopsie	125
4.8.5.4	Nejvýznamnější histologické obrazy jaterní biopsie	125
4.9	Katetrizace jaterních žil a transjugulární biopsie jater (<i>Jaromír Petrýl, Radan Brůha</i>)	140
4.9.1	Katetrizace jaterních žil	140
4.9.2	Transjugulární biopsie jater	141
4.10	Neinvasivní metody hodnocení jaterní fibrózy (<i>Tomáš Fejfar, Karel Dvořák, Soňa Fraňková</i>)	143
4.10.1	Sérové biomarkery a skórovací systémy	143
4.10.2	Jaterní elastografie	145
4.10.2.1	Metody jaterní elastografie	145
4.10.2.2	Technika vyšetření	146
4.10.2.3	Klinická aplikace elastografie	147
4.10.3	Metody měření	148
4.10.3.1	1D elastografie – tranzientní elastografie	148
4.10.3.2	Acoustic radiation force impulse	148

4.10.3.3	2D shear wave elastografie	149
4.10.3.4	Elastografie pomocí magnetické rezonance	149
4.10.4	Cíle stagingu jaterní fibrózy	150

5	Jaterní symptomy (<i>Radan Brůha, Jiří Ehrmann st., Tomáš Fejfar, Milan Jirsa, Jan Lata, Zdeněk Mareček, Jaromír Petrtyl, Petr Schneiderka, Václav Šafka, Tomáš Vaňásek, Libor Vítek</i>)	153
5.1	Ikterus (<i>Petr Schneiderka, Jiří Ehrmann st., Milan Jirsa, Libor Vítek</i>)	153
5.1.1	Patobiochemie žlučových barviv	154
5.1.1.1	Degradace hemoglobinu, štěpení hemu a vznik bilirubinu	154
5.1.1.2	Bilirubin a jeho další přeměna	155
5.1.1.3	Hyperbilirubinemie	157
5.1.2	Klinický obraz ikteru	159
5.1.2.1	Distribuce bilirubinu ve tkáních	159
5.1.2.2	Klinická klasifikace ikteru	159
5.1.2.3	Familiární hyperbilirubinemie	162
5.2	Cholestáza (<i>Milan Jirsa, Zdeněk Mareček, Libor Vítek</i>)	166
5.2.1	Definice cholestázy	166
5.2.2	Molekulární mechanismus tvorby žluči	167
5.2.3	Molekulární mechanismus cholestázy	168
5.2.4	Adaptivní odpověď na cholestázu	168
5.2.5	Familiární intrahepatální cholestázy	169
5.2.5.1	Progresivní familiární intrahepatální cholestáza	169
5.2.5.2	Benigní rekurentní intrahepatální cholestáza	171
5.2.5.3	Intrahepatální těhotenská cholestáza	172
5.2.5.4	Další fenotypy deficitu biliární sekrece fosfolipidů	172
5.2.5.5	Dědičné poruchy syntézy žlučových kyselin	173
5.2.6	Získané syndromy intrahepatální cholestázy	173
5.2.6.1	Poléková a toxická intrahepatální cholestáza	173
5.2.6.2	Intrahepatální cholestáza při sepsi	174
5.2.6.3	Intrahepatální cholestáza při virové hepatitidě	175
5.2.6.4	Intrahepatální cholestáza při alkoholovém poškození jater	175
5.2.6.5	Intrahepatální cholestáza při celkové parenterální výživě	175
5.2.6.6	Posttransplantační cholestáza	176
5.2.6.7	Pooperační ikterus	176
5.2.7	Léčba cholestatických syndromů	176
5.2.7.1	Východiska pro farmakoterapii	176
5.2.7.2	Farmakologická léčba chronických cholestatických jaterních onemocnění	177
5.2.7.3	Terapie pruritu	179
5.2.7.4	Další léčebná opatření	179
5.3	Portální hypertenze	180
5.3.1	Patofyziologie portální hypertenze (<i>Václav Šafka</i>)	180
5.3.1.1	Definice portální hypertenze	180
5.3.1.2	Jaterní cévní odpor	181
5.3.1.3	Střevní dysfunkce	182
5.3.1.4	Hypersplenismus	182
5.3.1.5	Kolaterální řečiště	182
5.3.1.6	Systémové poruchy oběhu	183
5.3.1.7	Ascites a fluidotorax	184
5.3.1.8	Stadia portální hypertenze z hlediska oběhových změn	184
5.3.1.9	Poruchy imunity	186
5.3.1.10	Jaterní encefalopatie	186
5.3.1.11	Portální hypertenze versus jaterní insuficience	187

5.3.2 Krvácení při portální hypertenzi (<i>Tomáš Fejfar, Tomáš Vaňásek, Jan Lata</i>)	188
5.3.2.1 Jícnové varixy	188
5.3.2.2 Žaludeční varixy	198
5.3.2.3 Rektální varixy	200
5.3.2.4 Ektopické varixy	200
5.3.2.5 Portální hypertenzní gastropatie	200
5.3.2.6 Budoucnost léčby portální hypertenze	202
5.3.2.7 Léčba krvácení při prehepatální portální hypertenzi	202
5.4 Ascites a spontánní bakteriální peritonitida (<i>Jan Lata, Tomáš Vaňásek</i>)	206
5.4.1 Ascites	206
5.4.2 Spontánní bakteriální peritonitida	210
5.5 Jaterní encefalopatie (<i>Radan Brůha, Jaromír Petrtýl</i>)	213
5.5.1 Epidemiologie	213
5.5.2 Klasifikace	214
5.5.3 Etiologie	214
5.5.4 Diagnostika	215
5.5.5 Léčba	216
5.5.6 Sekundární prevence po atace zjevné jaterní encefalopatie	217
5.5.7 Způsobilost k řízení motorových vozidel	217
5.5.8 Jaterní kóma	218
5.5.9 Prognóza	218
5.6 Mimojaterní komplikace	219
5.6.1 Hepatorenální syndrom (<i>Tomáš Fejfar, Václav Šafka</i>)	219
5.6.2 Plicní poruchy při jaterním onemocnění (<i>Václav Šafka</i>)	227
5.6.2.1 Hepatopulmonální syndrom	228
5.6.2.2 Portopulmonální hypertenze	229
5.7 Cirhotická kardiomyopatie (<i>Jiří Ehrmann st.</i>)	230
5.8 Jaterní selhání	231
5.8.1 Patofyziologie jaterního selhání (<i>Václav Šafka</i>)	231
5.8.1.1 Patofyziologie akutního jaterního selhání	236
5.8.1.2 Patofyziologie chronického jaterního selhání	237
5.8.1.3 Patofyziologie akutního selhání v terénu chronického jaterního onemocnění	237
5.8.2 Akutní jaterní selhání (<i>Jan Lata, Tomáš Vaňásek</i>)	238
5.8.2.1 Obecný přístup k nemocným s akutním jaterním selháním	239
5.8.2.2 Akutní jaterní selhání způsobené virovými infekcemi	242
5.8.2.3 Akutní jaterní selhání z toxických příčin	244
5.8.2.4 Akutní jaterní selhání z cévních příčin	249
5.8.2.5 Akutní jaterní selhání v důsledku metabolických jaterních chorob a akutní porfyrie	250

SPECIÁLNÍ ČÁST

6 Infekční choroby jater (<i>Soňa Fraňková, Petr Husa, Pavel Chalupa, Stanislav Plíšek, Luděk Rožnovský, Jan Šperl, Petr Urbánek</i>)	257
6.1 Virová hepatitida A (<i>Petr Husa</i>)	257
6.1.1 Etiologie	257
6.1.2 Patofyziologie	257
6.1.3 Klinický obraz	258
6.1.4 Diagnostika a diferenciální diagnostika	258
6.1.5 Komplikace	258
6.1.6 Léčba	259

6.1.7	Prognóza	259
6.1.8	Prevence a profylaxe	259
6.2	Virová hepatitida B (<i>Petr Husa, Petr Urbánek</i>)	260
6.2.1	Etiologie	261
6.2.2	Patofyziologie	261
6.2.3	Klinický obraz	261
6.2.4	Diagnostika	262
6.2.5	Komplikace	263
6.2.6	Léčba	264
6.2.7	Prognóza	264
6.2.8	Prevence a profylaxe	264
6.3	Virová hepatitida C (<i>Petr Urbánek, Petr Husa</i>)	265
6.3.1	Virus a jeho genom	266
6.3.2	Etiologie	267
6.3.3	Epidemiologie	267
6.3.4	Diagnostika	268
6.3.5	Klinický obraz	269
6.3.6	Léčba	270
6.3.7	Screening infekce HCV	274
6.4	Virová hepatitida D (<i>Petr Husa, Jan Šperl</i>)	275
6.4.1	Etiologie	275
6.4.2	Patofyziologie	275
6.4.3	Klinický obraz	275
6.4.4	Diagnostika	276
6.4.5	Komplikace	277
6.4.6	Léčba	277
6.4.7	Prognóza	278
6.4.8	Prevence a profylaxe	278
6.5	Virová hepatitida E (<i>Petr Husa, Petr Urbánek</i>)	278
6.5.1	Etiologie	278
6.5.2	Patofyziologie	279
6.5.3	Klinický obraz	279
6.5.4	Diagnostika a diferenciální diagnostika	280
6.5.5	Komplikace	280
6.5.6	Léčba	281
6.5.7	Prognóza	281
6.5.8	Prevence a profylaxe	281
6.6	Problematika virových hepatitid u imunosuprimovaných pacientů (<i>Jan Šperl, Soňa Fraňková</i>)	282
6.6.1	Infekce virem hepatitidy B	282
6.6.2	Infekce virem hepatitidy C	284
6.6.3	Infekce virem hepatitidy E	285
6.7	Léčba virových hepatitid u pacientů s cirhózou (<i>Soňa Fraňková, Jan Šperl</i>)	286
6.7.1	Jaterní cirhóza B	286
6.7.2	Jaterní cirhóza C	289
6.8	Další virová onemocnění jater (<i>Stanislav Plíšek, Luděk Rožnovský</i>)	291
6.8.1	Herpetické viry	291
6.8.1.1	Podčeleď alfaherpesvirů	291
6.8.1.2	Podčeleď betaherpesvirů	294
6.8.1.3	Podčeleď gama herpesvirů	296
6.9	Bakteriální, mykotické a parazitární infekce jater (<i>Pavel Chalupa</i>)	299
6.9.1	Hlavní bakteriální původci vyvolávající postižení jater	301
6.9.2	Mykotické infekce vyvolávající hepatobiliární postižení	303

6.9.3	Parazitární infekce postihující žlučovody nebo jaterní parenchym	305
6.9.3.1	Parazitární infekce způsobené prvoky	305
6.9.3.2	Parazitární infekce způsobené červy	307
6.9.4	Iktus při dalších infekčních chorobách	310
7	Autoimunitní postižení jater (Tomáš Fejfar, † Jiří Horák, Tomáš Vaňásek)	313
7.1	Autoimunitní hepatitida († Jiří Horák, Tomáš Vaňásek, Tomáš Fejfar)	313
7.1.1	Klinické a laboratorní nálezy	313
7.1.2	Sérologické nálezy	314
7.1.3	Klasifikace a diagnostika	314
7.1.4	Průběh a prognóza	316
7.1.5	Léčba	316
7.1.6	Překryvné syndromy	318
7.2	Primární biliární cholangitida († Jiří Horák, Tomáš Vaňásek, Tomáš Fejfar)	320
7.2.1	Klinické a laboratorní nálezy	321
7.2.2	Diagnostika	322
7.2.3	Léčba	323
7.2.4	Prognóza	326
7.3	Primární sklerotizující cholangitida a s IgG4 asociovaná cholangitida (Tomáš Vaňásek, Tomáš Fejfar)	327
7.3.1	Klinické a laboratorní nálezy	328
7.3.2	Diagnostika	328
7.3.3	Průběh onemocnění a přístup k nemocnému	330
7.3.4	Léčba	331
7.3.5	S imunoglobulinem G4 asociovaná cholangitida – pankreatitida	331
8	Alkoholem podmíněné jaterní poškození (Jiří Ehrmann st., Petr Schneiderka, Jiří Ehrmann ml., Libor Vitek, Milan Jirsa, Tomáš Zima, Květa Aiglová)	335
8.1	Historický úvod	335
8.2	Epidemiologie abúzu alkoholu a jeho důsledky	336
8.3	Metabolismus a vylučování etylalkoholu	339
8.3.1	Resorpce a vylučování etanolu	339
8.3.2	Alkoholdehydrogenázová cesta oxidace etanolu	340
8.3.3	Mikrozmální systém oxidace etanolu	341
8.3.4	Oxidace etanolu katalázou	342
8.4	Patobiochemie akutní a chronické intoxikace etanolem	342
8.4.1	Akutní intoxikace	342
8.4.2	Chronická intoxikace	343
8.4.3	Etanol a reaktivní radikály	344
8.4.4	Kandidátní geny v patogenezi alkoholového poškození jater	345
8.4.5	Vybrané patogenetické mechanismy	346
8.5	Laboratorní vyšetření a metody detekce a stanovení etanolu v biologickém materiálu	347
8.5.1	Detekce a stanovení etanolu	347
8.5.2	Biochemická vyšetření při abúzu alkoholu	348
8.6	Epidemiologie alkoholového jaterního poškození	350
8.7	Charakteristické morfologické změny a nálezy na játrech v důsledku alkoholového postižení	350
8.7.1	Alkoholová jaterní steatóza	350
8.7.2	Alkoholová hepatitida	350
8.7.3	Alkoholová jaterní cirhóza	352
8.8	Klinické obrazy alkoholového jaterního postižení	352
8.8.1	Alkoholová jaterní steatóza	352

8.8.2	Alkoholová hepatitida	353
8.8.3	Alkoholová jaterní cirhóza	354
8.9	Léčba alkoholového jaterního poškození	356
8.9.1	Léčba alkoholové jaterní steatózy	356
8.9.2	Léčba alkoholové hepatitidy	357
8.9.3	Léčba alkoholové jaterní cirhózy	359
9	Alkoholismus a abúzus alkoholu (<i>Michaela Routhu (Hůlková), Ladislav Hosák</i>)	363
9.1	Příčiny rozvoje závislosti – přehled nejvýznamnějších teorií	363
9.1.1	Neurobiologické mechanismy vzniku závislosti	363
9.1.2	Vliv rodinného prostředí	364
9.1.3	Osobní dispozice, obranné mechanismy ega	364
9.1.4	Psychiatrická komorbidita	364
9.1.5	Genetické faktory	364
9.2	Abúzus alkoholu	365
9.3	Závislost	365
9.3.1	Typy alkoholové závislosti	365
9.3.2	Vývoj alkoholové závislosti	366
9.4	Odvýkací stav	366
9.5	Alkoholová intoxikace	367
9.5.1	Akutní intoxikace alkoholem	367
9.5.2	Otrava alkoholem	367
9.6	Další komplikace spojené se zneužíváním alkoholu nebo závislostí	367
9.6.1	Psychotická porucha vyvolaná alkoholem	367
9.6.2	Amnestický syndrom vyvolaný alkoholem	368
9.7	Komunikace s pacienty zneužívajícími alkohol a s již závislými nemocnými	368
9.8	Motivace k léčbě	368
9.9	Psychoterapeutická léčba	369
9.9.1	Kognitivně-behaviorální terapie	369
9.9.2	Skupinová terapie	370
9.9.3	Rodinná terapie	370
9.9.4	Individuální psychoterapie	370
9.9.5	Edukace	370
9.9.6	Psychodrama	370
9.9.7	Doporučení manželkám a partnerkám mužů, kteří nadměrně pijí	370
9.10	Farmakoterapie	371
9.10.1	Senzitizující preparáty	371
9.10.2	Anticravingové léky	371
9.10.3	Léčba souvisejících psychických obtíží	371
9.11	Druhy léčby	372
9.11.1	Ústavní léčba	372
9.11.2	Ambulantní léčba	372
9.12	Následná péče	372
9.13	Relaps	373
10	Nealkoholová steatóza a steatohepatitida (<i>Pavel Trunečka, Irena Hejlová</i>)	377
10.1	Historie, prevalence a incidence	377
10.2	Definice, klasifikace a histopatologie	377
10.3	Etiopatogeneze vzniku nealkoholové steatózy a steatohepatitidy	379
10.4	Diagnostika nealkoholové steatózy a steatohepatitidy	381
10.5	Vývoj a prognóza nealkoholové steatózy a steatohepatitidy	382
10.6	Léčba nealkoholové steatózy a steatohepatitidy	383

11	Genetická hemochromatóza (<i>† Jiří Horák, Milan Jirsa</i>)	391
11.1	Metabolismus železa	391
11.2	Terminologické poznámky	391
11.3	Patogeneze orgánového poškození u genetické hemochromatózy	391
11.4	Genetické aspekty	392
11.5	Klinické příznaky	393
11.6	Diagnostika	393
11.7	Často přidružené choroby	394
11.7.1	Pozdní kožní porfyrie	394
11.7.2	Chronická hepatitida C	394
11.7.3	Alkoholová jaterní léze	395
11.7.4	Nealkoholová steatohepatitida	395
11.7.5	Hepatoocelulární karcinom	395
11.8	Diferenciální diagnóza	395
11.9	Léčba genetické hemochromatózy	395
11.10	Screening genetické hemochromatózy	396
12	Wilsonova choroba (<i>Zdeněk Mareček, Radan Brůha</i>)	399
12.1	Chorobné stavy spojené s poruchou metabolismu mědi	399
12.2	Historie Wilsonovy choroby	399
12.3	Definice	400
12.4	Genetika	400
12.5	Klinický obraz Wilsonovy choroby	401
12.5.1	Neurologicko-psychiatrická forma	401
12.5.2	Jaterní forma	402
12.5.3	Jiné formy manifestace	402
12.6	Diagnostika Wilsonovy choroby	403
12.7	Léčba Wilsonovy choroby	405
12.8	Prognóza	406
13	Porfyrie (<i>Pavel Martásek</i>)	409
13.1	Akutní porfyrie (indukovatelné)	409
13.2	Chronické porfyrie (neindukovatelné)	413
13.2.1	Porphyria cutanea tarda	414
13.2.2	Erythropoetická protoporfyrie	415
13.2.3	Güntherova porfyrie	415
14	Toxické poškození jater (<i>Zuzana Červinková, Jan Šperl</i>)	419
14.1	Základní mechanismy toxického poškození jater	419
14.2	Typy jaterních lézí	421
14.2.1	Hepatoocelulární nekróza	421
14.2.2	Poléková cholestáza (ikterus)	421
14.2.3	Akutní polékové reakce smíšeného typu	422
14.2.4	Jaterní steatóza	422
14.2.5	Chronické polékové jaterní léze	422
14.2.6	Nádory jater a další onemocnění	423
14.3	Klinické poznámky	423
14.3.1	Vnímavost vůči hepatotoxickému účinku xenobiotika	423
14.3.2	Anamnéza	424
14.3.3	Hledání příčiny toxické jaterní léze	424
14.3.4	Objektivní příznaky	425
14.3.5	Laboratorní nálezy	425

14.3.6	Diferenciální diagnostika	425
14.3.7	Léčba	425
14.3.8	Prognóza	425
14.3.9	Specifika dekompenzované jaterní cirhózy	426
15	Hepatální postižení při lipidóze, glykogenóze a amyloidóze (Petr Schneiderka)	429
15.1	Lipidózy	429
15.1.1	Gaucherova choroba	429
15.1.2	Niemannova-Pickova choroba	430
15.1.3	Choroba z ukládání esterů cholesterolu	430
15.1.4	Lipoproteinové poruchy	431
15.1.4.1	Hypolipoproteinemie	431
15.1.4.2	Hyperlipoproteinemie	431
15.2	Glykogenózy	432
15.2.1	Metabolismus glykogenu	432
15.2.2	Jaterní a svalové glykogenózy	432
15.2.3	Glykogenózy typu I	433
15.2.4	Ostatní glykogenózy	433
15.3	Amyloidózy	434
15.3.1	Klasifikace	434
15.3.2	Reaktivní systémová amyloidóza	434
15.3.3	Amyloidóza z lehkých řetězců imunoglobulinů	434
16	Onemocnění jaterních cév (Štěpán Šembera, Petr Hůlek)	437
16.1	Nemoci jaterní tepny	437
16.1.1	Okluze jaterní tepny	437
16.1.2	Aneuryzma jaterní tepny	437
16.1.3	Arterio-portální píštěl	438
16.2	Extrahepatální obstrukce portální žíly	438
16.2.1	Trombóza portální žíly	438
16.2.1.1	Trombóza portální žíly bez jaterní cirhózy a nádorového onemocnění	439
16.2.1.2	Trombóza portální žíly a jaterní cirhóza	443
16.2.2	Trombóza lienální žíly	444
16.3	Nemoci jaterních sinusoid	444
16.3.1	Syndrom obstrukce sinusoid	444
16.3.2	Peliosis hepatis	444
16.3.3	Dilatace sinusoid	445
16.3.4	Infiltrace sinusoid	445
16.4	Nemoci jaterních žil	445
16.4.1	Buddův-Chiariho syndrom	445
16.5	Idiopatická portální hypertenze	449
16.6	Cévní malformace jater u hereditární hemoragické teleangiektázie	449
17	Chronické hepatitidy (Jiří Ehrmann st., Petr Hůlek)	453
17.1	Klasifikace chronických hepatitid	453
17.2	Epidemiologie chronických hepatitid	454
17.3	Patogeneze chronických hepatitid	455
17.4	Klinický obraz chronických hepatitid	455
17.5	Diagnostika chronických hepatitid	456
17.5.1	Časové hledisko	456
17.5.2	Etiologické hledisko	456
17.5.3	Aktivita choroby	457

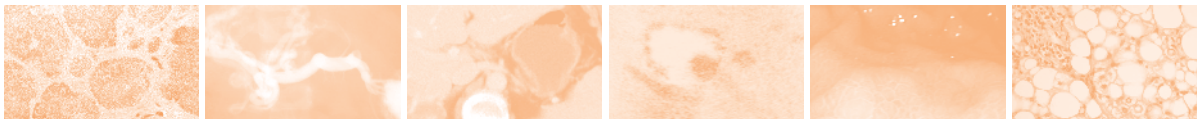
17.5.4	Stupeň jaterní fibrózy	458
17.5.5	Posouzení jaterní funkce	459
17.6	Léčba chronických hepatitid	459
17.7	Prognóza chronických hepatitid	459
18	Jaterní cirhóza (Radan Brůha, Petr Hůlek, Jaromír Petrtýl)	463
18.1	Epidemiologie jaterní cirhózy	463
18.2	Klasifikace a etiologie jaterní cirhózy	463
18.3	Patogeneze jaterní cirhózy	465
18.3.1	Hodnocení pokročilosti fibrózy	467
18.3.2	Regrese fibrózy	467
18.4	Vývoj onemocnění	469
18.5	Diagnóza jaterní cirhózy	471
18.6	Léčba jaterní cirhózy	472
18.7	Prognóza jaterní cirhózy	473
18.7.1	Prognostická skóre	473
18.7.2	Přirozený vývoj jaterní cirhózy	474
18.7.3	Kvalita života pacientů s jaterní cirhózou	475
18.7.4	Těhotenství při jaterní cirhóze	476
18.8	Sledování pacientů s jaterní cirhózou	476
19	Nádory a cysty jater (Martin Oliverius)	479
19.1	Nezhoubné nádory jater	479
19.1.1	Fokální nodulární hyperplazie	480
19.1.2	Adenomy jater	480
19.1.3	Hemangiomy jater	480
19.1.4	Biliární hamartomy	481
19.1.5	Vzácné benigní nádory jater	481
19.2	Jaterní cysty	481
19.2.1	Neparazitární cysty jater a cystická choroba jater	481
19.2.2	Parazitární cysty jater	483
19.2.2.1	Améboza	483
19.2.2.2	Echinokokové (hydatické) cysty	483
19.3	Zhoubné nádory jater	484
19.3.1	Primární nádory jater	484
19.3.1.1	Hepatocelulární karcinom	484
19.3.1.2	Cholangiocelulární karcinom	489
19.3.1.3	Jiné primární novotvary jater	493
19.3.2	Sekundární nádory jater	494
19.3.2.1	Metastázy kolorektálního karcinomu	494
19.3.2.2	Metastázy jiných zhoubných onemocnění	499
19.3.3	Nádory jater a transplantace	499
20	Onemocnění jater a žlučových cest v těhotenství (Martin Procházka, Jiří Ehrmann st., Štěpánka Bubeníková)	503
20.1	Změny jater a žlučových cest ve fyziologickém těhotenství	503
20.1.1	Jaterní funkce	503
20.2	Onemocnění jater a žlučových cest specifická pro těhotenství	504
20.2.1	Hyperemesis gravidarum	504
20.2.2	Preeklampsie, eklampsie a HELLP syndrom	505
20.2.3	Akutní těhotenská jaterní steatóza	509
20.2.4	Těhotenská cholestáza	510

20.3	Akutní onemocnění jater a žlučových cest v těhotenství	513
20.3.1	Akutní virové hepatitidy	513
20.3.2	Polékové jaterní poškození	515
20.3.3	Akutní cholecystitida a cholecystolitiáza v těhotenství	515
20.3.4	Buddův-Chiariho syndrom	517
20.4	Chronická onemocnění jater a žlučových cest v průběhu těhotenství	518
20.4.1	Chronické hepatitidy	518
20.4.2	Círhóza a portální hypertenze	519
20.4.3	Wilsonova choroba	520
20.4.4	Tumory jater v těhotenství	520
20.5	Těhotenství po transplantaci jater	521
20.6	Poškození jater hormonální antikoncepcí	521
21	Játra a střevo (<i>Michal Konečný, Pavel Trunečka</i>)	525
21.1	Idiopatické střevní záněty a primární sklerotizující cholangitida (<i>Michal Konečný</i>)	525
21.2	Hepatobiliární komplikace konzervativní léčby idiopatických střevních zánětů (<i>Michal Konečný</i>)	525
21.3	Jaterní léze provázející selhání střeva (<i>Pavel Trunečka</i>)	527
21.3.1	Výskyt onemocnění	527
21.3.2	Patofyziologie	528
21.3.3	Diagnostika a posouzení tíže onemocnění	530
21.3.4	Léčebná strategie	531
22	Dětská hepatologie (<i>Petr Dědek, Kateřina Lejhancová, † Věra Tyčová, † Oldřich Pozler, Luděk Rožnovský, Stanislav Plíšek</i>)	535
22.1	Hepatobiliární onemocnění v novorozeneckém a kojeneckém věku (<i>Petr Dědek, † Věra Tyčová, † Oldřich Pozler</i>)	535
22.1.1	Klinický obraz	535
22.1.2	Laboratorní obraz	536
22.1.3	Diferenciální diagnostika	536
22.1.3.1	Biliární atrezie	540
22.1.3.2	Deficit alfa-1-antitrypsinu	542
22.1.3.3	Progresivní familiární intrahepatální cholestáza	543
22.1.3.4	Poruchy syntézy a konjugace žlučových kyselin	545
22.1.3.5	Neonatální hemochromatóza	546
22.1.3.6	Syndrom arteriohepatální dysplazie	546
22.1.3.7	Nesyndromologická hypoplazie žlučových cest	547
22.1.3.8	Fibrocystická onemocnění jater	547
22.1.3.9	Cysta choledochu	549
22.1.4	Obecné poznámky k léčbě cholestatického ikteru	551
22.1.4.1	Výživa	551
22.1.4.2	Cholestáza	551
22.1.4.3	Pruritus	552
22.2	Hepatobiliární onemocnění u starších dětí (<i>Petr Dědek, † Věra Tyčová, † Oldřich Pozler, Luděk Rožnovský, Stanislav Plíšek</i>)	552
22.2.1	Klinický obraz	552
22.2.2	Hepatobiliární onemocnění s akutní symptomatologií	553
22.2.3	Chronická hepatobiliární onemocnění	553
22.2.3.1	Wilsonova nemoc	555
22.2.3.2	Autoimunitní hepatitida	556
22.2.3.3	Sklerotizující cholangitida	559
22.2.3.4	Nealkoholové onemocnění jater se steatózou	561

22.2.4	Virové hepatitidy u dětí (<i>Luděk Rožnovský, Stanislav Plíšek</i>)	563
22.2.4.1	Virová hepatitida A	563
22.2.4.2	Virová hepatitida B	565
22.2.4.3	Virová hepatitida C	567
22.2.4.4	Virová hepatitida D	568
22.2.4.5	Virová hepatitida E	568
22.3	Nádory jater u dětí (<i>Kateřina Lejhancová</i>)	569
22.3.1	Maligní jaterní nádory	569
22.3.1.1	Hepatoblastom	569
22.3.1.2	Hepatoceulární karcinom	571
22.3.1.3	Angiosarkom jater	571
22.3.2	Benigní jaterní nádory	571
22.3.2.1	Infantilní hepatální hemangiom	571
22.3.2.2	Fokální nodulární hyperplazie	573
22.3.2.3	Adenom jater	573
23	Intenzivní péče v hepatologii (<i>Jan Maňák, Eva Kieslichová</i>)	577
23.1	Úvod (<i>Jan Maňák</i>)	577
23.2	Akutní selhání jater (<i>Eva Kieslichová</i>)	577
23.2.1	Definice akutního selhání jater	577
23.2.2	Klasifikace akutního selhání	578
23.2.3	Epidemiologie akutního selhání	579
23.2.4	Etiologie a klinický obraz akutního selhání	579
23.2.4.1	Viry	580
23.2.4.2	Léky	580
23.2.4.3	Jiné příčiny	582
23.2.5	Diagnostika akutního selhání	584
23.2.6	Biopsie jater	584
23.2.7	Diferenciální diagnostika akutního selhání jater	586
23.2.8	Patofyziologie akutního selhání jater	587
23.2.9	Léčba akutního selhání jater	589
23.2.9.1	Specifická léčba	589
23.2.9.2	Podpůrná léčba	589
23.2.9.3	Přístrojová podpora/náhrada selhávajících jater	593
23.2.9.4	Transplantace jater pro akutní jaterní selhání	594
23.3	Nemocný s chronickým jaterním onemocněním v intenzivní péči (<i>Jan Maňák</i>)	595
23.3.1	Vnitřní prostředí, metabolická péče a výživa	596
23.3.2	Renální insuficience a hepatorenální syndrom	596
23.3.3	Infekční komplikace	597
23.3.4	Krvácení z varixů jícnu a žaludku	597
23.3.5	Jaterní encefalopatie	597
23.3.6	Kteří pacienti patří na jednotku intenzivní péče?	597
23.4	Akutní selhání jater nasedající na selhání chronické (<i>Eva Kieslichová</i>)	599
23.4.1	Definice ACLF	599
23.4.2	Diagnostika ACLF	600
23.4.3	Diferenciální diagnostika	600
23.4.4	Epidemiologie ACLF	600
23.4.5	Etiopatogeneze ACLF	600
23.4.6	Selhání orgánů	600
23.4.7	Průběh onemocnění	601
23.4.8	Léčba ACLF	602

24	Jaterní dieta a nutriční podpora (<i>Drahomíra Vrzalová, Martina Horáková, Jiří Ehrmann st.</i>)	605
24.1	Jaterní dieta	605
24.1.1	Dietní režim	605
24.1.2	Dietní doporučení	606
24.2	Nutriční podpora	606
24.2.1	Enterální výživa	607
24.2.2	Parenterální výživa	607
25	Transjugulární intrahepatální portosystémová spojka (<i>Václav Jirkovský, Petr Hůlek</i>)	613
25.1	Historie TIPS	613
25.2	Technika vytvoření TIPS	614
25.3	Indikace a kontraindikace TIPS	617
25.4	Hemodynamické změny po vytvoření TIPS	618
25.5	Dysfunkce TIPS	619
25.5.1	Diagnostika dysfunkce	620
25.5.2	Řešení a prevence dysfunkce	621
26	Transplantace jater (<i>Pavel Trunečka</i>)	623
26.1	Indikace k transplantaci jater	625
26.1.1	Obecná kritéria indikace transplantace jater	625
26.1.2	Posuzování pokročilosti jaterního onemocnění	626
26.1.3	Indikace k transplantaci jater pro jednotlivá onemocnění	627
26.1.3.1	Transplantace jater pro akutní selhání jater	627
26.1.3.2	Transplantace jater pro virové hepatitidy	630
26.1.3.3	Transplantace jater pro nádorová onemocnění	631
26.1.3.4	Transplantace jater pro alkoholovou cirhózu a hepatitidu	633
26.1.3.5	Transplantace jater pro autoimunitní choroby	633
26.1.3.6	Transplantace jater pro metabolická onemocnění	634
26.1.4	Posuzování rizikosti kandidáta transplantace jater	634
26.1.5	Kontraindikace transplantace jater	636
26.2	Volba příjemce	636
26.2.1	Alokace jaterního štěpu	636
26.2.2	Marná transplantace jater	637
26.3	Metoda transplantace jater	637
26.4	Imunosupresivní léčba po transplantaci jater	638
26.4.1	Antimetabolity	638
26.4.2	Steroidy	638
26.4.3	Blokátory kalcineurinu	639
26.4.4	M-TOR inhibitory	639
26.4.5	Antilymfocytární protilátky	640
26.4.6	Aplikace imunosupresivní léčby	640
26.5	Péče o pacienty po transplantaci jater	641
26.6	Komplikace transplantační léčby	641
26.6.1	Časně komplikace po transplantaci jater	641
26.6.2	Imunologicky podmíněné komplikace	642
26.6.3	Pozdní komplikace po transplantaci jater	643
27	Choroby žlučníku a žlučových cest (<i>Zdeněk Mareček, Vlastimil Procházka, Tomáš Vaňásek, Libor Vítek</i>)	649
27.1	Choroby žlučníku (<i>Zdeněk Mareček, Libor Vítek</i>)	649
27.1.1	Základní anatomické a fyziologické poznatky	649
27.1.2	Diagnostika onemocnění žlučníku a žlučových cest	650

27.1.3	Nejčastější choroby žlučníku	651
27.1.3.1	Cholelitiáza (žlučové konkrémy)	651
27.1.3.2	Akutní kalkulózní cholecystitida	659
27.1.3.3	Chronická kalkulózní cholecystitida	660
27.1.3.4	Akalkulózní cholecystitida	661
27.1.3.5	Cholesterolóza a adenomyomatóza žlučníku	661
27.1.3.6	Hydrops žlučníku	661
27.2	Choroby žlučových cest (<i>Vlastimil Procházka, Tomáš Vaňásek</i>)	663
27.2.1	Extrahepatální cholestáza	663
27.2.2	Choledocholitiáza	676
27.2.3	Cholangitida a infekce žlučových cest	679
27.2.3.1	Rekurentní pyogenní cholangitida	679
27.2.3.2	Parazitární cholangitidy	680
27.2.3.3	Cholangiopatie u HIV	680
27.2.4	Hemobilie	680
27.2.5	Funkční poruchy žlučových cest	681
27.2.5.1	Biliární dyskineze	681
27.2.5.2	Dysfunkce Oddiho svěrače	682
27.2.5.3	Postcholecystektomický syndrom	683
27.2.6	Benigní striktury žlučovodů	683
27.2.7	Pooperační a posttraumatické stavy na žlučových cestách	684
27.2.7.1	Únik kontrastní látky mimo žlučovody	685
27.2.7.2	Striktury	685
27.2.7.3	Obstrukce	686
27.2.7.4	Komplikace laparoskopické cholecystektomie	686
27.2.8	Sklerotizující cholangitida	688
27.2.9	Cysty a kongenitální biliární abnormality	688
27.2.9.1	Fibropolycystická choroba	688
27.2.9.2	Polycystická choroba jater	688
27.2.9.3	Kongenitální fibróza jater	689
27.2.9.4	Cysty choledochu	689
27.2.9.5	Caroliho nemoc	690
27.2.9.6	Mikrohamartomy (von Meyenburgův komplex)	690
27.2.9.7	Solitární cysty	690
27.2.9.8	Kongenitální biliární abnormality	690
27.2.10	Onemocnění Vaterovy papily	692
27.2.10.1	Periampulární nádory	692
27.2.10.2	Benigní léze Vaterovy papily a jejího okolí	692
27.2.11	Nádory extrahepatálních žlučových cest	693
27.2.11.1	Benigní nádory	693
27.2.11.2	Karcinom žlučníku	693
27.2.11.3	Karcinom žlučových vývodů (cholangiokarcinom)	694
27.2.11.4	Metastázy v oblasti hilu jater	696
	Přehled použitých zkratk	699
	Rejstřík	712
	Souhrn	739
	Summary	740



Předmluva k 1. vydání

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

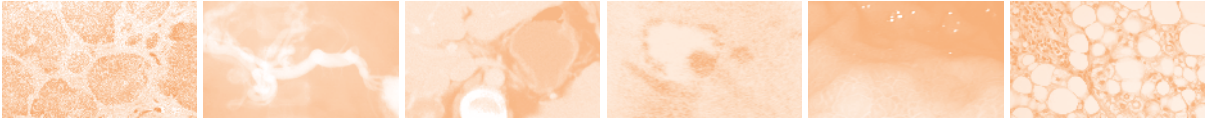
daných oborů. To má za následek občasně opakování informací i pestrost jazyka.

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.

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...



Předmluva ke 2. vydání

Vážení kolegové,

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

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

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

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

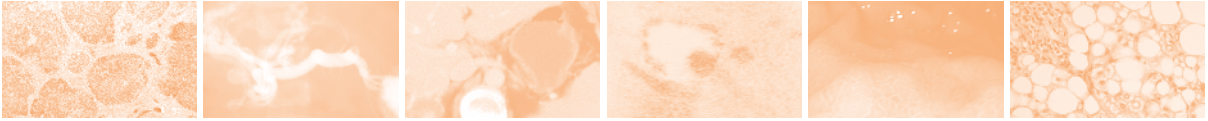
Editorům i všem autorům šlo o předání aktuálních informací nezbytných pro léčení nemocných s chorobami jater těm, kteří mají právo nemocné léčit.

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

Děkujeme nakladatelství Grada Publishing za profesionální výkon.

Jiří Ehrmann, Petr Hůlek

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



Předmluva ke 3. vydání

Vážení kolegové,

podle slibu, který byl zprvu spíše jen přáním vysloveným před čtyřmi roky, vám opět předkládáme aktualizovanou a doplněnou Hepatologii 2018 v knižní podobě.

S běžícím časem došlo k přirozené obměně nejen jednoho z editorů, ale i autorů některých kapitol. Je potěšující, že mladší kolegové se s radostí ujímají práce na společné rozsáhlé knize. Všem autorům patří ze strany editorů velké poděkování.

V tomto vydání je většina kapitol doplněna o nové poznatky, řada kapitol je výrazně přepracována. Vznikly i kapitoly a menší celky zcela nové, které v minulých vydáních nebyly. Konkrétně bychom chtěli upozornit na kapitoly o léčbě virových hepatitid, o přístupu k nemocným s jaterním selháním či o významu střeva pro choroby jater.

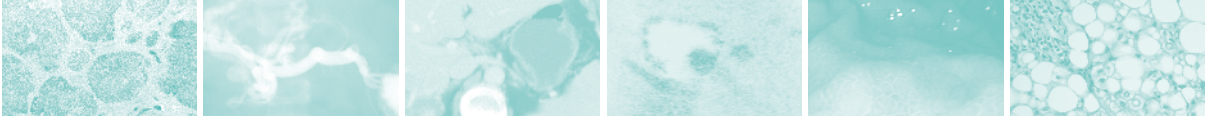
Vydání Hepatologie 2018 bylo umožněno díky podpoře sponzorů, kterými jsou vedle Nadačního fondu České hepatologické společnosti ČLS JEP i farmaceutické firmy AbbVie s.r.o., MSD, Gilead Science s.r.o., Merck Sharp & Dohme s.r.o. a Pro.Med.CS Praha a.s.

Děkujeme také nakladatelství Grada Publishing za profesionální výkon, jmenovitě Mgr. Heleně Glezgové a Mgr. Jitce Strakové.

Opět si všichni společně přejeme, aby za další čtyři roky mohlo vyjít nové aktualizované vydání.

Petr Hůlek, Petr Urbánek

OBECNÁ ČÁST



Historie

Marie Brodanová, Jiří Ehrmann st.

Historie hepatologie je více než historie „jednoho orgánu“. Játra ovlivňovala četné události důležité pro lidstvo již dávno před Kristem a ovlivňují je 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 před důležitými rozhodnutími inspekci jater. Byli přesvědčeni, že bohové jim dávají znamení vzhledem důležitých orgánů obětovaných zvířat, obvykle ovcí, 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 k interpretaci 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 například při onemocnění prominentních osob. **Obrázek 1.2** zachycuje na řecké váze věštění chrámového kněze z jater obětovaného zvířete před plánovanou válkou proti Thébám. Podobných námětů pak je známo mnohem více, a to nejen na vázách, ale například i na pohřebních urnách, zrcadlech a podobně. Je uváděna celá řada předpovědí z vyšetření jater v rozhodujících státních plánech, např. vítězství Augusta v námořní bitvě



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 Théby (malba na řecké váze). Reprodukce je uváděna v mnoha statích věnovaných této problematice.

u Actia (31 př. Kr.), kdy pro 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. Každý den pak přilétal orel, aby se posilnil klováním tkáně Prométheových jater, a játra 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 (*cholera*), 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. Slovo ikterus (v řečtině *ikteros*) označovalo původně žlvy známé svým žlutým zbarvením (*ictericia zlatenyce*, Bohemář 1309), jejichž pohledu byla prisuzována léčebná moc. 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 choloretické 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, což může být nahrazeno plicemi.

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

Erastritatus 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. Erastritatus 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 Cappa-

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

1.3 Renesance

V dalším období byly poznatky získávány jen sporadicky. O zhodnocení arabské medicíny a spojení s ostatním poznáním se pokusil Avicenna (980–1037) ve svém pětisvazkovém díle *Canon medicinae*, který má encyklopedickou koncepci, ale mnoho nového o morfologii či fyziologii jater nepřinesl. Dřívější anatomické poznatky jsou shrnuty v knize *Anatomia Mundini*, kterou vydal Mundino di Luzzi v Bologni roku 1316. Tato kniha 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 byl za hlavního renesančního hepatologa označen Andreas Vesalius (1514–1564). Jeho anatomické nákresy jsou cenné dosud. Také upozorňoval na vztah alkoholu k játrům.

Útoky Theophrasta Bombasta of Hohenheim, známého pod jménem Paracelsus (1493–1541), proti doktrínám Galéna 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. Jeho poznatky vycházely již z pitev lidských těl. Tak se patologická pracoviště stala důležitým místem výzkumu. Lékaři si byli tohoto významu jistě vědomi, 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.

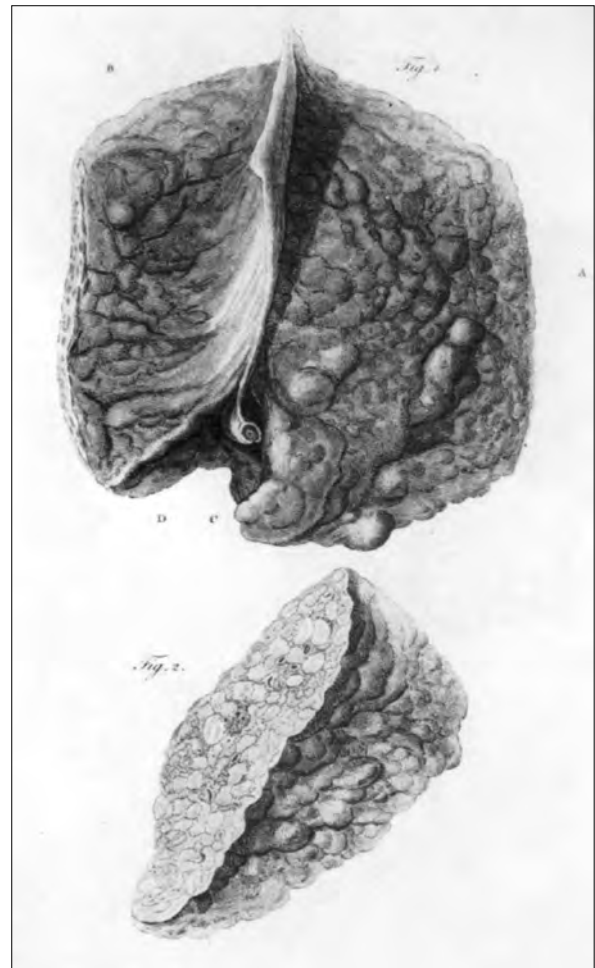
1.4 Osmnácté a devatenácté století

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 publikace *Řeka Aretea* Hermannem Boerhaavem (obr. 1.3). Pokračují také 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*,



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



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



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

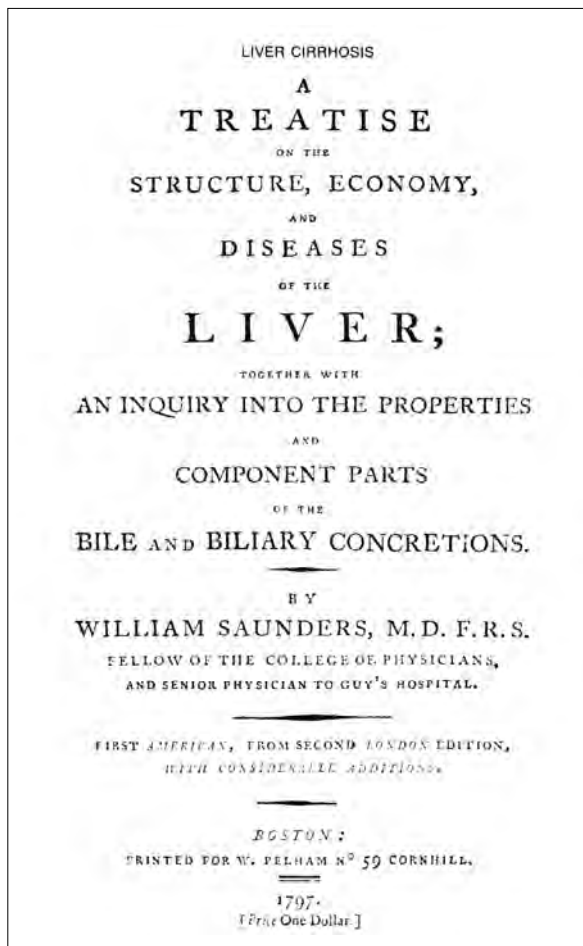
který je nejspíše odvozen od řeckého slova „κίρρος“ (žlutý) a byl použit k označení „scvrklých, tvrdých, žlutých, pod nožem skřipajících jater“. Definici jaterní cirhózy podle histologických kritérií najdeme v práci Carswella z roku 1838 (**obr. 1.7**) a Eduarda Hallmana z roku 1839. Významný je první histologický popis akutní nekrózy jaterních buněk Thomasem Williamsem z roku 1843. Carl von Rokitansky (1804–1878) jako první použil označení 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 věnována „jaterní kongesci“, kterou se rozumělo překrvení jater. Byla připisována vlivu různých externích nox – alkoholu, koření, jako jsou pepř, paprika, muškátový oříšek, čaji i káve. 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).

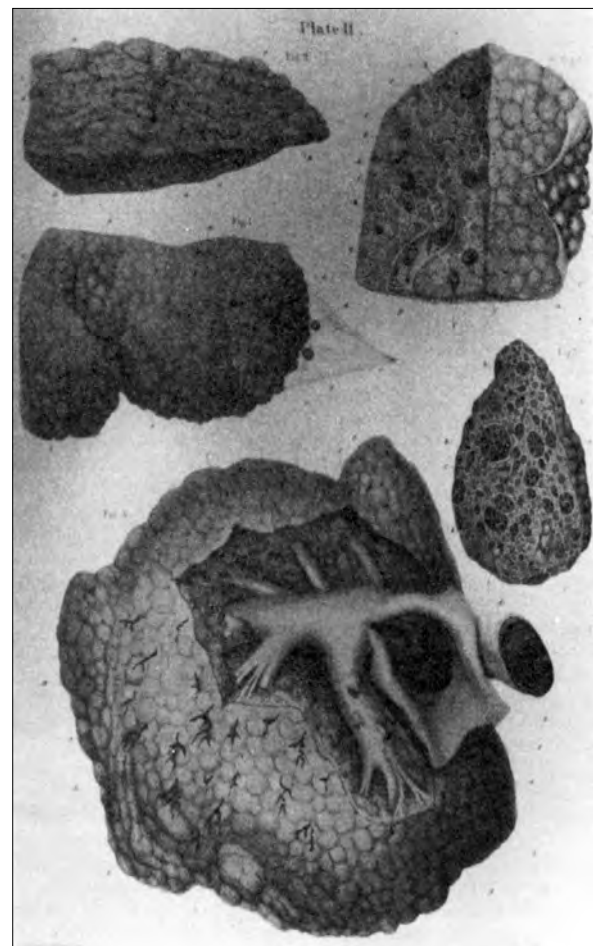
Ačkoli první klinické popisy často se vyskytujících žloutenek byly známy již před naším letopočtem, příčiny byly hledány a různě vysvětlovány mnohem později. Za hlavní byly považovány klimatické změny a zkažené potraviny. V roce 1842 francouzský fyziolog Chardon předpokládal přítomnost určitého „*miasma*“ – agens, které provokuje vznik onemocnění. V roce 1852 Rudolf Virchow (1821–1902) formuloval svou doktrínu

katarální žloutenky. Domníval se, že nalezl anatomicko-patologickou příčinu v zátkách hleny, které vznikají při kataru v oblastech Vaterovy papily. Virchow byl vedoucí autoritou, a tak jeho názor převládá nad kritickými hlasy (např. Carla von Liebermeistera, který se již v roce 1864 domníval, že ikterus je výsledkem infekčního zánehu jaterního parenchymu) a byl považován za platné vysvětlení žloutenky až do začátku 20. století.

Nové poznatky o epidemické žloutence podali Lürmann (Brémy) a Jehn (Merzig) v roce 1885. Spojili epidemii žloutenky s očkováním proti variole a určili i inkubaci 2–6 měsíců. Šlo vlastně o první identifikaci „sérové hepatitidy“. Důležitým bodem v historii infekční žloutenky byl i postup Krugmana a jeho spolupracovníků, kteří odlišili „běžnou“ formu od formy přenosné parenterální cestou (u nemocných s mentálním



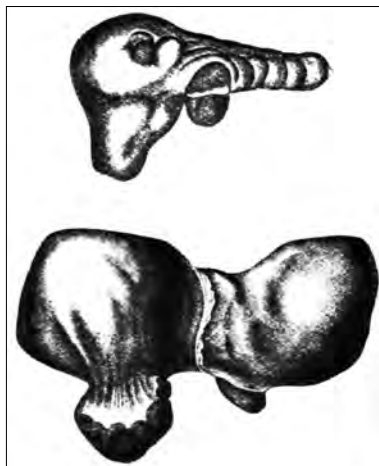
Obr. 1.6 Titulní stránka publikace o jaterních chorobách Williama Saunderse – první americké vydání z roku 1797 (z druhého anglického vydání). Zajímavý je údaj o ceně – 1 dolar.



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*)

poškozením). Ale ke skutečně cenným poznatkům dospělo až století dvacáté.

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 žlučových a charakteristickými změnami barvy jater. Jednoduché dělení navrhol v roce 1892 Carl von Liebermeister – používal rozdělení na formu portální a biliární. Armand Trousseau (1801–1867) ve své učebnici z roku 1865 věnoval kapitulu zvláštní formě diabetu provázené kožními hyperpigmentacemi a cir-

hózu. 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 ope-



Obr. 1.12 Paracentéza (De Jean Scultet, 1653)

rativně – ventrofixací. Podrobněji byly studovány jaterní abscesy, které byly 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 žilou do jater a vzniku abscesu jako jeho důsledku.

Významnou osobností hepatologie 19. století byl Friedrich Theodor Frerichs (1819–1889) (obr. 1.11), který je autorem dvojdílné 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 krystalků 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 například pouštění krve přímo z jater trokary. Ostatní terapie doporučovala emetika, projímadla (např. extrakty z mořské cibule), preparáty rtuti – kalomel a ledek. Široce byly oblíbeny bylinkové čaje. Je zajímavé, že v některých bylinách byly skutečně nalezeny účinné substance, které byly později izolovány v čisté formě a jsou používány dosud. Jako příklad uvádíme alkaloidy z ostropestře (*Silybum marianum*), který je stále součástí různých hepatoprotektiv.

Prvním jistě účinným opatřením bylo doporučování abstinence. Podařilo-li se lokalizovat absces jater, pak byl

otevřen skalpelem nebo punkcí. Mortalita těchto zákroků však přesahovala 80 %. Po zavedení aseptických postupů a antiseptik klesla mortalita podle Langenbucha asi na 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 též nutnost zákazu požívání všech alkoholických nápojů, stejně jako omezení kávy a koření (ke snížení kongesce jater). Koncem 19. století Vidal injikoval extrakt z jaterní tkáně, což přetrvávalo i do století dvacátého.

1.5 Dvacáté století

Po rozvoji anatomických, fyziologických a klasifikačních poznatků v 19. století a počátkem 20. století bylo největším přínosem pro hepatologii výrazné zpřesnění a rozšíření celé řady nových laboratorních diagnostických metod. K tomu došlo především v souvislosti s hlubším poznáním metabolických pochodů v játrech. Wilson ve své monografii z roku 1911 popsal „progressivní hepatolentikulární degeneraci“. Pozdější studie pak 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). Abraham Hijmans van den Berg v roce 1913 uvedl do praxe metodu určování koncentrace sérového bilirubinu, Paul Ehrlich test na urobilinogen. Krebs a Henseleit v roce 1932 popsal cyklus močovinny.

V souvislosti s novými poznatky 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) a v roce 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 Tala-fant. Největším přínosem však byly testy enzymové (aminotransferázy) v polovině padesátých let. První záslužné práce byly publikovány Wroblewskim et al. z New Yorku a italským Ritisovým pracovištěm v roce 1955, resp. 1956.

Tiskový orgán European Association for the Study of the Liver (EASL) *Journal of Hepatology* vyhlásil milníky hepatologie druhé poloviny 20. století. Mimo popsání objevy virů hepatitidy VHB, VHA a VHC zařadila redakce mezi klíčové objevy průkaz změn ve spektru sérových bílkovin a popis nové nozologické jednotky – lupoidní hepatitidy, dnes autoimunitní hepatitidy (J. Waldenström, 1950). K dalším významným objevům patří poznání elektrolytových a cirkulačních změn v terminálních stádiích jaterní cirhózy (R. Hecker, S. Sherlock, 1956), odhalení principu sekrece a formace žluči (I. Sperber, 1959), poznání chemicko-fyzikálního principu tvorby cholesterolových kamenů (W. H. Admirand, D. M. Small, 1967), průkaz bakteriální infekce v ascitické tekutině nemocných s jaterní cirhózou (D. N. S. Kerr, D. T. Pearson, 1963), zavedení sérologických testů v diagnostice primární biliární cirhózy (J. G. Walker, S. Sherlock, 1965), průkaz embryonálního sérového alfa-globulinu (alfa-1-fetoproteinu) u nemocných s hepatocelulárním karcinomem (G. I. Abelev, 1967), histologická diagnostika a klasifikace chronických hepatitid (R. G. Knodell, K. G. Ishak, 1981), poznání patogeneze alkoholové jaterní fibrózy a cirhózy (K. M. Mak, 1984), možnost ovlivnění portální vaskulární rezistence u cirhotických jater a preventivní účinek betablokátorů v rekurenci krvácení při portální hypertenzi (P. S. Bathal, 1985, resp. D. Lebrec, T. Poy-nard, 1981). Za průkopnickou práci v oblasti chirurgie jater je považována pravostranná jaterní lobektomie, která odkryla cesty pro moderní resekční jaterní výkony (J. L. Lorat-Jakobs, 1952). K posledním objevům v hepatologii druhé poloviny 20. století patří poznání genu a jeho mutací u hereditární hemochromatózy (J. N. Feder, 1996).

V posledních letech přibýlo mnoho dalších diagnostických a léčebných metod, ale to už vlastně nemůžeme mluvit o historii, ale o současnosti. Proto jsou tyto poznatky uváděny spíše v jednotlivých statích.

1.5.2 Morfologické vyšetření

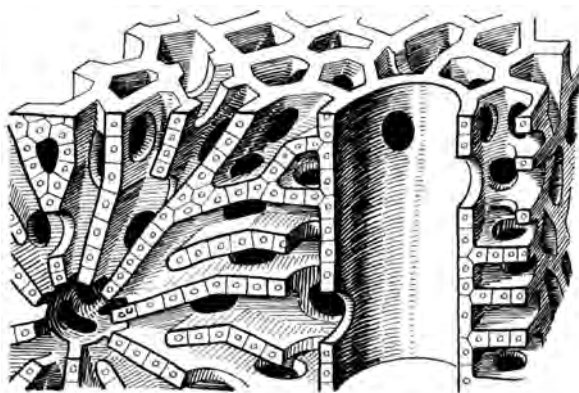
Laboratorní vyšetření byla jistě velkým přínosem, ale brzy se objevily připomínky poukazující na jejich nespolehlivost a nespecifičnost. Hledaly se proto cesty, které by umožňovaly morfologické vyšetření jater, jež

by přispělo k přesnější diagnostice a charakteristice onemocnění. V diagnostice a terapii abscesů jater byla po mnoho let praktikována punkce jater. Výkon byl však zatížen vysokou mortalitou, a tak jej lékaři prováděli jen v krajním případě, „lékař dbalý své pověsti“ ji dokonce většinou neprováděl vůbec.

Již v roce 1879 Besnier použil název biopsie v úvaze o možnosti získání živé tkáně. V roce 1884 Paul Ehrlich (1854–1915) provedl biopsii jater u diabetika, a to trokarem na stříkačce. V roce 1895 Luigi Lucatello provedl a popsal první jaterní biopsii tenkou jehlou. Samozřejmě byly získávány jen malé vzorky tkáně, takže šlo vlastně o vyšetření cytologické. Pak se biopsie objevovala jen jako sporadický výkon. Až v roce 1923 Bingel zhodnotil sto svých výkonů (dvě smrtelné komplikace). Iversen a Roholm roku 1939 publikovali své zkušenosti u epidemické žloutenky. Pro histologické vyšetření bylo velkým přínosem používání Vimovy-Silvermanovy jehly, kterou bylo možno získat skutečně reprezentativní část jaterního parenchymu. Šlo však o výkon technicky komplikovaný a ohrožující nemocného i větším počtem komplikací, především krvácením z jater ze vpichu či perforací žlučnicku. K většímu rozšíření bioptické metody tak došlo až ve druhé polovině 20. století, kdy Menghini zavedl svou bezpečnou metodu „one second biopsy“ aspirační jehlou. Tenká jehla Okudova pak umožnila další rozšíření možností, i když jde často opět jen o vyšetření cytologické.

Vyšetření jater pohledem 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 Japkobaeus 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 biopsií získané poznatky umožňovaly stanovit terminologii i rozlišení jednotlivých forem onemocnění. Zejména jaterní biopsie je nezbytným vyšetřením v mnoha případech do dneška.

Bylo již uvedeno, že už dříve byl objeven jaterní lobulus, jehož koncepci detailně propracoval Kiernan v 19. století. Nové, soudobé pojetí lalůčku zavedl Rappaport, který rozdělil lalůček na tři zóny podle jejich vztahu k portálnímu prostoru. Jaterní architekturu objasnil v roce 1949 Elias. Podle jeho koncepce jsou játra složena z jednovrstevných buněčných plátů a trámčů, které probíhají a ohýbají se ve všech směrech a vzájemně se prostupují tak, že vytvářejí nepravidelnou síť, která je prostoupena labyrintem lakun.



Obr. 1.13 Houbovitě uspořádání jaterní struktury (podle Eliase)

Játra tak nabývají vzhledu mořské houby (obr. 1.13). Toto uspořádání je velice výhodné po stránce funkční. Elektronmikroskopické studie pak prokázaly vybavení hepatocytů různými organelami a umožnily i poznání vyvolávajících infekčních agens v jaterních buňkách.

1.5.3 Virové hepatitidy

Jak již bylo uvedeno, žloutenky jsou onemocnění častá a známá již z dob před naším letopočtem. Některé názory o jejich příčinách jsou uvedeny již v kapitole pojednávající o 19. století. Epidemie žloutenek byla věrným průvodcem válečných tažení od nepaměti, a to samozřejmě i jak v první, tak ve druhé světové válce. Hromadný výskyt decimoval armády všech táborů, ať už šlo o bojovníky v Dardanellách v roce 1915, nebo o armády německé či americké ve druhé světové válce. Sérovou hepatitidou onemocnělo roku 1942 kolem 50 000 vojáků USA (ověřeno později průkazem protilátek u postižených). Počet onemocnění ve vojsku a civilním obyvatelstvu v Německu během druhé světové války se odhaduje na 10 milionů.

Virchow svým názorem o katarálním ikeru ovlivnil vzhledem ke 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 druhé světové války vedlo k definitivnímu poznání, že příčinou žloutenky jsou infekční agens. Rozdělení na epidemickou a sérovou hepatitidu převládalo dlouho a 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 Barucha S. Blumberga týkající se „australského antigenu“ (1965), který vedl k objasnění a poznání viru hepatitidy B (v roce 1976 za něj Blumberg obdržel Nobelovu cenu). Dane identifikoval tento virus v séru při elektronoptickém vyšetření. Prince našel HBsAg v krvi nemocné v inkubační době hepatitidy. Dudley se svými spolupracovníky vysvětlil jaterní poškození jako výsledek imunitní odpovědi na virus. Podrobněji jsou poznatky o dalších objevech u virových hepatitid uvedeny v příslušné kapitole.

V roce 1973 Feinstone identifikoval virus hepatitidy A ve stolici. Delta virus (virus hepatitidy D) byl odhalen M. Rizzetem v roce 1977. V roce 1989 izolovaly Q. L. Choo, G. Kuo a A. B. Weiner genom viru hepatitidy C. V roce 1991 popsali Reyes a jeho spolupracovníci virus hepatitidy E. Tím byla zakončena nejdůležitější éra objevů týkajících se virových hepatitid a jejich léčby, která však pokračuje dosud.

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

1.5.4 Transplantace jater

První referovaná experimentální ortopická transplantace jater byla provedena Cannonem v Los Angeles v roce 1956. První jaterní transplantaci s dlouhodobým přežitím nemocného provedl v Denveru (USA) tým kolem T. S. E. Starzla v roce 1967. Nicméně až do roku 1980 nebyly výsledky provedených transplantací dobré. Operační technika se sice ustálila, ale antirejekční terapie nebyla dostatečně účinná a bezpečná. Až když Calne v roce 1979 užil cyklosporin A, optimalizoval se stav mezi účinnou prevencí rejekce a minimalizací infekčních komplikací v důsledku imunosupresivní léčby. Později byla vyvinuta nová sofistikovaná imunosupresiva.

Od roku 1989 se začala rozšiřovat metoda splitu, tj. rozdělení jater mezi dva příjemce (hlavně kvůli nedostatku vhodných dárců orgánů), a později metoda přenosu části jater od žijícího dárce. Počet transplantací rychle narůstal, takže zatímco v letech 1963–1981 bylo například v USA provedeno 240 transplantací jater, v roce 1988 již 1690. Transplantace jater se stala standardní metodou léčby pokročilých forem jaterního selhání v důsledku chronického nebo akutního onemocnění jater a některých jaterních nádorů. V současné době

se v Evropě provádí kolem 7000 transplantací ročně a podobný počet i v USA, resp. Kanadě.

První transplantaci jater v Československu provedl tým prof. Kořistka v Brně v roce 1983. V současné době se v ČR transplantace jater provádějí v Institutu klinické a experimentální medicíny v Praze a v Centru transplantací chirurgie v Brně. V obou centrech se ročně provede celkem něco přes 100 transplantací.

1.5.5 Terapie

Na začátku 20. století můžeme vystopovat odklon od metod používaných dříve (příkládání 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 diuretika se používala diuretika rtuťová, později saluretika a antagonisté aldosteronu (od šedesátých let). Operačním řešením portální hypertenze měla být Talmova omentomexie, použitá již v roce 1898. Pozdější řešení spočívající v založení portokaválních anastomóz našlo širší rozšíření až po roce 1945.

Současné možnosti léčby jsou popsány v kapitole zaměřené na portální hypertenzi. Skutečně účinná léčebná opatření, zejména u virových onemocnění jater nebo cholestáz, patří až do současnosti a lze je nalézt 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 člověku je pak popsal až Antonio Benivieni asi o sto let později. Pomalu se objevující další sdělení vytvořila obraz klinické diagnózy a průběhu jak cholecystolitíazy, tak kamenů ve žlučových cestách.

Thomas Bartholini v roce 1661 vysvětlil „jaterní koliku“ průchodem kamene společným žlučovodem.

Sydenham se ale stále domníval, že jde o stav hysterický. V 18. a 19. století byla cholelitiáze věnována velká pozornost. Byly vysloveny nejrůznější teorie o jejím vzniku, najdeme i pokusy o její klasifikaci na základě tvaru a složení kamenů. V první polovině 19. století Etienne Frédéric Bouisson (1813–1884) již vyslovil domněnku, že zánět žlučníku je důsledkem kamenů, ne jejich příčinou. Řešení tohoto problému se pak věnovalo mnoho badatelů, nicméně názory, že kameny se tvoří při kataru žlučnickové stěny, byly vyvráceny až začátkem 20. století, kdy Ludwig Aschoff zdůraznil jako hlavní příčinu stázu žluči. V polovině 19. století byl přijat názor, že „jaterní kolika“ je identická s kolikou žlučnickovou.

V době před chirurgickým řešením byly v terapii žlučnickových kamenů používány prostředky, které měly pomoci průchodu kamene do střeva – projímadla, choleretika a minerální vody. Velmi doporučována byla lázeňská léčba. V 17. a 18. století se doporučovalo požívání čerstvé trávy (zmínku o této terapii najdeme i v doporučení osobního lékaře Marie Terezie Gerharda von 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 pak změnily v příznivější variantu. Dalším rozšířením terapeutických možností jsou endoskopické výkony na žlučových cestách a v indikovaných případech i litotrype.

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 onemocnění jater.

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 ve třicátých letech za přednosta 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 v Niederland. Milan 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 druhé 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. Hepatologická společnost stála u zrodu pravidelných sjezdů, v jejichž pořádání se střídala část česká (v Karlových Varech) a část slovenská (ve Starém Smokovci). Po rozdělení republiky pokračovaly tyto sjezdy každoročně jako Májové hepatologické dny v Karlových Varech.

Rozdělení republiky vedlo rovněž k vytvoření dvou společností – České hepatologické společnosti a Slovenské hepatologické společnosti. Toto rozštěpení nebylo 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 značně omezeny. Hoenig a Berman odešli do emigrace. Hoenig se věnoval dlouhá léta především hledání kontrastních látek, které by se vylučovaly do žluči i při ikteru. Do Čech se vrátil jen na pár dnů při mezinárodním hepatologickém sjezdu. Tehdy jsme ho viděli naposledy, neboť v roce 2006, krátce po svých devadesátinách, zemřel ve Francii. Berman zemřel již v roce 1977 v Kanadě. Další členové hepatologického týmu (J. Filip, M. Brodanová, Z. Mareček, V. Volek) byli poškozeni normalizačními opatřeními.

Hepatologie se rozšířila znovu až po nástupu přednosty V. Kordače v roce 1980. Ten s vydatnou pomocí P. Martáška a P. Kotala rozvinul především péči o porfyriky. Vyvíjela se i péče o nemocné s portální hypertenzí – ve spolupráci s I. chirurgickou klinikou VFN (V. Balaš, M. Pešková) vznikla hepatochirurgická skupina. Na klinice přibývaly nové metody diagnostické i léčebné. Stranou nezůstala ani problematika žlučových cest a cholelitiázy. Byly zavedeny endoskopické metody a J. Beneš a Č. Štuka vyvinuli unikátní přístroj k 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. Brodanové a V. Kordače, *Hepatologii v praxi* M. Brodanové či monografii *Hepatitis C*, sepsanou P. Urbánkem, nebo *Encefalopatii* od R. Brůhy. Ten se zasloužil rovněž o rozšíření nových diagnostických metod, jakými jsou elektroencefalografie (EEG), brain mapping a evokované potenciály. Na I. interní klinice I. LF UK a VFN se také píše hepatologické statě do učebnic posluchačů lékařských fakult a zdravotnických škol.

Je škoda, že práce hepatologické skupiny na I. interně byla ukončena a její členové se rozešli na různá pražská pracoviště. Tím zaniklo kompletně vybavené, po desítky let racionálně budované hepatologické pracoviště, které již skutečně patří do historie. Většina členů původní skupiny dále intenzivně pracuje na poli hepatologie, a to často již ve vedoucích postaveních nejrůznějších, hlavně pražských, pracovišť.

Rozvoj hepatologie ve Fakultní nemocnici Královské Vinohrady se pojí se jménem L. Hloucala, který kliniku převzal 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 V. Krtka, který se věnoval hlavně morfologické diagnostice jaterních chorob. V roce 1979 přišel do vinohradské nemocnice J. Horák, přednosta I. interní kliniky VFN. Zavedl zde léčbu hemoperfuzí přes sorbenty, věnoval se ale i transhepatální drenáži žlučových cest, jaterní chromosekreci, Gilbertovu syndromu a hemochromatóze, a to i na genetické úrovni, a lékovému poškození jater. Na Vinohradech byly rovněž vytvořeny 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 oboru hepatologie za přednosti Infekční kliniky V. Houbala. V jeho práci pokračoval až do své smrti v roce 1997 P. Ježek, 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 transplantáčnické 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. Hautovou. 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. Hautová sama se věnovala především nemocným s Wilsonovou chorobou. Později se na hepatologii zaměřoval hlavně V. Pelikán, který byl editorem monografie *Patologie a fyziologie jaterních chorob*. V devadesátých letech byla hepatologie sjednocena na II. interní klinice (prof. Kojeckého) a její pozdější přednosta J. Ehrmann napsal monografii *Ikterus – diferenciální diagnostika*.

V Hradci Králové se hepatologii věnovali již zesnulí V. Nerad a V. Skaunic. Jejich hlavním zaměřením byly kinetické studie s exogenními barvivy, a to v experimentu i v klinice. V devadesátých letech se hradecké pracoviště stalo průkopníkem a vedoucím pracovištěm v řešení portální hypertenze pomocí transjugulární intrahepatální portosystémové spojky (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 pěstována 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, používají se primokultury hepatocytů izolovaných z potkanů. *In vitro* jsou testovány ochranné látky při poškození hepatocytů, detailně jsou studovány energetický metabolismus, proliferační 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 z Královských Vinohrad. I zde byly jejich zájmy široké, pokrývaly prakticky celou hepatologii.

Založením druhého transplantáčnického centra v Institutu klinické a experimentální medicíny v Praze 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, například M. Jirsa ml. se zabývá otázkou úlohy žlučových proteinů v patologii cholesterolové cholelitiázy. V poslední době se zde řeší také 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 tomto krátkém přehledu není možné se zmínit o všech pracovištích, která zajišťují péči o nemocné s jaterními chorobami a 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 týkajícího se jaterní struktury a funkcí (z publikace H. Poppera a F. Schaffnera: *Liver: structure and function*. USA: McGraw-Hill Book Company, 1957).

Literatura

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



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.



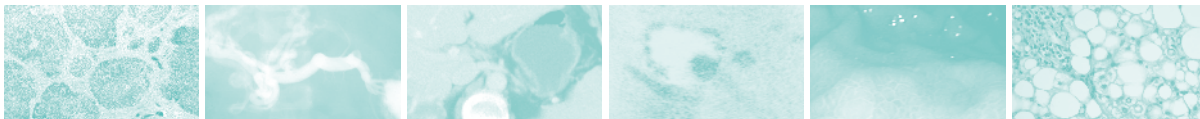
Obr. 1.20 Paul Ehrlich (1854–1915) uvedl do praxe metodu stanovení bilirubinu a urobilinogenu v moči. V roce 1908 obdržel Nobelovu cenu za fyziologii a medicínu.



Obr. 1.21 Baruch S. Blumberg (1925–2011) obdržel Nobelovu cenu za poznání viru hepatitidy B.



Obr. 1.22 Sheila Sherlock (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.



Makroanatomie jater

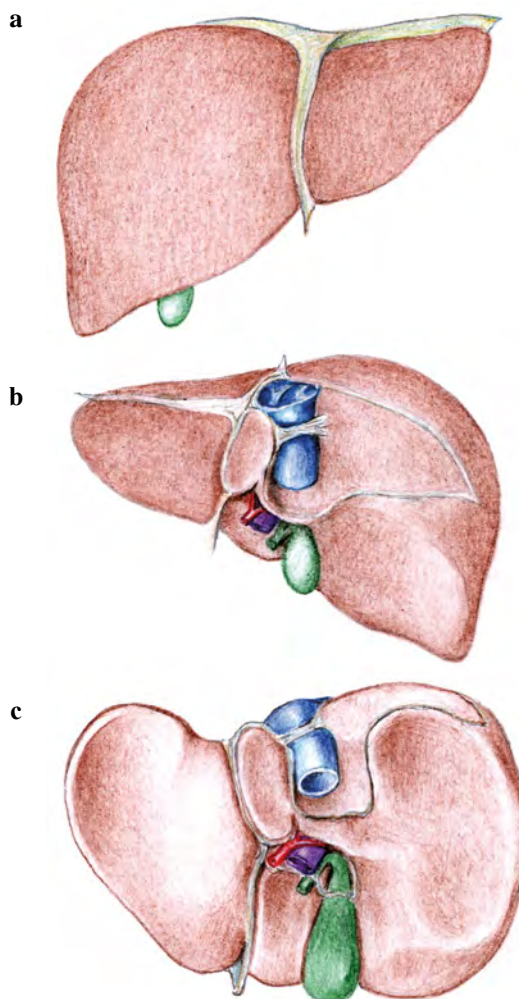
Václav Šafka

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 bránicí, s jejímiž dýchacími pohyby svou polohu mění v rozsahu asi 3–4 cm.

Tvarem lze játra přirovnat k trojbokému jehlanu položenému na bok se základnou přiloženou k pravé břišní stěně a vrcholem směřujícím k levé břišní stěně. Horní přední plocha (obr. 2.1a) naléhá na horní a přední část bránice, je plynule zakřivená a bez zřetelné hrany přechází v zadní a boční plochu. Je volná, krytá peritoneem s výjimkou úzkého pruhu *ligamentum 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 *ligamentum venosum* na ploše nekryté peritoneem (*pars nuda*) přichycena (*pars affixa*). Zadní plocha vpravo rovněž plynule přechází na laterální plochu, která je kryta 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, *ligamentum 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 ohraničen dolní dutou žílou zprava a *ligamentum venosum* zleva) a *lobus quadratus* (ze stran ohraničen



Obr. 2.1 Játra – zevní pohled:

- a) přední plocha
- b) zadní plocha
- c) dolní (viscerální) plocha

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

Ligamentum venosum jde od levé větve porty v *porta hepatis* vzhůru po horní zadní ploše jater a končí u levé jaterní žíly, jež směřuje do dolní duté žíly. Jde o rudiment po *ductus venosus Arantii*, který v prenatálním období zajišťoval návrat většiny placentární krve do dolní duté žíly mimo jaterní parenchym. Portální konec tohoto zkratu se fyziologicky uzavírá do dvou dnů po narození, žilní konec může perzistovat jako funkční větev levé jaterní žíly i v dospělosti. *Ligamentum 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. *Ligamentum falciforme* tvoří dvojitý list peritonea mezi *ligamentum 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 *ligamentum triangulare sin.* je popisován jako *appendix fibrosa*.

Ligamentum 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 obepnut 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,

kteřá navazuje až na povrchové Glissonovo pouzdro. Větvení jaterních žil je vymezeno mezi větve uvedené triády (analogie propletených prstů dvou rukou) a tvoří samostatný nezávislý cévní strom, jehož větve probíhají spíše rozhraními mezi oblastmi zásobenými jednotlivými větvemi portální žíly.

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

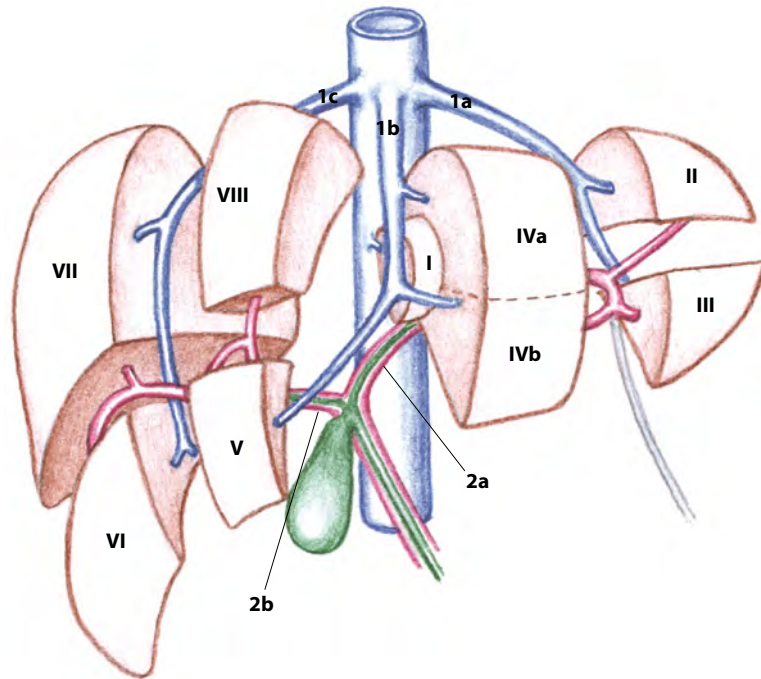
2.3 Funkční dělení jater

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

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

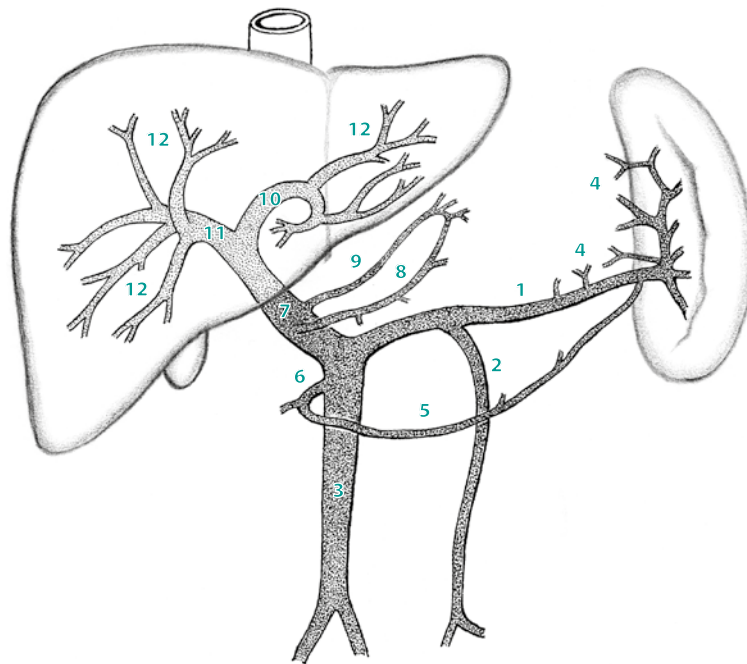
2.4 Portální systém

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



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

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

2.5 Lokality portosystémových kolaterál

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

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

lis 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 (pravou, střední a levou), 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 nepřímou úměrnou 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 , které představují lokalitu hlavní vazokonstrikční odpovědi portálního stromu na různé vazokonstrikční podněty, a jsou tedy hlavním segmentem kontroly distribuce portální krve v játrech. Oddíl dále po proudu nese jméno terminální portální venuly (TPV). V těchto cévách ke konstrikci nedochází, pouze se dále dělí na septální, perilobulární a lobulární větve, které prostřednictvím vtokových venul (*inlet venules*) zásobují sinusoidy. Ve vtokových venulách, poslední části distribučního oddílu, najdeme speciální „sfinkteroidní“ mechanismus místní kontroly

přítoku do sinusoidální sítě: Uzavírací mechanismus je tvořen jádry endoteliálních buněk tvořících vchod do sinusoid. Jejich vyboulení do krevního proudu se může měnit, a tak ovlivňovat průtok (podobný mechanismus nalezneme i na opačném konci sinusoidálního prostoru – na otvorech do centrální žíly).

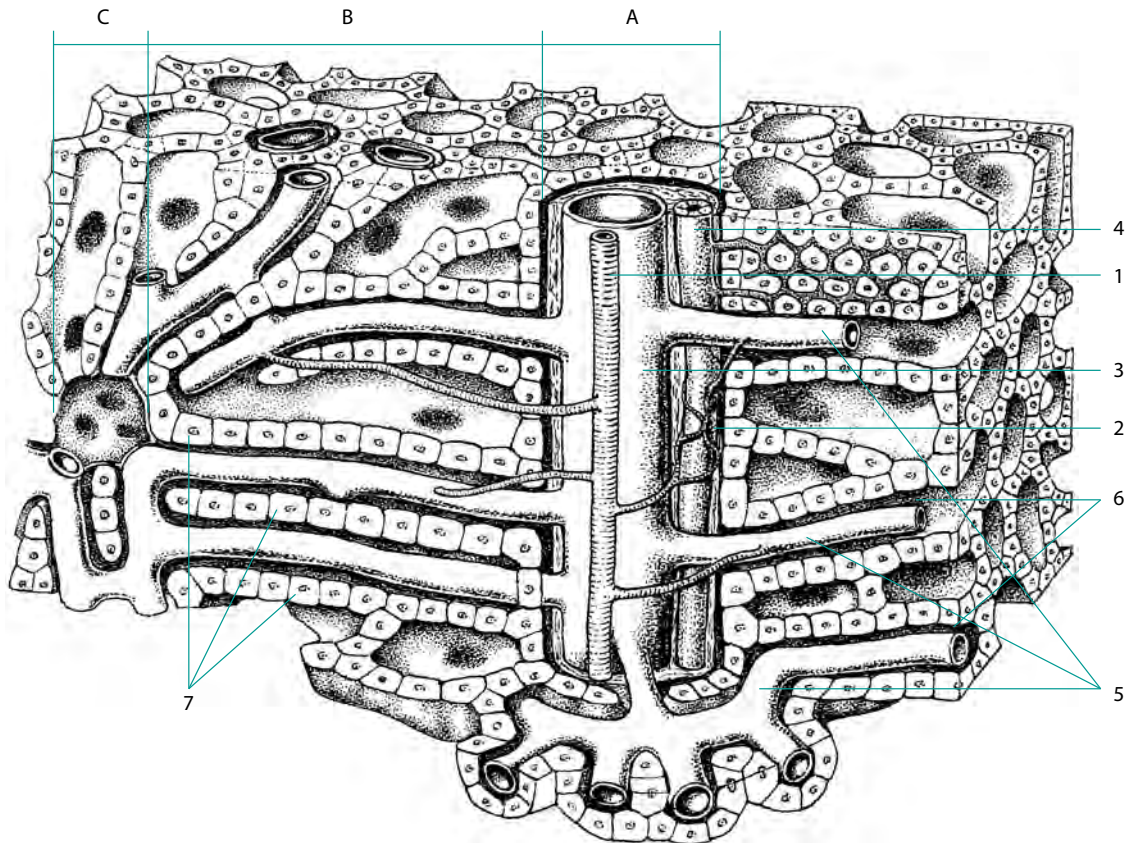
Větvení distribuční části portálního stromu je následováno větvením arterií a lymfatických cév portálních prostor.

2.8.2 Sinusoidy

Mezi originálně propletenou sítí přívodných a odvodných cév je prostor vyplněný plátky a sloupci hepatocytů, jež mezi sebou ohraničují a tvoří síť sinusoid (obr. 2.4). Tento výměnný oddíl jaterního oběhu je jedinečný ve srovnání s ostatními kapilárními pleteněmi. Jeho endoteliální výstelka je tvořena plochými, laločnatými,

fenestrovanými buňkami, jež se volně překrývají bez vzájemného pevného spojení. Jejich bazální membrána je jen útržkovitá. Fenestrace, jež mají průměr až 2 μm a tvoří okolo 10 % stěny, prakticky nepředstavují překážku pro makromolekuly krevní plazmy a umožňují výměnu vody a rozpuštěných látek v rámci sinusoid při docela nízkém hydrostatickém tlaku (2–3 mmHg). 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



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

několika různými názvy – jako Itovy buňky, stelátové či hvězdicovité 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 jaterní hvězdicovité 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 za 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 tvoří obvykle 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 endotelií 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 stla-

čována 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.

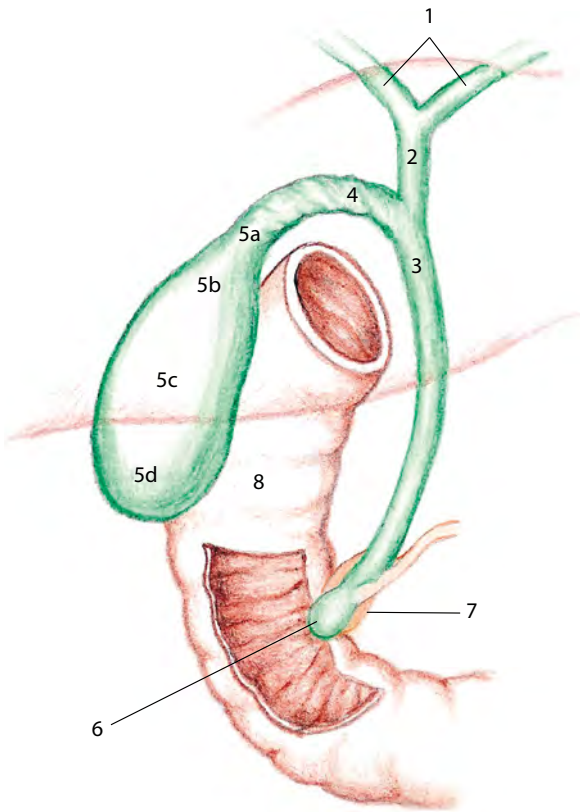
Jaterní žilní strom může též reagovat konstrikcí na různé podněty, což může rovněž hrát určitou roli v uvedené regulaci žilní drenáže.

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 Heringův kanálek (*ductulus bilifer*), jímž žluč opouští lalůček a proniká do portobiliárního prostoru, kde se napojuje na interlobulární žlučovod (*ductus bilifer interlobularis*). Interlobulární žlučovody retrogradně provázejí strom portální žíly a jaterní tepny, spojují se, mohutní a jejich stěnu postupně doplňuje a zpevňuje vazivo a nesouvislá hladká svalovina. Segmentální větve se nakonec spojují do lobárních vývodů (*ductus hepaticus dx. et sin.*). Ty opouštějí játra („extrahepatické žlučové cesty“ – obr. 2.5) a vytvářejí společný jaterní vývod (*ductus hepaticus communis*) dlouhý 2–4 cm, který vstupuje do *ligamentum 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



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*

plochou hlavou 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).

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 *ductus cysticus* pro-

bíhá spirální slizniční řasa (Heisterova chlopeč), brání průtoky při nízkém tlakovém gradientu. Sliznice je kryta 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, kryta cylindrickým epitelem, který je metabolicky poměrně aktivní, produkuje hlen a modifikuje složení žluči. Stěna je zpevněná nesouvislými, spíše spirálními pruhy hladké svaloviny.

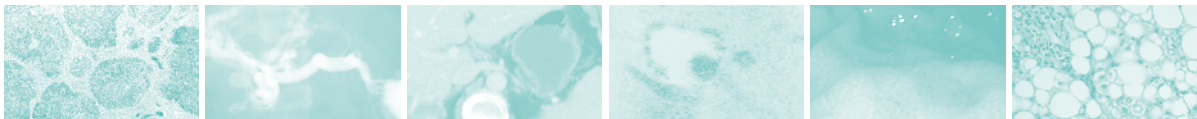
Literatura

- 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 Verlag, 2005.

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

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 trámci 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

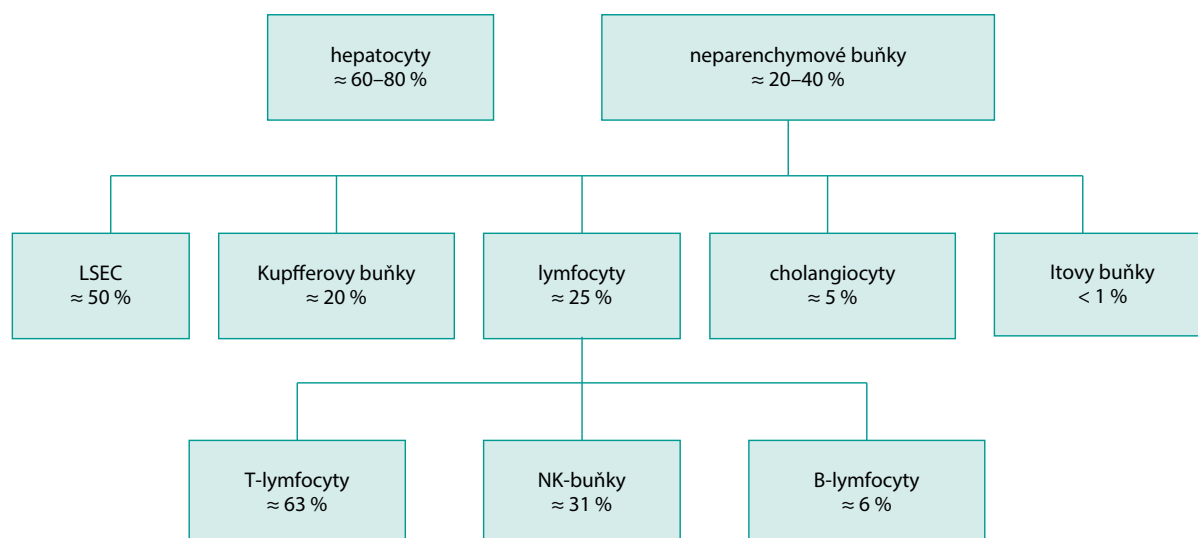
Vedle kůže jsou játra a mozek největšími orgány lidského těla. Hmotnost jater dospělého jedince se pohybuje mezi 1200–1800 g, což představuje asi 2–5 % tělesné hmotnosti u dospělého člověka, u novorozence pak 4–5 %.

Játra jsou strategicky situována v oběhovém systému, cestou v. portae je do nich přiváděna krev z nepárových orgánů břišní dutiny, která je bohatá na živiny, ale obsahuje také látky s potenciálně negativním dopadem na organismus, jako jsou xenobiotika, toxiny a mikroorganismy střevního původu. Kromě klíčové úlohy v intermediárním i energetickém metabolismu vykonávají celou řadu dalších funkcí, mezi něž patří tvorba a vylučování žluči, biotransformace většiny xenobiotik a řady látek endogenního původu, vaskulární funkce, imunitní funkce a tvorba, skladování a přeměna signálních molekul.

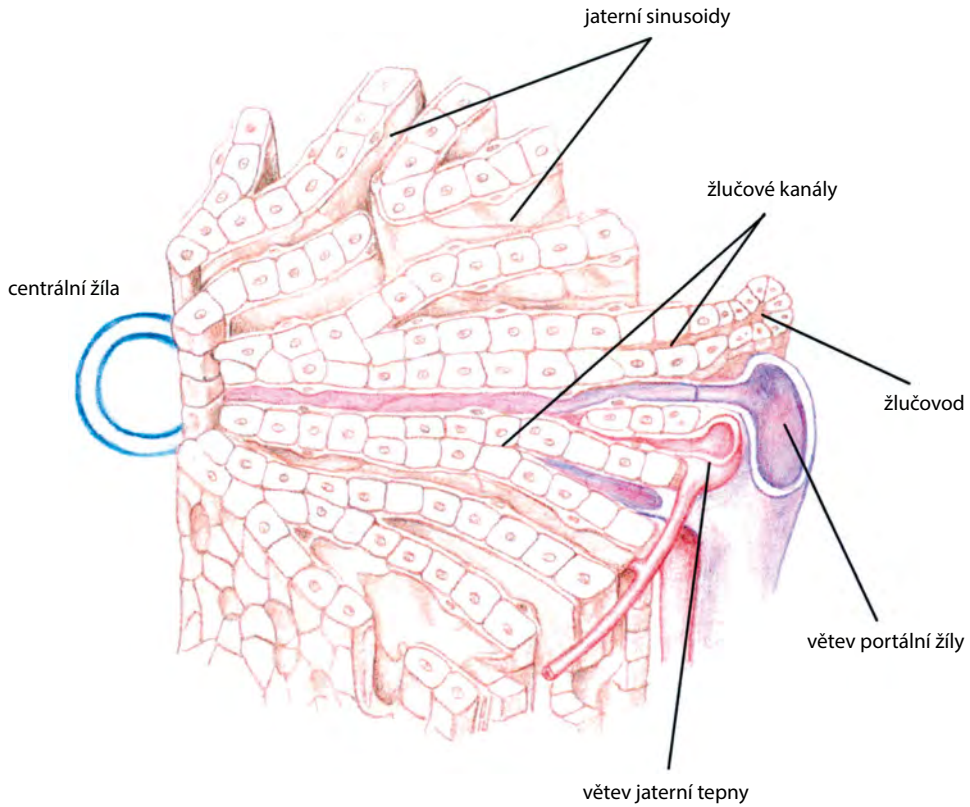
3.1 Funkční morfologie jater

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

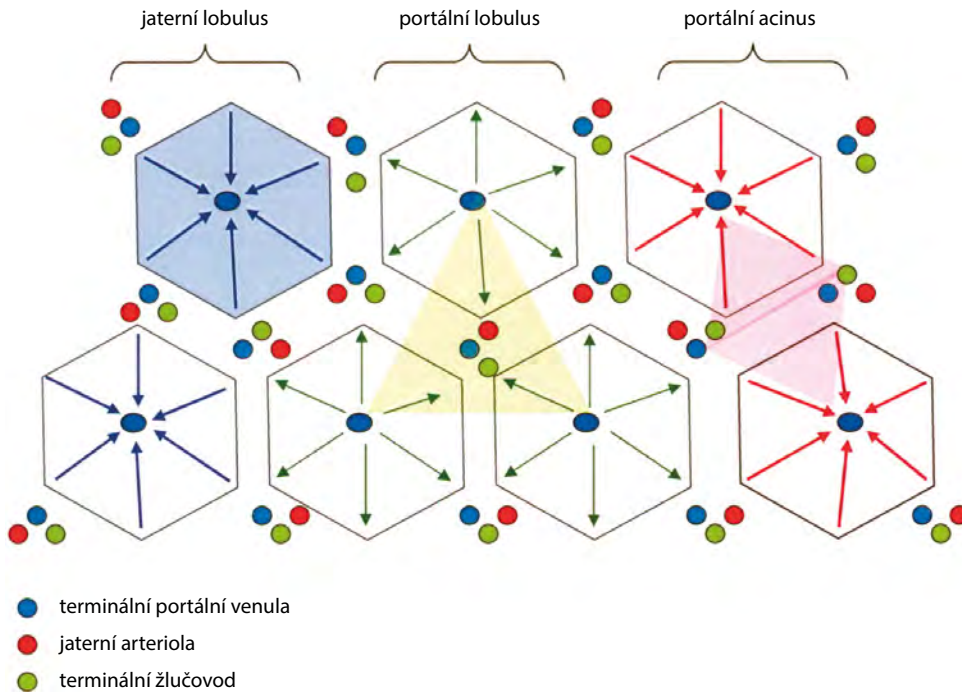
Vzhledem ke komplexní struktuře jater je obtížné definovat základní jednotku jater odpovědnou za četné jaterní funkce. Klasická morfologická představa popisuje jako základní jaterní strukturu **jaterní lalůček – lobulus**. Jedná se o cylindrickou strukturu o délce několika milimetrů a průměru 0,8–2 mm.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



Obr. 3.1 Morfologie jater



Obr. 3.2 Schéma jaterního lalůčku



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

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 žlučovodů 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 – buňkami endotelovými a buňkami Kupfferovými. Úzký štěrbinovitý prostor mezi endotelovými buňkami a hepatocyty se nazývá Disseho prostor. Tedy klasický jaterní lalůček zahrnuje všechny hepatocyty drénované jednou centrální žílou a sousedí se dvěma nebo více portálními triádami (obr. 3.2 a 3.3).

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

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

Takto definovaný acinus je členěn na tři zóny:

- **zóna I** – nejbližší přívodným cévám – zahrnuje hepatocyty, které jsou perfundovány nejdříve, a přicházejí tak do styku s krví bohatou na kyslík i živiny; hepatocyty první zóny jsou vzhledem ke svému umístění nejodolnější vůči hypoxii a nedostatku živin a také jako první odpovídají na buněčné poškození regenerací
- **zóna II** – střední – přechodná
- **zóna III** – nejbudálenější – 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 funkci hepatocytů s ohledem na jejich zonální uspořádání.

Rozlišujeme dva typy zonální heterogenity hepatocytů. Prvním je **typ gradientový**, kdy je příslušný enzym přítomen ve všech hepatocytech, avšak existuje gradient enzymové aktivity mezi periportálními a perivenózními hepatocyty. Druhým typem 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 (např. v případě pyruvátkinázy). Exprese 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 například eikosanoidy.

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-7alfa-hydroxyláza)
glykogenolýza (uvolňování glukózy do krve)	biotransformace
tvorba žluči	

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 erytrocyty či zbytky rozpadlých buněk. Tyto makrofágy mohou být aktivovány různými faktory, mezi něž patří endotoxin, sepsa, šok, arachidonová kyselina, některé cytokiny a další. Důsledkem aktivace je tvorba široké řady produktů, např. signálních molekul sloužících intercelulární komunikaci (interleukiny – IL-1 a IL-6, tumor nekrotizující faktor – TNF- α , interferony – IFN- α a IFN- β , eikosanoidy). Cytotoxické působení Kupfferových buněk je zajištěno produkcí superoxidu a látek s protinádorovým působením.

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

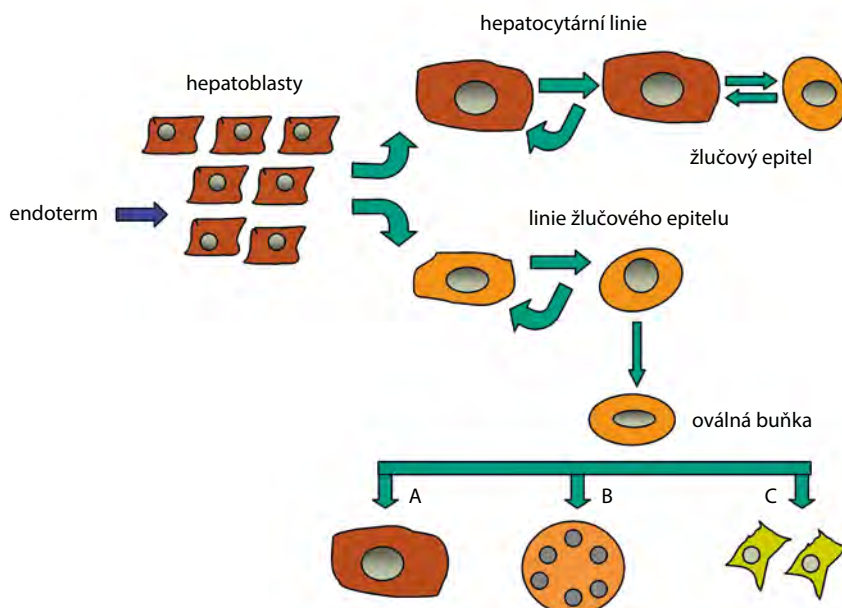
poproteinů o nízké hustotě – LDL), transferinu, ceruloplazminu a řady dalších látek, mají schopnost syntézy efektorových molekul, např. prostacyklinu, prostaglandinu E a řady cytokinů, a jsou schopny endocytózy částic do velikosti 0,1 μm .

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, stelární 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 – NK) a slouží k ochraně proti virovým infekcím a metastatickým nádorovým buňkám.

Oválné buňky jsou primitivní, málo diferencované buňky žlučového epitelu. Tyto buňky vykazují značnou proliferační aktivitu a mohou se diferencovat na hepatocyty nebo různé epitelální buňky, např. buňky žlučových vývodů, střeva či exokrinního pankreatu (obr. 3.4). Oválné buňky mohou být alternativním zdrojem hepatocytů



Obr. 3.4 Jaterní buněčné linie: A – hepatocyty, B – exokrinní pankreas, C – epitel střeva

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.

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 jak látky endogenního původu (např. bilirubin, hormony, žlučové kyseliny), tak také látky původu exogenního (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 žluči 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 glukózového transportního proteinu – GLUT2, tento transport není závislý na inzulinu. Žlučové kyseliny jsou vychytávány pomocí proteinového transportéru NTCP (Na-taurocholate cotransporting polypeptide). Tento přenašeč umožňuje záchyt 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 představitele látek transportovaných tímto systémem patří: organická barviva, konjugáty steroidů, hormony štítné žlázy, anionické oligopeptidy, prostanoidy a řada léků, toxinů a dalších xenobiotik. OATP transportují 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 kationty (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 zprostředkovan vazbou na specifické intracelulární vazebné proteiny. Příkladem jsou žlučové kyseliny, pro něž byly u člověka identifikovány tři přenašečové proteiny – dihydrodioldehydrogenáza, glutathion-S-transferáza B a mastné kyseliny vázající protein. Je-li koncentrace hydrofobních žlučových kyselin v sinusoidální krvi vysoká, je jejich část intracelulárně transportována pomocí vezikul. Bilirubin je po vstupu do hepatocytu transportován do endoplazmatického retikula, kde je konjugován s kyselinou glukuronovou, a velmi pravděpodobně prochází k apikální membráně difuzí bez vazby na přenašečový protein.

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

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

Cytochrom P450 (CYP) se fylogeneticky vyvinul jako prostředek k eliminaci xenobiotik. Jedná se o skupinu velkého množství izoenzymů. Společné oxidační centrum je tvořeno hemem, který slouží k transferu elektronů. Izoenzymy se liší apoproteinovou složkou, čímž je dána určitá specifita k jednotlivým substrátům. Specifita je ovšem velmi nízká a překrývá se, stejně jako u ostatních enzymů biotransformace. Důvodem této velmi nízké specifity je kompenzace malého počtu enzymů vzhledem

k obrovskému množství substrátů, jejichž přeměny katalyzují. Izoenzymy se liší i svou genovou lokalizací. Například CYP 2E1, který oxiduje alkoholy, ale i spoustu dalších xenobiotik, je lokalizován na 10. chromozomu, zatímco CYP 2D6 na 22. chromozomu. Mutace genů mohou způsobovat deficit ve výbavě jednotlivých izoenzymů, a tím i významný polymorfismus. Například 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 pokud není k dispozici žádná jiná alternativní metabolická cesta. V takových případech může již při podání běžné terapeutické dávky léku docházet k závažným vedlejším účinkům. Genetické mutace jsou tedy spoluzodpovědné za interindividuální rozdíly v reakci na xenobiotika.

Cytochrom P450 je enzymem NADPH-cytochrom P450 reduktázou nejprve redukován, což umožňuje vázat molekulární kyslík jako šestý ligand na železo hemu. Vzniká reaktivní Fe-oxo-komplex, který může oxidovat nejrůznější substráty. Kromě monooxidáz obsahujících cytochrom P450 se uplatňují i monoxygenázy obsahující jako prostetickou skupinu flavinadenin dinukleotid. 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 je premetabolit vzniklý v první fázi 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, které se nacházejí v cytosolu. Potřebná energie pro konjugační reakce je čerpána z rezerv ATP.

Vzniklé hydrofilní sloučeniny jsou vyloučeny močí nebo žlučí.

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

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

Významnými regulátory metabolismu xenobiotik jsou jaderné receptory, které jsou v játrech exprimovány. Nejvýznamnějším je SXR (steroid and xenobiotic receptor). Xenobiotika různé chemické struktury se vážou na tento transkripční faktor, následně pak dochází k expresi řady enzymů uplatňujících se při metabolismu xenobiotik. Tento receptor tak vede k „up-regulaci“ enzymů fáze I biotransformace, především rodiny cytochromu P450, jako je CYP 3A, 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 žluči 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 cho-

lestáze provázené velmi nízkými koncentracemi žlučových kyselin ve žluči. Organické anionty jsou transportovány do lumen žlučových cest pomocí MRP2 (multidrug resistance-associated protein 2). Tento protein je rovněž ATP-dependentní, vykazuje širokou substrátovou specifitu a klíčovou úlohu má při transportu konjugátů glutathionu přes apikální membránu. Rovněž látky tukové povahy, především fosfolipidy a cholesterol, jsou převáděny do žluči 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 hydrogenuhlíčitany. Výsledkem těchto procesů je tzv. jaterní žluč, která 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 izoosmotická tekutina, kromě vody obsahuje primární žlučové kyseliny, cholesterol, bilirubin, fosfolipidy, mastné kyseliny, malé množství proteinů a elektrolyty. Žlučové kyseliny jsou steroidní karboxylové kyseliny obsahující ve své molekule polární i nepolární část. Jsou syntetizovány v hepatocytech z cholesterolu. Množství produkovaných žlučových kyselin závisí na koncentraci 7-alfa-cholesterolu, jehož tvorba je katalyzována mikrozomální cholesterol-7-alfa-hydroxylázou (CYP 7a1). 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 – kyselina deoxycholová a lithocholová.

Fosfolipidy přítomné ve žluči pomáhají solubilizovat cholesterol a také vykazují protektivní účinek, chrání hepatocyty a duktulární 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 provázány 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 hydrogenuhlíčitanových aniontů provázenou zvýšenou tvorbou žluči.

Na řízení tvorby žluči se podílejí také hormony. Jak bylo uvedeno výše, cholangiocyty jsou druhým významným zdrojem tekutiny přiváděné do žluči. Epiteliální buňky žlučových vývodů jsou vybaveny velkým množstvím různých transportérů, včetně apikálního kanálu umožňujícího Cl-HCO₃ antiport, řady akvaporinů a apikálních chloridových kanálů. Sekreční funkce cholangiocyty je regulována řadou hormonů působících prostřednictvím cyklického adenosinmonofosfátu (cAMP). Tvorbu žluči bohaté na hydrogenuhlíčitany stimuluje sekretin, glukagon a vazoaktivní 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 humorálně. Vysokotuková dieta stimuluje vyloučení cholecystokininu (CCK) z duodenálních buněk, tento hormon se systémovou cirkulací dostává do žlučníku a stimuluje jeho evakuaci, pro odtok žluči do duodena je nutná relaxace Oddiho svěrače.

3.4 Metabolické funkce jater

3.4.1 Metabolismus sacharidů

Játra mají klíčové postavení v udržení přiměřené hladiny glukózy v krvi, hovoříme o **glukostatické funkci jater**. V případě nadbytku glukózy v krvi dochází v játrech k vyššímu vychytávání glukózy, zároveň je stimulována syntéza a uskladnění glykogenu, vyšší aktivitu vykazuje také glykolýza a lipogeneze. Naopak při poklesu glykemie játra udržují přiměřenou hladinu glukózy v krvi pomocí glykogenolýzy a glukoneogeneze. Během krátkodobého hladovění játra uvolňují dostatečné 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 fosfoenolpyruvátkarboxykinázy, 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 endoplazmatické retikulu hepatocytu především z glukoplastických aminokyselin a laktátu, z endoplazmatického retikula je transportována facilitovanou difúzí pomocí GLUT7. Do krve se glukóza dostává přes bazolaterální membránu hepatocytů rovněž facilitovanou difúzí, avšak pomocí glukózového transportéru GLUT2.

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, produkovaného endoteliálními buňkami, jsou syntetizovány v játrech. Maximální kapacita pro tvorbu plazmatických proteinů činí 20–50 g denně. Deplece plazmatických proteinů vede k indukci proliferačních procesů v játrech, projevujících se zvýšením počtu mitóz, zvětšením hmotnosti 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 se 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-reaktivního proteinu, ceruloplazminu, složky C3 komplementu, alfa-1-antitrypsinu či alfa-1-antichymotrypsinu). Jedná se o heterogenní skupinu plazmatických proteinů, jejichž koncentrace rychle stoupá v reakci na poškození tkáně např. zánětem. Indukce tvorby proteinů akutní fáze je zprostředkována cytokiny (IL-1, IL-6, tumor nekrotizující faktor), pouze však za permissivního účinku glukokortikoidů. Funkce proteinů akutní fáze jsou rozmanité, některé působí imunomodulačně, další jsou inhibitory proteáz a snižují proteolytickou aktivitu enzymů vylučovaných zánětlivými buňkami.

3.4.4 Metabolismus lipidů

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

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

V případě lipoproteinů spočívá funkce jater v tvorbě apoproteinů, které nejsou pouze nezbytnou solubilizační složkou lipoproteinových částic, ale uplatňují se i 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 lipoproteinů o velmi nízké hustotě (VLDL) jsou pak tyto lipidy vyloučeny do krve a zpracovány v tukové tkáni či kosterní svalovině. Lipoproteiny o velmi nízké hustotě obsahují apoB100, apoCII a apoE. Jejich zbytky – lipoproteiny o střední hustotě (IDL), obsahující apoB100 a apoE, jsou částečně vychytávány játry prostřednictvím LDL-receptorů, popřípadě jsou přeměněny v plazmě na LDL (po ztrátě apoE). Lipoproteiny o nízké hustotě poskytují cholesterol extrahepatálním tkáním. Přítomnost LDL-receptorů v játrech umožňuje opakovaný záchyt a zpracování cholesterolu.

Na metabolismu cholesterolu se významně podílejí také lipoproteiny o vysoké hustotě, které obsahují cholesterol, fosfolipidy a triacylglyceroly. Hlavními apoproteiny jsou apoAI a apoAII, 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.

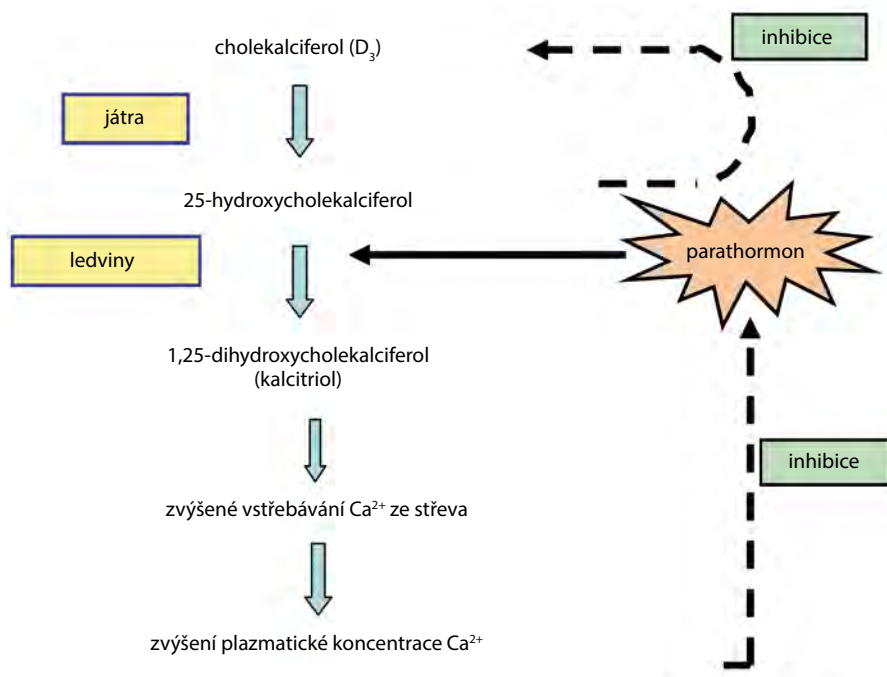
Vitamin A – retinol a jeho deriváty se obdobně jako další v tucích rozpustné vitaminy D, E a K vstřebává ze střeva a poté je transportován jako součást chylomikronů, popř. VLDL. Po vstupu do hepatocytů dochází k hydrolýze retinolesterů na volný retinol, který se váže na specifický protein RBS (retinol-binding 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 vitamínu 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 pak 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 vitamínu D_3 se tvoří v kůži vlivem ultrafialového záření. Ať už je vitamin D jakéhokoliv původu, je nezbytné jej aktivovat. Prvním krokem aktivace vitamínu D je v játrech probíhající 25-hydroxylace katalyzovaná cytochromem P450. Vzniklý 25-hydroxycholecalciferol je transportován do ledvin, kde za katalytického účinku parathormonu dochází k další hydroxylaci. Výsledkem je 1,25-dihydroxycholecalciferol (nazývaný také kalcitriol), 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 pravděpodobně 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 **vitamínu K** je produkována střevními bakteriemi. Tento vitamin je kofaktorem gama-glutamylkarboxylázy, enzymu endoplazmatického retikula, který je odpovědný za posttranslační karboxylaci zbytků ky-



Obr. 3.5 Aktivace vitamínu D

seliny 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 vitamínu K, způsobená poruchami trávení a vstřebávání tuků, nedostatkem vitamínu K při porušení střevní mikrobiální flóry či nejrůznějšími postiženími jater, je často provázena závažným krvácením.

3.6 Játra jako zásobárna mědi a železa

Měď je stopový prvek, který 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 % vstřebené mědi je vyloučeno žlučí. Přes bazolaterální membránu hepatocytu prostupuje pomocí Ctr1 (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 žlučí. Vazba na protein brání zpětnému vstřebání 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 zaopatření enzymatických reakcí zajišťujících transport elektronů. Vzhledem k tomu, že železo působí na buňky toxicky, je většina intracelulárního železa vázána na feritin.

3.7 Endokrinní funkce jater

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 pleiotropním růstovým účinkem, především však stimulační 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.

Játra se podílejí také na regulaci růstu. Růstový hormon stimuluje v játrech tvorbu několika polypeptidů, které vykazují strukturální podobnost s molekulou proinzulinu, a proto byly nazvány **insuline-like growth factors (IGF)**. Nejvýznamnější je IGF-I (dříve zvaný somatomedin C), jehož přítomnost spolu s růstovým hormonem je nezbytná pro zajištění normálního postnatálního růstu. Významně ovlivňuje také růst kostí do délky, zvyšuje zabudování sulfátu do růstových plotének a tím stimuluje jejich růst.

Další signální molekulou, která se tvoří především v játrech, je **trombopoetin**. Tento glykoproteinový hormon je hlavním stimulatorem megakaryopoézy a tvorby krevních destiček. Váže se na receptory progenitorových buněk v kostní dřeni a směřuje jejich další diferenciaci do megakaryocytové řady a podporuje také zrání megakaryocytů. Hepatocyty vytvářejí trombopoetin v konstantním množství, jeho plazmatická koncentrace je však nepřímo úměrná množství megakaryocytů a především krevních destiček, které hormon degradují po vazbě na specifický membránový receptor. V játrech je tvorba trombopoetinu umocněna interleukinem 6 (IL-6).

Játra přispívají k homeostáze železa produkcí **hepcidinu**. Hecpidin je peptidový hormon, který zabraňuje vstupu železa do plazmy, a to ze tří hlavních zdrojů, kterými jsou vstřebávání železa v duodenu, uvolnění recyklovaného železa z makrofágů a uvolnění železa ze zásob v játrech. Přestup železa přes cytoplazmatickou membránu enterocytů a pravděpodobně i makrofágů a hepatocytů je vázán na přítomnost proteinu ferroportinu. Hecpidin se váže na ferroportin, což vede k inhibici transportu železa z buněk. Tvorba hepcidinu je regulována koncentrací plazmatického železa. Při nedostatku železa se tvoří jen velmi malé nebo žádné množství hepcidinu, při nadbytku železa produkují hepatocyty více hepcidinu.

V roce 2012 byl identifikován cirkulující **angiotenzin podobný protein 8 (ANGPTL8)**, který se tvoří především v játrech a tukové tkáni. Předpokládalo

se, že se jedná o nový hormon podporující proliferaci beta-buněk Langerhansových ostrůvků pankreatu se slibným potenciálem pro léčbu diabetes mellitus. Byl proto přejmenován na **betatropin**. Výsledky několika recentních vědeckých prací však bohužel ukázaly, že tato očekávání byla předčasná a že ANGPTL8 neboli betatropin vykazuje pouze malý nebo žádný mitogenní účinek na beta-buňky.

3.8 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 septikemie, 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 přítomna také velká expozice metastatickým stimulům, některé produkty metabolismu jater mohou navíc vykazovat kancerogenní 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 antigen-prezentující buňky. Exprimují molekuly lidského leukocytárního antigenu (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**, které jsou aktivovány různými bakteriálními stimuly, jako jsou například endotoxin (lipopolysacharid – 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 produkováné Kupfferovými buňkami (prostanoidy, NO, reaktivní formy kyslíku – ROS). Kupfferovy buňky jsou pravděpodobně určujícími v indukcii imunologické tolerance v játrech. Produkují však také další cytokiny, které mohou imunitní reakci naopak podpořit. Interleukiny IL-12 a IL-18 se podílejí na řízení diferenciaci NK a podporují místní expanzi subpopulace cytotoxických NK, které produkují značné množství interferonu (IFN- γ) s antivirovým účinkem. IL-1b, IL-6, TNF- α a leukotrieny, rovněž původu z Kupfferových buněk, podporují infiltraci a antimikrobiální aktivitu neutrofilních granulocytů.

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

3.9 Regenerace jater

Regenerace jater je schopnost organismu obnovit původní buněčnou populaci a funkce jater po jejich poškození různé etiologie. Vzhledem k umístění v dutině břišní a zvláštnímu krevnímu zásobení jsou játra trvale vystavována mnoha látkám s potenciálně škodlivým účinkem. Zřejmě proto jsou vybavena mimořádnou a výjimečně účinnou schopností sebeobnovy po poškození. Na obnově jater se podílí jak buněčná hypertrofie, tak také hyperplazie. Regenerační schopnost jater je evolučně konzervovaný fenomén, který byl popsán u řady živočišných druhů včetně myši, potkanů, králíků, psů, prasat i primátů a také u člověka.

Nejčastěji užívaným modelem pro studium následné regenerační odpovědi je parciální 2/3 hepatektomie, ale reparační odpověď lze indukovat také toxickým poškozením jater (tetrachlormetan, D-galaktosamin, thioacetamid, acetaminofen, alkohol). Regenerace jater je unikátní model kontrolovaného růstu tkáně. Jedinečná je schopnost hepatocytů přejít z plně diferencovaného stavu, z klidové (G0) fáze buněčného cyklu do cyklu buněčného dělení. Tento děj probíhá synchronizovaně a hepatocyty do něj vstupují opakovaně. První vrchol syntézy DNA v hepatocytech se objevuje za 24 hodin

po parciální hepatektomii, mitóza následuje syntézu DNA za 6–9 hodin. Proliferace ostatních buněk, které jsou v játrech přítomné (cholangiocyty a sinusoidální endotelové buňky), je oproti hepatocytům zpožděna asi o 24 hodin.

Teorie o mechanismech, které jsou odpovědné za řízení regenerace jater, prošly rozsáhlým vývojem – od teorie hemodynamické, která za spouštěcí mechanismus regenerace jater považuje zvýšený průtok krve redukovanou jaterní tkání, přes teorii humorální, předpokládající existenci látek jaterního i extrahepatálního původu, které mohou indukovat nebo popřípadě inhibovat proliferaci procesy, až k představě o zásadní roli zvýšené funkční zátěže, které je zbytek jater po poškození vystaven. V současné době se předpokládá, že existují tři principiální regulační složky regenerace jater: cytokiny, růstové faktory a metabolické změny. Tyto tři regulační prvky jsou navzájem mnohonásobně provázány a tvoří komplexní síť odpovědnou za precizní řízení regenerace jater.

Regeneraci jater lze rozdělit na **fázi iniciační** (*priming*), kdy dochází k uvolnění prozánětlivých cytokinů TNF- α , IL-1 a IL-6, které jsou nezbytné pro aktivaci transkripčních faktorů (NF- κ B, STAT3). Poté následuje exprese řady genů (*immediate early genes*) kódujících

proteiny regulující buněčné aktivity charakteristické pro fázi G1. V průběhu další fáze – **propagace** dochází k expresi růstových faktorů (HGF, EGF, TGF- β) a k aktivaci dalších genů (*delayed gene response*) s následnou proliferací buněk. Proliferace hepatocytů začíná v periportální oblasti (v I. zóně jaterního acinu) a pokračuje během následujících 36–48 hodin do centrilobulární oblasti. Poslední fázi – **terminaci** regenerace jater byla dosud věnována nejmenší pozornost. Kromě TGF- β se pravděpodobně uplatňují i komponenty extracelulární matrix. V případě těžkého poškození hepatocytů, provázeného omezením proliferací schopnosti hepatocytů, dochází k aktivaci oválných buněk v játrech. Ty pak mohou diferencovat na hepatocyty, jak bylo uvedeno výše. Bylo prokázáno, že zdrojem hepatocytů v těžce postižených játrech mohou být také kmenové buňky původem z kostní dřene.

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

Literatura

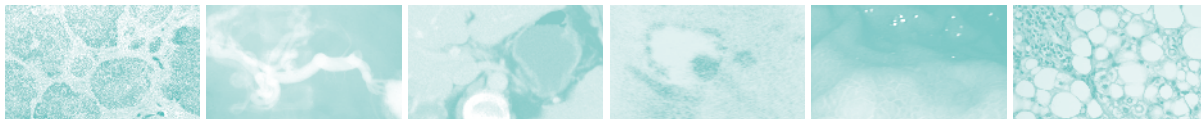
- Berkner KL. The vitamin K-dependent carboxylase. *J Nutr*, 2000; 130: 1877–1880.
- Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2005; 289: F8–F28.
- Forbes S, Vig P, Poulosom R, Thomas H, Alison M. Hepatic stem cells. *J Pathol*, 2002; 197: 510–518.
- Gebhardt R. Metabolic zonation of the liver: regulation and implication for liver function. *Pharmacol Therapeut*, 1992; 53 (33): 275–354.
- Gusarova V, Alexa CA, Na E, et al. ANGPTL8/betatrophin does not control pancreatic beta cell expansion. *Cell*, 2014; 159(3): 691–696.
- Hagenbuch B, Gui C. Xenobiotic transporters of the human organic anion transporting polypeptides (OATP) family. *Xenobiotica*, 2008; 38 (7–8): 778–801.
- Häussinger D. Liver regulation of acid-base balance. *Miner Electrolyte Metab*, 1997; 23 (3–6): 249–252.
- Higgins G, Anderson GM. Experimental pathology of the liver. Restoration of the liver of the white rat following partial surgical removal. *Arch Pathol*, 1931; 12: 186–202.
- Jelkman W. Molecular biology of erythropoietin. *Internal Med*, 2004; 43 (8): 649–659.
- Jia C. Advances in the regulation of liver regeneration. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2011; 5 (1): 105–121.
- 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, Schar Schmidt BF. Hepatocellular transport: role of ATP-binding cassette proteins. *Semin Liver Dis*, 1996; 16 (2): 201–210.
- Michalopoulos GK. Liver regeneration after partial hepatectomy: critical analysis of mechanistic dilemmas. *Am J Pathol*, 2010; 176: 2–13.
- Petersen BE, Bowen WC, Patrene KD, et al. Bone marrow as a potential source of hepatic oval cells. *Science*, 1999; 284: 1168–1170.
- Racanello V, Rehmann B. The liver as an immunological organ. *Hepatology*, 2006; 43: S54–S62.
- Reichert CO, da Cunha J, Levy D, Maselli LMF, Bydlowski SP, Spada C. Hcpidin: Homeostasis and diseases related to iron metabolism. *Acta Haematol*, 2017; 137 (4): 220–236.

Suchy FJ. Hepatobiliary function. In: Boron WF, Boulpaep EL (eds.). *Medical physiology: a cellular and molecular approach*. 2nd edition. Philadelphia: Saunders, 2009; 980–1007.

Traber MG, Kayden HJ. Preferential incorporation of α -tocopherol vs γ -tocopherol in human lipoproteins. *Am J Clin Nutr*, 1989; 49: 517–526.

SOUHRN

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



Diagnostika jaterních chorob

Květa Aiglová, Radan Brůha, Jiří Černoch, Jiří Doležal, Karel Dvořák, Jiří Ehrmann jr., Pavel Eliáš, Tomáš Fejfar, Soňa Fraňková, † Jiří Horák, Petr Hůlek, Jiří Pánek, Jaromír Petřtýl, Leoš Ungermann, Ondřej Urban, Vlastimil Válek, Tomáš Vaňásek, Libor Vítek

4.1 Anamnéza a objektivní nálezy

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 sportující muž bude mít pro posuzování svého pocitu únavy jiná měřítko 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 je nesnášenlivost alkoholu a tuků, pruritus nebo bolesti kloubů.

Neurčité bolesti v pravém podžebří jsou nejčastěji způsobeny 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

ru v játrech, 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 například u hypertyreózy či u rozvinuté Weberovy-Renduovy-Oslerovy hereditární teleangiektázie. Na dlaních, zvláště u mužů, nalézáme Dupuytrenovu kontrakturu, která je u nemocných s jaterní cirhózou častější, ale nemusí s ní být spojena. Mezi příznaky jaterních nemocí patří také vymizení ochlupení na hrudníku. Nález dilatovaných žil ve stěně břišní svědčí pro portální hypertenzi a má podobnou závažnost jako průkaz jicnových varixů. Jen vzácně vytvářejí dilatované žíly ve stěně břišní obraz připomínající hlavu Medúzy (*caput Medusae*).

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

cytopenii 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 a hlavní příznaky onemocnění 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 exspiriu je ve výši 4. žebra, v inspiriu až ve výši 5. žebra. Dolní okraj jater probíhá šikmo a promítá se zhruba do spojnici 9. žebra vpravo k 8. žeberní chrupavce vlevo.

Pro fyzikální vyšetření jater poklepem je důležité 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 žeberním obloukem (v pravém mezogastriu) celkové nebo ohraničené vyklenutí. U obézních lidí však ani značně zvětšená játra nezpůsobí zjiitelné vyklenutí břišní stěny.

■ 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 „přivykat“ postupně na hlubší palpaci. Jestliže u nemocného vyvoláme překotnou hlubokou palpaci 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 kaudálněji. Nemocného vyzveme, aby zhluboka dýchal, a synchronně s dýchačými pohyby posunujeme palpující ruce v inspiriu kraniálně a v exspiriu 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 jater (spolu s poklepem)
- charakter okraje
- konzistenci jater
- charakter povrchu
- citlivost
- případně 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 popsáním 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 tvrdý 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 cirhóza, nádory, polycystická choroba jater).

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

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

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

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

■ Vyšetření jater poklepem

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

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

■ Vyšetření jater poslechem

Poslech nad játry může poskytnout informaci ve dvou směrech. Můžeme slyšet jednak třetí šelest, který je synchronní s dýcháním a svým charakterem je shodný

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

■ Poznámky k fyzikálnímu vyšetření jater

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

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

velký význam vlídné a zejména klidné jednání lékaře spolu s využitím pomocných manévřů.

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

■ Hlavní příznaky onemocnění jater

Hlavními příznaky onemocnění jater jsou ikterus, portální hypertenze, ascites a jaterní encefalopatie. Touto problematikou se podrobně zabývá kapitola 5 Jaterní symptomy.

4.1.4 Vyšetření a hlavní příznaky onemocnění žlučníku

■ Anatomické uložení žlučníku

Žlučník, respektive jeho fundus, se promítá na přední stěnu břišní v místě průsečíku pravého žeberního oblouku a zevního okraje pravého přímého svalu břišního. Toto místo je vzdáleno 4–5 cm od střední čáry. Žlučník má spolu s játry dýchací souhyb, což je někdy v případě jeho zvětšení u astenické osoby patrné i pohledem.

■ Vyšetření žlučníku pohmatem

Pohmat žlučníku nás informuje o jeho velikosti a konzistenci. Při zánětu žlučníku vyvolává bolestivou reakci.

Hmatáme špičkami prstů jedné ruky, popřípadě pomocí tlaku druhé ruky položené na prstech ruky hmatající. Ostatní zásady jsou analogické jako u pohmatu jater.

Normální žlučník není hmatný. Zvětšený žlučník je hmatný jako hruškovitý útvar pohybuující se spolu s jaterním okrajem při inspiriu kaudálním směrem. Lze jej posunout prsty laterálně, nikoli kaudálně.

Podkladem zvětšení žlučníku může být:

- patologické zmnožení tekutiny ve žlučníku vlivem zánětu nebo stagnace žluči (hydrops žlučníku – žlučník je pružný, měkký nebo tužší podle stupně nitrožlučníkového tlaku)
- vyplnění kameny
- nádorová infiltrace (v těchto případech je žlučník tuhý až tvrdý)

Zánět žlučníku je podkladem pozitivivity **Murphyho příznaku**. Vyvineme bodový tlak v místě žlučníku (jedním prstem nebo spojenými palci obou rukou) a nemocného vyzveme, aby zhluboka dýchal. Nemocný není v tomto případě schopen hlubokého dýchání, protože náraz žlučníku na tlačící prst vyvolá bolestivou reakci.

Hmatný nebolestivý žlučník svědčí pro uzavěr extrahepatálních žlučových cest při zaklíněném kamenu na papile, při karcinomu Vaterovy papily a hlavy pankreatu – tzv. **Courvoisierovo znamení**.

■ Žlučníková kolika

Kolika je silná, většinou svírává bolest s vlnovitými zesíleními a poklesy v trvání několika minut. Je typická pro funkci dutých orgánů, respektive pro střídavé spazmy a uvolňování hladké svaloviny ve stěně těchto orgánů.

V plné míře platí tato charakteristika i pro žlučník s tím, že bolest je v tomto případě lokalizována v pravém podžebří a vyzařuje laterálně nebo až dozadu pod pravou lopatku.

Žlučníková kolika není jediným bolestivým projevem onemocnění žlučníku. V počátečních fázích onemocnění žlučníku se často vyskytuje čistá bolest viscerální, tupá, neurčitá, lokalizovaná v nadbřišku při střední čáře. K lateralizaci dochází až při hlubším postižení stěny žlučníku, kdy je drážděna seróza. Soma-

tická bolest, způsobená postižením serózy žlučníku nebo vzniklá při šíření zánětu do okolních struktur, může mít charakteristickou iradiaci frenickou (pravé rameno, pravá strana krku) nebo atypicky levostrannou (při spoluúčasti pankreatu).

Literatura

- Chrobák L, a kol. Propedeutika vnitřního lékařství. Praha: Grada Publishing, 2007; 139–150.
Kuntz E, Kuntz H-D. Hepatology. Berlin: Springer-Medizin Verlag, 2006.
Rodés J, et al. Textbook of Hepatology. Oxford: Blackwell Publishing, 2007.

■ Dyspepsie

Dyspepsie je velmi častým syndromem u cholecystopatií i mimo období akutního zjištění. Jde o nechutenství, nadýmání, říhání, tlak v nadbřišku a odpor k tučným jídlům.

- Sherlock S, Dooley J. Nemoci jater a žlučových cest (překlad 11. vydání. Sherlock S, Dooley J. Diseases of the Liver and Biliary System). Hradec Králové: Olga Čermáková, 2004.

SOUHRN

- V době dobré dostupnosti ultrazvukového vyšetření je anamnéza a vyšetření celkového stavu stále tím nejdůležitějším, co musíme správně provést již v začátku péče o nemocného s chorobou jater či žlučových cest.
- Důležitější než fyzikální vyšetření jater je vyšetření celkového stavu. Snáze poznáme ikterus, jaterní encefalopatii, atrofii svalů, ascites, pavoučkovité névy, palmární erytém, Dupuytrenovu kontrakturu či změny nehtů než konzistenci jater při pohmatu.

4.2 Laboratorní vyšetřovací metody

Libor Vitek

Poškození jaterní tkáně je v medicínské praxi velmi častou situací a laboratorní vyšetřování jaterních funkcí patří mezi základní vyšetřovací postupy ve většině lékařských oborů. Laboratorní diagnostika v hepatologii však dnes již zdaleka není založena jen na biochemických vyšetřeních, ale patří sem i analýzy hematologické, sérologické, imunologické a molekulárně genetické.

4.2.1 Biochemická vyšetření v hepatologii

V průběhu let se vytvořil standardní soubor biochemických vyšetření označovaných někdy jako jaterní testy nebo jaterní funkční testy, ačkoli se nejedná o funkční jaterní testy v pravém slova smyslu, ale spíše o surogátní markery nahrazující specifická funkční vyšetření jater.

Biochemické testy můžeme rozdělit do několika skupin podle různých hledisek (tab. 4.1).

4.2.1.1 Testy odrážející integritu hepatocytů

■ Aspartátaminotransferáza a alaninaminotransferáza

Aspartátaminotransferáza (AST) a alaninaminotransferáza (ALT) jsou nejčastěji používanými enzymy indikujícími hepatocelulární poškození, jiné enzymy (glutamátdehydrogenáza, laktátdehydrogenáza nebo glutathion-S-transferáza B) nejsou větším diagnostickým přínosem.

Tyto enzymy hrají významnou roli v glukoneogenezi a tvorbě glukózy z nesacharidových substrátů. Zatímco ALT je primárně lokalizovaná v játrech, AST je přítomna v řadě tkání, jako jsou srdce, kosterní svaly, ledviny, mozek, játra, pankreas či erytrocyty. Aspartátaminotransferáza se vyskytuje ve dvou izoformách – mitochondriální a cytosolické, alaninaminotransferáza je přítomna pouze v cytosolu. Proto elevace AST je prognosticky závažnější než zvýšení aktivity ALT a signalizuje nekrózu jaterní buňky.

V dospělosti je aktivita AST a ALT vyšší u mužů než u žen. U dětí do 15 let je aktivita AST o trochu vyšší než ALT. V dospělosti je pak aktivita AST o něco nižší

Tab. 4.1 Rozdělení biochemických vyšetření v hepatologii

testy odrážející integritu hepatocytů	ALT, AST
testy odrážející poruchy na úrovni žlučodů a kanikulárního pólu jaterní buňky	ALP, GGT
testy měřící syntetickou činnost jater	albumin, prealbumin, cholinesteráza, protrombinový komplex/koagulační faktory
testy měřící kapacitu jater transportovat organické anionty a odstraňovat endogenní a exogenní látky z cirkulace	bilirubin, žlučové kyseliny
testy měřící schopnost a kapacitu jater metabolizovat xenobiotika nebo endogenní látky	amoniak, CDT, lidokain, aminopyrin apod.
laboratorní vyšetření umožňující diagnózu specifických jaterních chorob	virové hepatitidy, hemochromatóza, Wilsonova nemoc, porfyrie, autoimunitní jaterní nemoci apod.

ALT – alaninaminotransferáza, AST – aspartátaminotransferáza, ALP – alkalická fosfatáza, GGT – gamaglutamyltransferáza, CDT – karbohydrát deficientní transferin

než ALT až do věku 60 let, kdy je již aktivita obou enzymů shodná. Sérové hodnoty AST a ALT jsou zvýšeny u většiny jaterních chorob, s výjimkou alkoholového jaterního poškození a Reyova syndromu je aktivita ALT většinou vyšší než AST. S nejvyššími hodnotami se setkáváme u virových hepatitid, polékového a toxického poškození jater, u akutní ischemie a cirkulačního šoku vedoucího až k akutní nekróze jater. Velikost zvýšení odráží rozsah jaterního poškození, ale nepřispívá k odhadu prognózy. Pokles hodnot může odrážet jak ústup onemocnění, tak velmi masivní nekrózu.

Zvýšení AST a ALT 3–20krát je typické pro akutní a chronické hepatitidy a toxické poškození jater včetně akutního poškození alkoholem, může být přítomno i u akutního pravostranného srdečního selhání (z venostázy v jaterních žilách s následnou hypoperfuzí jaterní tkáň vedoucí k dysfunkci až nekróze hepatocytů); zvýšení méně než třikrát provází jaterní steatózu, nealkoholovou steatohepatitidu (NASH) a chronické hepatitidy. Mírné zvýšení AST i ALT může být však přítomno i při intenzivním cvičení nebo myozitidě. U jaterních cirhóz, cholestatických onemocnění jater a jaterních neoplazií jsou sérové hodnoty AST a ALT většinou elevovány jen mírně. Těžká biliární kolika může být provázena až desetinásobnou elevací hodnot aminotransferáz, které se však ve většině případů do 72 hodin vrací k normě.

Hodnota poměru AST/ALT (de Ritisův index) je přínosná především u alkoholového poškození jater. Poměr AST/ALT vyšší než 2 je pokládán za specifický test pro alkoholové jaterní choroby. Při virové hepatitidě je typický poměr AST/ALT < 1, stoupá však na hodnoty > 1 při progresi do jaterní cirhózy. Nižší hod-

noty ALT u alkoholových poškození souvisejí pravděpodobně s deficitem pyridoxinu.

Aktivita obou enzymů je ovlivňována řadou okolností: hodnota kolísá o 10–30 % ze dne na den, a to u zdravých osob i při jaterním poškození. Existuje i korelace mezi tělesnou hmotností a aktivitou AST a ALT – u silně obézních osob jsou hodnoty obou enzymů až o 40 % vyšší, nejčastěji v důsledku rozvoje NASH. Aktivita AST je výrazně ovlivněna pohybovou aktivitou, po intenzivním cvičení mohou hodnoty stoupnout až trojnásobně. Podobný efekt má poškození kosterního svalstva i myokardu (typicky elevace AST při infarktu myokardu).

Asymptomatická elevace aktivit aminotransferáz koreluje také s celkovou mortalitou, podobně jako je tomu u zvýšené aktivity gamaglutamyltransferázy (GGT; viz dále). Tato asymptomatická elevace aktivit aminotransferáz má vysokou prevalenci – uvádí se, že postiženo je 10–20 % celkové populace, nejčastěji v důsledku alkoholového poškození a/nebo nealkoholového ztuhování jater.

4.2.1.2 Testy odrážející poruchy na úrovni žlučodů a kanikulárního pólu jaterní buňky

■ Alkalická fosfatáza

Alkalická fosfatáza (ALP) je tvořena skupinou izoenzymů, mezi které patří izoformy jaterní, kostní, střevní a placentární.

U zdravých osob je převážná část ALP v séru tvořena kostní a jaterní komponentou. V graviditě se významně zvyšuje aktivita placentární složky. Aktivita ALP je závislá na věku. Hodnoty jsou zvýšeny v dětství a pubertě až do 20 let, nižší jsou ve středním věku a ve stáří opět stoupají. Výše sérové hladiny koreluje s tělesnou hmotností a kouřením.

U jaterních onemocnění se s nejvyššími hodnotami setkáváme při cholestatických onemocněních. Je to způsobeno lokalizací ALP (ale i GGT) na kanalikulárním pólu hepatocytu a ve výstelce žlučových cest. Při cholestáze se detergentním působením žlučových kyselin tyto enzymy asociované s kanalikulárními membránami uvolňují. Současně se v důsledku přetlaku ve žlučových cestách otevírají těsná spojení mezi hepatocyty a ALP i GGT (ale i žlučové kyseliny) unikají paracelulárně do systémové cirkulace. Elevace aktivit ALP je tak přítomna při extrahepatální i intrahepatální cholestáze, zvýšení u pacientů s nádorovými onemocněními může být způsobeno jaterními nebo kostními metastázami. Někteří nemocní s maligními procesy mají v séru elevovaný placentární izoenzym ALP, který je výsledkem ektopické produkce ALP v maligní tkáni (Reganův izoenzym).

Mezi další mimojaterní příčiny elevace aktivity ALP patří většina kostních chorob, některá revmatologická onemocnění, vaskulitidy, hyperparatyreóza, hypertyreóza či akromegalie. Rovněž je nutné zmínit vzácnou rekurentní tranzitní hypofosfatázemii, která se nejčastěji objevuje u dětí do 5 let věku a je charakterizována až 30násobným zvýšením aktivity ALP, jež se spontánně normalizuje zhruba během tří měsíců.

Poločas ALP v séru je 3–5 dnů. Za určitých patologických stavů (např. nádorová onemocnění) však může ALP vytvářet komplexy s IgG či IgA a hovoříme o tzv. makrofosfatázemii.

Nízké hodnoty ALP jsou přítomny při hypotyreóze, perniciózní anemii, deficitu zinku a kongenitální hypofosfatázemii. Velmi nízké hodnoty byly popsány u fulminantní formy Wilsonovy choroby jako následek náhrady zinku jako kofaktoru ALP nadbytkem mědi.

■ Gamaglutamyltransferáza

Gamaglutamyltransferáza (GGT; nikoli široce užívaná zkratka GMT, která označuje enzym glycin-sarkosin N-metyltransferázu, enzym uplatňující se v metylačních reakcích a v homeostáze S-adenosylmethioninu) je přítomna v membránách mnoha tkání s exkretorickou nebo absorpční funkcí, především ledvin, pankreatu, jater, ale také sleziny, srdce a mozku. Vyskytuje se též v prostatě a seminálních vácích, což vysvětluje vyš-

ší aktivitu GGT u mužů. Gamaglutamyltransferáza je přítomna také v placentě, což je příčinou až pětinašobně vyšších aktivit GGT u novorozenců. Aktivita GGT v séru je závislá na věku – s věkem stoupá.

Gamaglutamyltransferáza je přítomna ve žlučových cestách, hepatocytech a ve tkáni pankreatických vývodů, nejvyšší koncentrace je v epitelálních buňkách drobných žlučovodů. Existuje však také ve fyziologicky nevýznamné induktibilní mikrozomální izoformě, která nabývá na klinickém významu například při abúzu alkoholu.

Hodnota GGT stoupá i u celé řady mimojaterních chorob – u srdečního infarktu, renální insuficience, bronchopulmonální obstrukční choroby, diabetu, při chronickém abúzu alkoholu nebo u onemocnění pankreatu.

Při onemocněních jater koreluje hodnota GGT s hodnotou ALP. Je považována za citlivější test hepatobiliárního onemocnění než ALP. Vzestup hodnoty GGT je při cholestáze v průměru dvanáctinásobný oproti trojnásobnému vzestupu ALP. Jen výjimečně je normální při hepatobiliárních onemocněních dětí.

Nejvyššími hodnotami jsou provázena onemocnění žlučových cest (zvýšení pětkrát a více), při jaterních onemocněních je elevace hodnot GGT většinou mírnější (dvakrát). Existují však i cholestatické syndromy s nízkou aktivitou GGT (v angličtině označované jako low-GGT cholestasis), které patří do skupiny vrozených cholestatických syndromů – benigní rekurentní intrahepatální cholestázy a progresivní familiární intrahepatální cholestázy (BRIC/PFIC).

Diagnostická hodnota GGT je limitována nízkou orgánovou specificitou. Mikrozomální izoenzym je snadno indukovatelný řadou exogenních látek, především alkoholem, ale i fenobarbitalem, estrogeny, fenytoinem, cimetidinem, heparinem, karbamazepinem či furosemidem. Vzestup je v průměru dvojnásobný, u fenytoinu až pětinašobný. Aktivita GGT je vyšší rovněž u kuřáků. Nemocní s diabetem, hypertyreózou, revmatoidní artritidou či bronchopulmonální obstrukční chorobou mají též vyšší hodnoty GGT – příčina je však nejasná. Rovněž po akutním infarktu myokardu se můžeme setkat až s několikatýdenním vzestupem hladiny GGT. Je pravděpodobné, že elevace aktivity GGT u těchto patologických stavů souvisí s fyziologickou funkcí GGT, tedy intracelulární syntézou glutathionu. Hodnoty GGT může zvyšovat také výrazná nadváha, a to až o 50 %. Aktivita GGT se zvyšuje postprandiálně.

Vyšší aktivita GGT je spojena s vyšší kardiovaskulární morbiditou a mortalitou a nemusí se nutně jednat o elevaci induktibilní mikrozomální izoformy, nýbrž o vrozeně vyšší aktivitu GGT.

Stanovení aktivity GGT je obecně doporučováno jako test chronické konzumace alkoholu. Využití citlivosti tohoto vyšetření je však limitováno individuální variabilitou a nespecifičností. Poločas elevace hodnoty GGT po přerušení konzumace alkoholu je dlouhý (26 dnů). V tomto případě je k potvrzení abúzu alkoholu velmi vhodná kombinace stanovení aktivity gama-glutamyltransferázy a hladiny karbohydrát deficientního transferinu (CDT; viz dále).

Izolovaná elevace GGT však může být také důsledkem expozice jinému induktoru (xenobiotika) či nikotinu. Gama-glutamyltransferáza může (podobně jako ALP nebo amylázy) tvořit komplexy s imunoglobuliny či apolipoproteiny, což může být další příčinou izolované elevace aktivit GGT.

4.2.1.3 Testy měřící syntetickou činnost jater

Játra syntetizují a do oběhu uvolňují řadu proteinů – albumin, koagulační faktory a lipoproteiny, ceruloplazmin, haptoglobin, transferin a alfa-1-antitrypsin. Měření jejich hodnot v séru umožňuje hrubý odhad syntetické kapacity jater.

■ Albumin

Sledování sérové hladiny albuminu je velmi jednoduchým vyšetřením umožňujícím hrubý odhad syntetické činnosti jater. Albumin je kvantitativně nejvýznamnějším sérovým proteinem syntetizovaným v játrech. U dospělých je celkové množství albuminu přibližně 500 g. Denní syntéza v játrech je 12–15 g. Poločas albuminu je 19–21 dnů, a proto není vhodným parametrem pro posouzení proteinové syntézy u akutních jaterních chorob. Sérová hladina albuminu není ovlivňována pouze jeho syntézou, ale i nutričním stavem pacienta, hormonálními vlivy, osmotickým tlakem a především distribučním prostorem a jeho katabolismem. Při hypergamaglobulinemii je pokles albuminu pouze relativní, není-li současně porušena proteosyntéza v hepatocytech.

Sérový albumin je typicky snížený u nemocných s dekompenzovanou jaterní cirhózou a ascitem. Dalšími možnými příčinami poklesu jsou nefrotický syndrom, protein ztrácející enteropatie, popáleniny, katabolické stavy a léčba kortikosteroidy. Sérová hladina albuminu velmi dobře koreluje s prognózou, a proto je i jedním z kritérií Childova-Pughova skóre. U nemocných s ascitem může být sérová hladina významně snížena únikem albuminu do peritoneální dutiny. K dalšímu snížení sérových koncentrací albuminu může u těchto pacientů

dojít iatrogeně při evakuační punkci ascitu, po které většinou albumin nebývá terapeuticky doplňován.

Vzestup hladiny albuminu je typický pro hemokoncentraci při dehydrataci a terapii diuretiky.

■ Prealbumin

Prealbumin má poločas pouze 1,9 dne, proto se jeho hladina používá pro hodnocení stavu proteosyntézy jaterním parenchymem u akutních jaterních lézí.

■ Změny gamaglobulinů

Polyklonální gamapatie je standardním nálezem u nemocných s jaterní cirhózou. Vzestup jednotlivých skupin gamaglobulinů je typický pro některá jaterní onemocnění – vzestup IgM pro primární biliární cirhózu, IgG pro autoimunitní a kryptogenní jaterní cirhózu, IgA pro alkoholovou cirhózu.

■ Cholinesteráza

Cholinesteráza je enzym hydrolyzující různé cholinové estery. Je obsažen v játrech, pankreatu, srdci i mozku, jeho fyziologická úloha však není známa.

Stanovení cholinesterázy v krvi má dvě indikační oblasti: diagnostiku jaterních chorob a predikci reakce na myorelaxancia při celkové anestezii. U jaterních chorob jeho aktivita klesá a odráží stupeň jaterní nedostatečnosti, a to jak při akutním, tak i chronickém jaterním onemocnění. Pokles může být o 50 % i více, není však bohužel specifický. Může se vyskytnout také u nemocných s akutním infarktem myokardu, plicní embolií, selháním ledvin i u dalších stavů. Naopak zvýšená hladina cholinesterázy může být u Gilbertova syndromu.

■ Koagulační faktory

V játrech je syntetizována řada koagulačních faktorů – faktor I (fibrinogen), faktor II (protrombin) a faktory V, VII, IX a X. Většina těchto faktorů v séru je v nadbytku a k poklesu dochází až při významné poruše proteosyntetické funkce jater. U jaterních chorob dochází ke koagulačním poruchám často.

Nejčastěji užíváme **stanovení protrombinového času** (Quickův test), který zachycuje aktivitu zevního koagulačního systému měřením konverze protrombinu na trombin v přítomnosti iontů Ca^{2+} a tkáňového

tromboplastinu. Vzhledem ke krátkému poločasu protrombinu odráží změny velmi rychle a citlivě, proto je významným vyšetřením především u akutních jaterních stavů nebo progresu chronického jaterního onemocnění do jaterního selhání. Výsledek vyšetření je udáván nejčastěji jako **INR** (international normalized ratio), což je poměr vyšetřovaného protrombinového času ku kontrolnímu. Za normální hodnoty je považováno rozmezí 0,75–1,25, hodnoty INR nad 1,5 jsou provázeny zvýšeným rizikem krvácení.

U akutních i chronických chorob může protrombinový čas sloužit jako prognostický ukazatel. Je jednou z komponent posuzování funkční zdatnosti jater podle Childa a Pughova.

Prodloužení protrombinového času není specifické pouze pro jaterní poruchy, může být přítomno rovněž u kongenitální deficiencie koagulačních faktorů, konzumpční koagulopatie, při deficitu vitamínu K či při interakci s některými léky (kumarinové preparáty).

4.2.1.4 Analyty měřící transportní a exkreční kapacitu jater

■ Bilirubin

Bilirubin je organický anion vznikající v játrech po rozpadu červených krvinek a při degradaci hemoglobinu. Malá část hemu pochází z myoglobinu a cytochromů. Ačkoli bilirubin byl po dlouhou dobu považován za látku potenciálně nebezpečnou, studie z poslední doby ukazují, že mírně zvýšené hladiny bilirubinu chrání před onemocněními podmíněnými oxidačním stresem.

Denně se tvoří 250–350 mg bilirubinu (přibližně 500 μmol), který je v játrech konjugován s kyselinou glukuronovou. Vzniklý bilirubin-diglukosiduronát je vylučován do žluči a dále do zažívacího traktu, kde je bakteriální mikroflórou dekonjugován na nekonjugovaný bilirubin a následně redukován na celou řadu redukčních produktů souborně nazývaných urobilinoidy, z nichž mezi nejznámější patří **urobilinogen**. Nekonjugovaný bilirubin i urobilinogen podléhají za určitých podmínek enterohepatální i enterosystémové cirkulaci.

Hladina bilirubinu v séru je měřena fotometricky po jeho derivatizaci s diazočínidlem v tzv. van den Bergově reakci. Podle průběhu této reakce dělíme bilirubin na přímo reagující, tzv. „**přímý**“ bilirubin, což je bilirubin konjugovaný, a dále na bilirubin reagující s diazočínidlem až po přidání tzv. akceleratoru, který uvolňuje intramolekulární vodíkové můstky uvnitř molekuly nekonjugovaného bilirubinu, a umožňuje tak

jeho reakci s diazočínidlem. Nekonjugovaný bilirubin proto nazýváme **bilirubinem „nepřímým“**.

Fyziologické hodnoty hladin bilirubinu v séru jsou v rozmezí 3–17 $\mu\text{mol/l}$, v novorozeneckém věku v závislosti na stupni zralosti až do 220–340 $\mu\text{mol/l}$. I přes běžně udávané výše uvedené fyziologické rozmezí je třeba uvést, že hodnoty bilirubinu pod 10 $\mu\text{mol/l}$ jsou spojeny s poměrně výrazným rizikem nemocí podmíněných oxidačním stresem, jako je například ateroskleróza, a bilirubin je v této souvislosti v současnosti považován za prognostický faktor se stejnou výpovědní hodnotou jako HDL-cholesterol.

Ženy mají významně nižší hladiny bilirubinu v séru v důsledku potenciace glukuronosylace bilirubinu v játrech vlivem estrogenů. Konjugovaný bilirubin je za normálních podmínek nacházen pouze ve stopách. Při vyšších hladinách nekonjugovaného bilirubinu (např. u Gilbertova syndromu nebo při hemolýze) nacházíme v séru až 20 % bilirubinu konjugovaného, což může někdy vzbuzovat diagnostické rozpaky. Je to dáno falešně pozitivní reakcí diazočínidla s nekonjugovaným bilirubinem. Sérová hodnota bilirubinu nezávisí pouze na jaterních funkcích, ale i na produkci bilirubinu, eventuálně jeho enterohepatální cirkulaci. Diurnální kolísání hodnot bilirubinu se pohybuje kolem 15–30 %, po nočním hladovění je asi o 20 % vyšší. Expozice UV světlu snižuje hodnoty až o 50 %. V graviditě hodnota bilirubinu klesá; ve 2. a 3. trimestru až o 33 %. Hodnoty bilirubinu snižuje rovněž perorální antikoncepce, a to až o 15 %.

Při konjugované hyperbilirubinémii při obstrukci žlučových cest jsou maximální hodnoty okolo 500 $\mu\text{mol/l}$. Hodnoty nad 500 $\mu\text{mol/l}$ jsou téměř vždy kombinací zvýšené tvorby a těžké jaterní poruchy. Hladina bilirubinu v séru je součástí Childova-Pughova klasifikačního skóre funkční zdatnosti jater.

Hodnoty bilirubinu mají i význam prognostický – především u primární biliární cirhózy a akutního jaterního selhání, ale jeho hodnota je významná i při pokročilé jaterní cirhóze. Výška hladiny není však prognostickým faktorem u akutních jaterních poruch.

Se vzestupem bilirubinu se však můžeme setkat i za stavů ovlivňujících energetický metabolismus – septické stavy, totální parenterální výživa, operační zátěž. Zhruba 7 % populace má částečnou deficienci bilirubin-uridin-difosfát-glukuronosyltransferázy, vedoucí k elevaci sérových hladin bilirubinu na hodnoty 17–70 $\mu\text{mol/l}$ – hovoříme o tzv. Gilbertově syndromu. S vyššími hodnotami se u těchto jedinců setkáváme pouze při delším hladovění nebo interkurentních infekcích.

Bilirubin v moči je vždy konjugovaný a provází situace, při kterých je v séru elevována hodnota konju-

govaného bilirubinu. Způsobuje tmavé zbarvení moči, které musí být odlišeno od jiných tmavých zbarvení moči. V moči lze bilirubin detekovat metodami suché chemie.

Delta-bilirubin – Vzniká při déletrvajícím konjugovanému hyperbilirubinemii reakcí mezi bilirubin-diglukosiduronátem a albuminem za vzniku pevné amidické vazby. Komplex se odbourává s polčasem albuminu (18–21 dnů). V diazo-reakci se chová podobně jako bilirubin konjugovaný s kyselinou glukuronovou, tedy dává přímou diazo-reakci. Na rozdíl od bilirubinu se však nedostává do moči. Vzniká poměrně často u nemocných s cholestázou. Na jeho přítomnost usuzujeme z diskrepantních výsledků přímého bilirubinu v séru a moči, lze jej však přímo stanovit pomocí vysokoúčinné kapalinové chromatografie (HPLC), tato metoda je však dostupná jen výjimečně.

■ Urobilinogen

Urobilinogen vzniká ve střevě při metabolismu bilirubinu, je eliminován stolicí, ale malá část prodělává enterohepatální cirkulaci. Za fyziologických podmínek se však prakticky nedostává do systémového oběhu a je téměř kompletně resekretován do žluči. Za podmínek vazivové přestavby jaterního parenchymu, obzvláště při závažnější portální hypertenzi, se ovšem významná část urobilinogenu dostává i do systémové cirkulace a urobilinogen jako látka relativně polární je vylučován ledvinami do moči. Výpovědní hodnota urobilinogenu v moči je však výrazně ovlivněna celou řadou faktorů, jako jsou například stav střevní mikroflóry, pH moči či přítomnost interferujících látek v moči.

Močový urobilinogen je detekován Ehrlichovým aldehydickým činidlem metodou suché chemie. Kvantitativní stanovení exkrece urobilinogenu nepřináší žádné další významné informace.

■ Žlučové kyseliny

Stanovení sérových žlučových kyselin je velmi senzitivním testem cholestatické jaterní léze. Pacienti s cholestatickými jaterními lézemi jsou často léčeni kyselinou ursodeoxycholovou a tato léčba musí být vysazena minimálně týden před plánovaným odběrem krve na stanovení žlučových kyselin. S nejvyššími hodnotami se setkáváme u primární biliární cirhózy, primární sklerotizující cholangitidy a u vrozených defektů v biosyntetické dráze žlučových kyselin nebo transportu žlučových pigmentů jaterní buňkou.

Stanovení celkových žlučových kyselin v krevním séru je významným diagnostickým a prognostickým markerem u intrahepatální cholestázy těhotných (ICP).

4.2.1.5 Testy měřící schopnost a kapacitu jater metabolizovat látky endogenní i xenogenní

■ Amoniak

Amoniak (NH_3) je produktem metabolismu aminokyselin a odráží úroveň syntézy urey v játrech. Dalším možným zdrojem amoniaku je jeho tvorba působením *H. pylori* v žaludku.

Stanovení amoniaku má řadu preanalytických omezení. Korelace je lepší při odběru arteriální než venózní krve. Plazma musí být oddělena od erytrocytů do jedné hodiny, u nemocných s cirhózou je ideální separace do 15 minut. U jaterních chorob se setkáváme se vzestupem hodnot především ve fázi jaterní insuficience. Vysoké hodnoty jsou přítomny rovněž při deficitu enzymů ureázového cyklu, při Reyeově syndromu a při akutní i chronické jaterní encefalopatii.

Hladina amoniaku je ovlivňována řadou faktorů a z pouhého izolovaného stanovení jeho hodnoty není možno jednoznačně usuzovat na stupeň jaterní poruchy detoxikace amoniaku. U novorozenců a dětí do tří let je hodnota až několikanásobně vyšší, hodnota po fyzické zátěži je až třikrát vyšší, kouření zvyšuje hodnotu o 10 $\mu\text{mol/l}$ po jedné cigaretě. Hodnota amoniaku je často zvýšena i u nejjaterních chorob a v různých situacích, jako jsou například akutní leukemie, krvácení do GIT, vysoký přívod proteinů v dietě, krevní transfuze či transplantace kostní dřeně.

■ Karbohydrát deficientní transferin

Karbohydrát deficientní transferin (CDT) je transferin, který nemá v postranním řetězci obvyklou sacharidovou komponentu. Glykosylace transferinu probíhá posttranslačně a je ovlivňována abúzem etanolu.

CDT je komplementárním markerem chronického abúzu alkoholu ke stanovení aktivity GGT.

■ Dynamické testy

Dynamické testy měří kapacitu jater metabolizovat cizorodé látky. Využívá se netoxických látek, které jsou metabolizovány pouze játry. Většina těchto látek je

Tab. 4.2 Dynamické testy

Název testu	Význam	Poznámka
indocyaninová zeleň (ICG)	klasický chromekkreční test hodnotící eliminační schopnost jater	dnes používán jen velmi zřídka
bromsulfoftalein (BSP)	klasický chromekkreční test hodnotící eliminační schopnost jater	pro vysoký výskyt toxických reakcí dnes již nepoužíván
galaktóza	eliminační test hodnotící funkční zdatnost jaterního parenchymu	intravenózní i perorální forma testu; měří se hladiny galaktózy v krvi, exkrece močí; existuje i dechová varianta testu
antipyrin	eliminační test hodnotící funkční zdatnost jaterního parenchymu	perorální podání antipyrinu s měřením úbytku jeho koncentrace v krvi; interference s léky, kouřením, dietními faktory a alkoholem
aminopyrin	eliminační test hodnotící funkční zdatnost jaterního parenchymu	stále více používán v dechové variantě testu s ^{13}C izotopem; nespolehlivý při nemocech štítné žlázy a při deficitech kyseliny listové a vitamínu B_{12}
kofein	eliminační test hodnotící funkční zdatnost jaterního parenchymu	perorální podání kofeinu s měřením úbytku jeho koncentrace v krvi; existuje i dechová varianta testu; interference s léky a kouřením
lidokain	eliminační test hodnotící funkční zdatnost jaterního parenchymu	i.v. podání lidokainu s měřením úbytku jeho koncentrace v krvi; interference s vysokými hladinami bilirubinu a některými léky; riziko nežádoucích reakce na lidokain
urea	test hodnotící funkční zdatnost jaterního parenchymu metabolizovat dusíkaté látky, vhodný pro nemocné s jaterní encefalopatií	i.v. podání značené ury a alaninu s měřením dynamiky koncentrací ury v moči a krvi a měřením produkce CO_2

metabolizována mikrozomálními enzymy, a proto provedené testy dobře charakterizují jaterní mikrozomální funkce, metabolismus závisí na počtu jaterních buněk a není výrazněji ovlivňován jaterním průtokem. Nejznámější jsou antipyrinový a aminopyrinový dechový test s přímým měřením metabolizované látky nebo při použití substrátu značeného stabilním izotopem ^{13}C s měřením vydechaného značeného CO_2 . Tyto testy jsou shrnuty v [tabulce 4.2](#).

4.2.1.6 Laboratorní vyšetření umožňující diagnostiku specifických jaterních chorob

V předchozí části byla popsána vyšetření, která se provádějí u většiny jaterních onemocnění. Existuje však celá řada testů, které jsou patognomické pro některé specifické jaterní choroby.

■ Laboratorní vyšetření při podezření na hemochromatózu

- **Saturace transferinu železem:** fyziologické rozmezí 19–49 %, pro hemochromatózu svědčí > 60 % u mužů a > 50 % u žen.
- **Plazmatické/sérové železo:** fyziologické rozmezí 6–29 $\mu\text{mol/l}$, pro hemochromatózu svědčí hodnoty > 30 $\mu\text{mol/l}$.
- **Feritin v séru:** fyziologické rozmezí 30–400 $\mu\text{g/l}$, pro hemochromatózu svědčí obvykle hodnoty vyšší než 1000 $\mu\text{g/l}$.
- **Železo v jaterní sušině:** fyziologické rozmezí 0–2000 $\mu\text{g/g}$ sušiny, pro hemochromatózu svědčí > 2000 $\mu\text{g/g}$ sušiny.
- **Genetické vyšetření:** změna na krátkém raménku 6. chromozomu, u 80 % postižených mutace C282Y nebo H63D.

■ Laboratorní vyšetření při podezření na Wilsonovu nemoc

- **Ceruloplazmin v séru:** fyziologické rozmezí je 0,2–0,6 g/l, pro Wilsonovu nemoc svědčí hladiny < 0,2 g/l, toto snížení je přítomno u 90 % postižených.
- **Hladina mědi v séru:** fyziologické rozmezí je 12–24 µmol/l, pro Wilsonovu nemoc svědčí hladiny > 24 µmol/l, mohou však být i v normě.
- **Volná měď v séru:** fyziologické rozmezí je 0–1,6 µmol/l, pro Wilsonovu nemoc svědčí zvýšení frakce nad 2,0 µmol/l.
- **Vylučování mědi moči:** fyziologické rozmezí je 0,03–1,26 µmol/l, pro Wilsonovu nemoc svědčí zvýšení nad 1,5 µmol/l; k dispozici je i zátěžový penicilaminový test.
- **Měď v jaterní sušině:** fyziologické rozmezí do 50 µg/g suché jaterní tkáně, u nemocných s Wilsonovou chorobou je pozitivním nálezem zvýšení nad 250 µg/g jaterní tkáně, vyšší hodnoty však nacházíme u cholestázy jakékoli etiologie.
- **Genetické vyšetření:** nejčastější mutace H1069Q je přítomna u 40–50 % vyšetřených.

■ Laboratorní vyšetření při podezření na porfyrickou nemoc

Porfyrie řadíme do skupiny poruch biosyntézy hemu, jejichž charakteristickým rysem je značná rozmanitost klinického obrazu. Z klinického pohledu je dělíme na porfyrie akutní a chronické. Nejčastější chronickou porfyrií je v České republice **porphyria cutanea tarda** (PCT), nejčastější akutní porfyrií je **akutní intermitentní porfyrie** (AIP).

Základní metody používané v diagnostice porfyrií jsou shrnuty v [tabulce 4.3](#).

• Stanovení porfobilinogenu (PBG) v čerstvé ranní moči:

Význam: Marker ataky akutní porfyrie, citlivější než kyselina delta-aminolevulová.

Referenční rozmezí: < 0,25 mg/dl

• Stanovení kyseliny delta-aminolevulové (ALA) v čerstvé ranní moči:

Význam: Podobně jako porfobilinogen je též ALA markerem ataky akutní porfyrie. Stanovení ALA v moči je důležité i pro diagnostiku otravy olovem (olovo reverzibilně inhibuje enzym ALA-dehydratázu) a plumboporfyrie.

Referenční rozmezí: < 0,45 mg/dl

Vyšetření obou analytů se provádí z 10 ml čerstvé moči. Porfobilinogen i kyselina delta-aminolevulová jsou citlivé na světlo, teplo, dobu skladování a výkyvy pH. Stanovení PBG má méně interferencí než ALA.

• Stanovení celkových porfyrinů ve sbírané moči a ve stolici:

Význam: Odpad celkových porfyrinů moči je markerem akutní i chronické porfyrické choroby, stejně tak jako tzv. sekundární koproporfyriurie.

Referenční rozmezí: < 200 µg/24 hodin

Podobně se stanovují i **celkové porfyriiny ve stolici** (ze vzorku cca 5 g stolice).

Referenční rozmezí: < 200 nmol/g sušiny

Existuje i soubor metod speciálních, které jsou v České republice k dispozici v hepatologické laboratoři Ústavu lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky (ÚLBLD) 1. LF UK a VFN v Praze (pracoviště autora). Mezi tyto metody řadíme:

- stanovení emisního maxima plazmatických porfyrinů
- HPLC frakcionace porfyrinů v moči a ve stolici
- vyšetření enzymových aktivit biosyntetické dráhy hemu (například stanovení aktivity ALA-dehydratázy)

Tab. 4.3 Laboratorní metody používané v diagnostice porfyrií

	ALA	PBG	Odpad celkových porfyrinů
porphyria cutanea tarda	v normě	v normě	> 500 µg/24 hodin
ataka akutní porfyrie	zvýšení	zvýšení	> 500 µg/24 hodin
akutní porfyrie v remisi	v normě	v normě	v normě
sekundární koproporfyriurie	v normě	v normě	200–500 µg/24 hodin
otrava olovem	zvýšení	v normě	> 200 µg/24 hodin

ALA – kyselina delta-aminolevulová, PBG – porfobilinogen