

 GRADA®

HEPATOLOGIE

5. VYDÁNÍ 2026



Petr Urbánek, Radan Brůha
editoři

URSOSAN® FORTE

500 mg potahované tablety
ursodeoxycholová kyselina



Vyšší síla 500 mg kyseliny ursodeoxycholové přináší zlepšení compliance pacientů.

Zkrácené informace o léčivém přípravku **URSOSAN FORTE 500 mg potahované tablety**.

Složení: Kyselina ursodeoxycholová (UDCA) 500 mg v 1 potahované tabletě. **Indikace:** Disoluce cholesterolových žlučových kamenů při současně zachované funkci žlučníku. Žlučové kameny se na RTG nesmějí zobrazovat jako stíny a jejich průměr nemá přesahovat 15 mm. Symptomatická léčba primární biliární cholangitidy (PBC) za předpokladu nepřítomnosti dekompenzované cirhózy jater. Hepatobiliární porucha při cystické fibróze u dětí od 6 let do 18 let. **Dávkování a způsob podání:** Přípravek URSOSAN FORTE je vhodný pro pacienty s tělesnou hmotností 47 kg a vyšší. *Disoluce cholesterolových žlučových kamenů:* 10 mg/kg/den pravidelně večer před spaním, obvykle 6 až 24 měsíců. *Symptomatická léčba PBC:* 14 ± 2 mg/kg/den. Během prvních třech měsíců se tablety užívají ve třech denních dávkách, po zlepšení hodnot jaterních testů se může denní dávka užívat jednou denně, večer, neomezeně dlouhou dobu. *Děti s cystickou fibrózou od 6 do méně než 18 let:* 20–30 mg/kg/den ve 2–3 dávkách. Tablety se polykají celé a nerozkousané. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na žlučové kyseliny a pomocné látky; akutní zánět žlučníku a žlučových cest; obstrukce žlučových cest; kalcifikované žlučové kameny; porušená kontraktilita žlučníku; časté biliární koliky; děti po neúspěšné porto-enterostomii nebo děti s biliární atrezií bez zajištění dobrého průtoku žluči. **Nežádoucí účinky:** Průjem, velmi vzácně kopřivka, bolest v pravém podžebří či dekompenzace cirhózy během léčby pokročilých stádií PBC, kalcifikace žlučových kamenů. **Interakce:** Cholestyramin, kolestipol, antacida obsahující hydroxid hlinitý nebo oxid hlinitý snižují vstřebávání a účinnost UDCA. Tyto přípravky je nutné užít 2 hodiny před, nebo 2 hodiny po podání UDCA. Současné podávání s ciprofloxacinem, dapsonem, nitrendipinem může vést ke snížení jejich účinku; s cyklosporinem může vést k ovlivnění jeho absorpce. Hypolipidemika (klofibrát) a estrogeny zvyšují sekreci cholesterolu do žluče, mohou podporovat tvorbu žlučových kamenů a tím zhoršují vyhlídky na úspěch léčeni. **Upozornění:** V průběhu léčby je třeba kontrolovat jaterní enzymy: v prvních 3 měsících ve čtyřtydenních intervalech, později 1× za čtvrt roku. Neužívat během těhotenství, pokud to není jednoznačně nezbytné. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** 10, 20, 30, 50, 60, 90 nebo 100 tablet. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Datum revize textu:** 14. 3. 2026. S podrobnějšími informacemi o přípravku se seznamte v SPC. Přípravek je vázán na lékařský předpis. **Výrobce a držitel rozhodnutí o registraci:** PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika.

PRO.MED.CS Praha a. s.

Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika

www.promed.cz

PRO.MED.CS
Praha a. s.

HCV VYLÉČENÍ ZA TÝDŇŮ

Rychlá léčba pomocí 8týdenního režimu[#]
přípravkem MAVIRET.

HCV = virus hepatitidy C

*SVR byla primárním cílovým ukazatelem účinnosti definovaným jako stanovení vyléčení HCV ve studiích fáze 3 a byla definována jako nedetekovatelná HCV RNA 12 týdnů po ukončení léčby (SVR12).

[#]Dávkování 8 týdnů se týká těch pacientů, kteří nebyli dosud léčeni, s fibrózou F0–F4 a nebo pacientů s GT1,2,4–6 bez cirhózy, kteří byli dříve léčeni kombinací peg-IFN + ribavirin ± sofosbuvir nebo sofosbuvir + ribavirin.

Zkrácené informace o léčivém přípravku

Název: Maviret 100 mg/40 mg potahované tablety,

Maviret 50 mg/20 mg obalené granule v sáčku

Složení: Jedna potahovaná tableta obsahuje glekaprevirum 100 mg a pibrentasvirum 40 mg. Jeden sáček obsahuje glekaprevirum 50 mg a pibrentasvirum 20 mg.

Indikace: Léčba chronické virové hepatitidy C u dospělých, dospívajících a dětí ve věku 3 let a starších. **Dávkování a doba léčby:** Doporučená perorální dávka u dospělých, i dospívajících nebo dětí s tělesnou hmotností nejméně 45 kg je 300 mg/120 mg (tři tablety 100 mg/40 mg). Doporučená perorální dávka u dětí ve věku od 3 do < 12 let je 150 mg/60 mg (3 sáčky) pro děti s tělesnou hmotností od 12 do < 20 kg, 200 mg/80 mg (4 sáčky) pro děti s tělesnou hmotností od 20 do < 30 kg a 250 mg/100 mg (5 sáček) pro děti s tělesnou hmotností od 30 do < 45 kg. Maviret se užívá nejednou jedenkrát denně s jídlem. Doporučená doba trvání léčby viz SmPC. **Zvláštní populace:** U pacientů s poruchou funkce ledvin a lehkou poruchou funkce jater není třeba dávku upravovat; u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater se Maviret nedoporučuje, těžká porucha funkce jater – viz kontraindikace. U pacientů po transplantaci jater nebo ledvin s cirhózou nebo bez ní je doporučena doba léčby 12 týdnů. Další informace týkající se dávkování viz SmPC. **Bezpečnost a účinnost přípravku Maviret u dětí < 3 roky nebo s tělesnou hmotností < 12 kg nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje. Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Pacienti s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C). Současné použití s léčivými přípravky obsahujícími atazanavir, atorvastatin, simvastatin, dabigatran-etexilát, ethinylestradiol, se silnými induktory P-gp a CYP3A (např. rifampicinem, karbamazepinem, ftrezalkou tečkovanou (Hypericum perforatum), fenobarbitalem,

fenytoinem a primidonem). **Zvláštní upozornění:** Reakce viru hepatitidy typu B: Pacienti s koinfekcí HBV/HCV jsou vystaveni riziku reakce HBV, a proto mají být monitorováni a má jim být poskytnuta péče podle aktuálních standardních léčebných postupů. Porucha funkce jater: Maviret se nedoporučuje u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B) a je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C). Pacienti, u kterých selhal předchozí režim zahrnující inhibitor NSA a/ nebo inhibitor NS3/4A: Přípravek Maviret není doporučen pro opakovanou léčbu pacientů s předchozí expozicí NS3/4A a/ nebo NSA. U diabetiků může po zahájení léčby infekce HCV přímo působícími antivirovými léky ke zlepšení kontroly glykemie, což může potenciálně vést k symptomatické hypoglykémii, proto je u nich potřeba pečlivě monitorovat glykémii, zejména v prvních 3 měsících, a v případě potřeby upravit jejich antidiabetickou medikaci. Laktóza: Přípravek Maviret obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat. Sodík: Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. Propylynglykol: Maviret 50 mg/20 mg obsahuje 4 mg propylynglykolu v jednom sáčku. **Interakce:** Glekaprevir a pibrentasvir jsou inhibitory P-glykoproteinu (P-gp), proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP) a polypeptidu transportujícího organické anionty (OATP) 1B1/3. Současné podávání přípravku Maviret s léčivými přípravky, které jsou substráty P-gp BCRP nebo OATP 1B1/3, může zvýšit jejich plazmatickou koncentraci a může vyžadovat úpravu jejich dávky. Současné podávání přípravku Maviret s léčivými přípravky, které jsou středně silnými induktory P-gp/CYP3A (např. oxkarbazepin, eslikarbazepin, lumakafor, krizotinib), může snížit plazmatické

koncentrace glekapreviru a pibrentasviru a není tedy doporučeno. Současné podávání přípravku Maviret s léčivými přípravky, které inhibují P-gp a BCRP (např. cyklosporin, kobicistat, dronedaron, itraconazol, ketokonazol, ritonavir), může zpomalit eliminaci glekapreviru a pibrentasviru a tím zvýšit plazmatickou expozici antivirových léčivých přípravků, které inhibují OATP 1B1/3 (např. elvitegravir, cyklosporin, darunavir, lopinavir), zvyšují systémové koncentrace glekapreviru. Pacienti léčení antagonisty vitamínu K: Během léčby přípravkem Maviret se může změnit funkce jater; je doporučeno pečlivě monitorování hodnot INR. **Těhotenství a kojení:** Údaje o podávání glekapreviru nebo pibrentasviru těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Přípravek Maviret není z preventivních důvodů během těhotenství doporučován. **Nežádoucí účinky:** **Velmi časté:** bolest hlavy a únava. **Časté:** průjem, nauzea, astenie, zvýšení hladiny celkového bilirubinu. **Uchovávaní:** Žádné zvláštní podmínky uchovávaní. **Balení:** Maviret 100 mg/40 mg: PVC/PE/PCTFE blistr s Al fólií, balení obsahuje 84 (4x21) tablet, Maviret 50 mg/20 mg: fóliové sáčky z PET/hliníku/polyethylenu, balení obsahuje 28 sáček. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Ludwigshafen, Německo. **Registrační čísla:** Maviret 100 mg/40 mg: EU/1/17/1213/001, Maviret 50 mg/20 mg: EU/1/17/1213/003. **Datum poslední revize SmPC:** 03/2023. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z veřejného zdravotního pojištění (pouze Maviret 100 mg/40 mg pro dospělé pacienty). Úhrada pro děti a dospívající nebyla dosud stanovena. *Seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku dříve, než jej předepíšete.*

AbbVie s.r.o., Metronom Business Center, Bucharova 2817/13, 158 00 Praha 5. Tel.: 233 098 111, www.abbvie.cz

HEPATOLOGIE

5. VYDÁNÍ 2026

Petr Urbánek, Radan Brůha
editoři



GRADA Publishing

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude **trestně stíháno**.
Automatizovaná analýza textů nebo dat ve smyslu čl. 4 směrnice 2019/790/EU a použití této knihy k trénování AI jsou **bez souhlasu nositele práv zakázány**.

Prof. MUDr. Petr Urbánek, CSc., prof. MUDr. Radan Brůha, CSc. – editoři

HEPATOLOGIE

5. vydání 2026

Kolektiv autorů:

MUDr. Hikmet Al-Hiti, Ph.D., MUDr. Simona Arientová, Ph.D., doc. MUDr. František Bělina, CSc.,
†prof. MUDr. Marie Brodanová, DrSc., prof. MUDr. Radan Brůha, CSc., prof. MUDr. Zuzana Červinková, CSc.,
MUDr. Karel Dvořák, Ph.D., prof. MUDr. Jiří Ehrmann st., CSc., MUDr. Tomáš Fejfar, Ph.D., MUDr. Soňa Fraňková, Ph.D.,
prof. MUDr. Jiří Froněk, Ph.D., FRCS, prof. MUDr. Michal Holub, Ph.D., prof. MUDr. Tomáš Honzík, Ph.D.,
prof. MUDr. Tomáš Hucl, Ph.D., prof. MUDr. Petr Hůlek, CSc., †MUDr. Helena Hůlková, Ph.D.,
prof. MUDr. Petr Husa, CSc., MUDr. Libuše Husová, Ph.D., MUDr. Václav Jirkovský, prof. MUDr. Mgr. Milan Jirsa, CSc.,
MUDr. Silvie Kelířová, doc. MUDr. Eva Kieslichová, Ph.D., prof. MUDr. Igor Kiss, Ph.D., MBA,
MUDr. Matěj Kočík, FEBS, MUDr. Radana Kotalová, CSc., MUDr. Karolína Krátká, Ph.D.,
MUDr. Kristýna Kubíčková, Ph.D., doc. MUDr. Otto Kučera, Ph.D., MUDr. Karin Malíčková, MUDr. Jan Maňák, Ph.D.,
prof. MUDr. Zdeněk Mareček, DrSc., prof. MUDr. Pavel Martásek, DrSc., MUDr. Irena Míková, Ph.D.,
doc. MUDr. František Novák, Ph.D., MUDr. Jaromír Petrtýl, CSc., doc. MUDr. Vlastimil Procházka, Ph.D.,
MUDr. Tomáš Rohan, Ph.D., doc. MUDr. Luděk Rožnovský, CSc., †prof. MUDr. Miroslav Ryska, CSc., MUDr. Peter Salaj,
doc. MUDr. Svataava Snopková, Ph.D., doc. MUDr. Eva Sticová, Ph.D., MUDr. Václav Šafka, Ph.D.,
MUDr. Štěpán Šembera, Ph.D., doc. MUDr. Jan Šperl, CSc., prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., MBA, FERA, FASN,
doc. MUDr. Pavel Trunečka, CSc., †prof. MUDr. Vladislav Třeška, DrSc., prof. MUDr. Ondřej Urban, Ph.D.,
prof. MUDr. Petr Urbánek, CSc., MUDr. Vlastimil Válek ml., MUDr. Tomáš Vaňásek, Ph.D.,
prof. MUDr. Libor Vítek, Ph.D, MBA, prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc., MBA, dr.h.c.

Recenzenti:

Prof. MUDr. Jiří Ehrmann, CSc.
Doc. MUDr. Martin Janičko, PhD.

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

© Grada Publishing, a.s., 2026

Cover Design © Grada Publishing, a.s., 2026

Vydala Grada Publishing, a.s.

Ú Průhonu 22, Praha 7

jako svou 10 563. publikaci

Obrazová dokumentace doc. MUDr. Eva Sticová, Ph.D., prof. MUDr. Vlastimil Válek st., CSc., MBA, EBIR

Obrázek 20.3 převzat z publikace El-Lababidi N, a kol. Dětská gastroenterologie, hepatologie a výživa pro klinickou praxi.

Praha: Grada Publishing 2025.

Obrázky v kapitole 2 a obr. 6.1a, 11.1, 11.12, 11.15, 11.33, 1.34 PhDr. Josef Bavor, obr. 3.3, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 3.10, 3.11, 4.1, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 7.3, 7.10, 9.1, 9.2, 11.39, 11.40, 11.44, 13.2, 13.5, 14.1, 15.1, 15.2, 15.6, 15.8, 15.9, 15.10, 15.12, 15.26, 15.27, 15.28, 15.32, 16.1, 16.2, 16.9, 17.2 (dle PhDr. Josefa Bavora), 17.3, 18.2, 18.4, 18.5, 18.6, 18.7, 18.8, 18.13, 18.14, 19.37, 19.39, 19.52, 19.86, 20.4, 20.6, 21.17d, 21.18b, 21.45, 21.52, 21.65b, 24.2 nakreslil dle předloh autorů MgA. Radek Krédl.

Pokud není uvedeno jinak, obrázky dle podkladů autorů zpracoval Antonín Plicka.

Odpovědná redaktorka Mgr. Helena Glezgová

Odborné redaktorky Mgr. Jitka Straková, Bc. Gabriela Glezgová

Sazba a zlom Antonín Plicka

Počet stran 936

Praha 2026

Vytiskla tiskárna Typodesign s.r.o., České Budějovice

Autoři a nakladatelství děkují společnostem AbbVie s.r.o., Gilead Sciences s.r.o., Medison Pharma s.r.o., Merck Sharp & Dohme s.r.o. a PRO.MED.CS Praha a.s. za podporu, která umožnila vydání publikace.



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 nevyplyvají pro autory ani pro nakladatelství žádné právní důsledky.

ISBN 978-80-271-6585-8 (pdf)

ISBN 978-80-271-5836-2 (print)

Editoři

prof. MUDr. Petr Urbánek, CSc.

Interní klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice, Praha

prof. MUDr. Radan Brůha, CSc.

IV. Interní klinika – klinika gastroenterologie a hepatologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

Kolektiv autorů

MUDr. Hikmet Al-Hiti, Ph.D.

Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

MUDr. Simona Arientová, Ph.D.

Klinika infekčních nemocí, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice, Praha

doc. MUDr. František Bělina, CSc.

Chirurgická klinika, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice, Praha

†prof. MUDr. Marie Brodanová, DrSc.

prof. MUDr. Radan Brůha, CSc.

IV. interní klinika – klinika gastroenterologie a hepatologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

prof. MUDr. Zuzana Červinková, CSc.

Ústav fyziologie, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova, Hradec Králové

MUDr. Karel Dvořák, Ph.D.

Oddělení gastroenterologie a hepatologie, Krajská nemocnice Liberec, a.s.

prof. MUDr. Jiří Ehrmann st., CSc.

II. interní klinika – gastroenterologická a geriatrická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

MUDr. Tomáš Fejfar, Ph.D.

II. interní gastroenterologická klinika, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova, a Fakultní nemocnice Hradec Králové

MUDr. Soňa Fraňková, Ph.D.

Klinika hepatogastroenterologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

prof. MUDr. Jiří Froněk, Ph.D., FRCS

Klinika transplantační chirurgie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

prof. MUDr. Michal Holub, Ph.D.

Klinika infekčních nemocí, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice, Praha

prof. MUDr. Tomáš Honzík, Ph.D.

Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

prof. MUDr. Tomáš Hucl, Ph.D.

Klinika hepatogastroenterologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

prof. MUDr. Petr Hůlek, CSc.

II. interní gastroenterologická klinika, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova, a Fakultní nemocnice Hradec Králové
Katedra interních oborů, Lékařská fakulta Ostravské univerzity, Ostrava

†MUDr. Helena Hůlková, Ph.D.

Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha
Ústav patologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

prof. MUDr. Petr Husa, CSc.

Klinika infekčních chorob, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

MUDr. Libuše Husová, Ph.D.

Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie, Brno

MUDr. Václav Jirkovský

II. interní gastroenterologická klinika, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova, a Fakultní nemocnice Hradec Králové

prof. MUDr. Mgr. Milan Jirsa, CSc.

Centrum experimentální medicíny, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha
Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky,
1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

MUDr. Silvie Kelifová

Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu,
1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy
a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

doc. MUDr. Eva Kieslichová, Ph.D.

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní péče,
1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

prof. MUDr. Igor Kiss, Ph.D., MBA

Masarykův onkologický ústav, Brno

MUDr. Matěj Kočík, FEBS

Klinika transplantační chirurgie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

MUDr. Radana Kotalová, CSc.

Pediatrická klinika, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

MUDr. Karolína Krátká, Ph.D.

Interní klinika, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

MUDr. Kristýna Kubíčková, Ph.D.

Klinické a výzkumné centrum pro střevní záněty,
ISCARE a. s., Praha

doc. MUDr. Otto Kučera, Ph.D.

Ústav fyziologie, Lékařská fakulta v Hradci Králové,
Univerzita Karlova, Hradec Králové

MUDr. Karin Malíčková

Klinické centrum ISCARE a. s., Praha

MUDr. Jan Maňák, Ph.D.

III. interní gerontometabolická klinika, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova, a Fakultní nemocnice Hradec Králové

prof. MUDr. Zdeněk Mareček, DrSc.

KlinMed, s.r.o., Praha

prof. MUDr. Pavel Martásek, DrSc.

Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu,
1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

MUDr. Irena Míková, Ph.D.

Klinika hepatogastroenterologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

doc. MUDr. František Novák, Ph.D.

IV. interní klinika – klinika gastroenterologie a hepatologie,
1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

MUDr. Jaromír Petrtýl, CSc.

IV. interní klinika – klinika gastroenterologie a hepatologie,
1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

doc. MUDr. Vlastimil Procházka, Ph.D.

II. interní klinika – gastroenterologická a geriatrická,
Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci
a Fakultní nemocnice Olomouc

MUDr. Tomáš Rohan, Ph.D.

Klinika radiologie a nukleární medicíny,
Lékařská fakulta Masarykovy univerzity
a Fakultní nemocnice Brno

doc. MUDr. Luděk Rožnovský, CSc.

Klinika infekčního lékařství, Lékařská fakulta
Ostravské univerzity a Fakultní nemocnice Ostrava

†prof. MUDr. Miroslav Ryska, CSc.

Chirurgická klinika, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice, Praha

MUDr. Peter Salaj

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

doc. MUDr. Svatava Snopková, Ph.D.

Klinika infekčních chorob, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

doc. MUDr. Eva Sticová, Ph.D.

Pracoviště klinické a transplantační patologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

MUDr. Václav Šafka, Ph.D.

Ústav fyziologie, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova, Hradec Králové
Katedra vojenského vnitřního lékařství a vojenské hygieny, Fakulta vojenského zdravotnictví, Univerzita obrany, Hradec Králové

MUDr. Štěpán Šembera, Ph.D.

II. interní gastroenterologická klinika, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova, a Fakultní nemocnice Hradec Králové

doc. MUDr. Jan Šperl, CSc.

Klinika hepatogastroenterologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., MBA, FERA, FASN

Klinika nefrologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

doc. MUDr. Pavel Trunečka, CSc.

Klinika hepatogastroenterologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

prof. MUDr. Vladislav Třeška, DrSc.

Chirurgická klinika, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova, a Fakultní nemocnice Plzeň

prof. MUDr. Ondřej Urban, Ph.D.

II. interní klinika – gastroenterologická a geriatrická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

prof. MUDr. Petr Urbánek, CSc.

Interní klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice, Praha

MUDr. Vlastimil Válek ml.

Klinika radiologie a nukleární medicíny, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

MUDr. Tomáš Vaňásek, Ph.D.

II. interní gastroenterologická klinika, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova, a Fakultní nemocnice Hradec Králové

prof. MUDr. Libor Vítek, Ph.D, MBA

IV. interní klinika a Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc., MBA, dr.h.c.

Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

Obrazová dokumentace

doc. MUDr. Eva Sticová, Ph.D.

Pracoviště klinické a transplantační patologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

prof. MUDr. Vlastimil Válek st., CSc., MBA, EBIR

Klinika radiologie a nukleární medicíny, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

Obsah

Předmluva k 5. vydání	XXIII
-----------------------------	-------

1 Historie (<i>†Marie Brodanová, Jiří Ehrmann st., Zdeněk Mareček</i>)	1
1.1 Starověk a Řecko	1
1.2 Řím	2
1.3 Renesance	3
1.4 Osmnácté a devatenácté století	3
1.5 Dvacáté století	7
1.5.1 Laboratorní vyšetření	7
1.5.2 Morfologické vyšetření	8
1.5.3 Virové hepatitidy	9
1.5.4 Transplantace jater	9
1.5.5 Léčba	10
1.6 Žlučové kameny	10
1.7 Rozvoj hepatologie v českých zemích	10
1.8 Vzdělávání	13

SEKCE I FYZIOLOGIE A PATOFYZIOLOGIE JATER

2 Makroanatomie jater (<i>Václav Šafka</i>)	19
2.1 Zevní anatomie jater	19
2.2 Vnitřní struktura jater	20
2.3 Funkční dělení jater	20
2.4 Portální systém	21
2.5 Lokality portosystémových kolaterál	21
2.6 Arteriální zásobení	22
2.7 Žilní drenáž	22
2.8 Jaterní cirkulace a mikrocirkulace	22
2.8.1 Portální strom	22
2.8.2 Sinusoidy	23
2.8.3 Arteriální zásobení	24
2.8.4 Jaterní žilní systém	24
2.8.5 Shrnutí regulace jaterního oběhu	24
2.9 Biliární systém	24

3 Funkce jater (Zuzana Červinková)	27
3.1 Funkční morfologie jater	27
3.2 Vychytávání, zpracování a sekrece látek hepatocyty	32
3.3 Tvorba a vylučování žluče	35
3.4 Metabolické funkce jater	36
3.4.1 Metabolismus sacharidů	36
3.4.2 Metabolismus aminokyselin a amoniaku	37
3.4.3 Syntéza proteinů	37
3.4.4 Metabolismus lipidů	38
3.5 Játra a vitaminy	39
3.5.1 Vitaminy rozpustné v tucích	39
3.5.2 Vitaminy rozpustné ve vodě	40
3.6 Játra jako zásobárna mědi a železa	41
3.7 Endokrinní funkce jater	41
3.8 Imunitní funkce jater	42
3.9 Regenerace jater	43
4 Enterohepatální osa (osa střevo-játra) (Libor Vítek)	47
4.1 Hlavní faktory ovlivňující interakci mezi střevem a játry	47
4.1.1 Střevní mikrobiom	47
4.1.2 Trávicí trakt a metabolismus žlučových kyselin a žlučových pigmentů	50
4.1.3 Enteroendokrinní funkce trávicího traktu	51
4.1.4 Další signalizační funkce trávicího traktu	51
4.2 Enterohepatální osa jako terapeutický cíl	51
5 Fibrogeneze (Zuzana Červinková, Otto Kučera)	53
5.1 Patogeneze fibrózy	53
5.2 Buňky podílející se na tvorbě extracelulární matrix	57
5.2.1 Jaterní hvězdicové buňky	58
5.2.2 Alternativní zdroje myofibroblastů ve fibrotických játrech	61
5.3 Regrese fibrotických změn	62
5.4 Experimentální modely jaterní fibrózy	64
5.5 Výhledy nových terapeutických možností	64

SEKCE II PŘÍSTUP K PACIENTŮM S JATERNÍMI NEMOCEMI

6 Diagnostické a vyšetřovací metody (Petr Hůlek, Tomáš Fejfar, Libor Vítek, Vlastimil Válek ml., Tomáš Rohan, Jaromír Petrtýl, Radan Brůha, Eva Sticová, Karel Dvořák, Ondřej Urban, Petr Urbánek)	71
6.1 Anamnéza a objektivní nález (Petr Hůlek, Tomáš Fejfar)	71
6.1.1 Anamnéza	71
6.1.2 Vyšetření celkového stavu	71
6.1.3 Fyzikální vyšetření jater	72
6.1.4 Vyšetření a hlavní příznaky onemocnění žlučníku	73
6.2 Laboratorní vyšetřovací metody užívané v hepatologii (Libor Vítek)	75
6.2.1 Biochemická vyšetření v hepatologii	75
6.2.2 Sérologická laboratorní vyšetření u jaterních chorob	83
6.2.3 Imunologická vyšetření v diagnostice jaterních onemocnění	83
6.3 Vyšetřování hepatobiliárního systému – zobrazovací metody (Vlastimil Válek ml., Tomáš Rohan)	84
6.3.1 Skiografie a skiaskopie	84
6.3.2 Abdominální ultrasonografie	84

6.3.3	Počítačová tomografie	86
6.3.4	Magnetická rezonance	89
6.3.5	Pozitronová emisní tomografie – PET/CT, PET/MR	90
6.3.6	Nukleární medicína – SPECT, funkční vyšetření	91
6.3.7	Angiografické vyšetření břicha a vaskulární intervenční výkony	92
6.4	Biopsie jater (<i>Jaromír Petrtýl, Radan Brůha</i>)	94
6.4.1	Necílená jaterní biopsie	94
6.4.2	Cílená jaterní biopsie	96
6.5	Morfologické vyšetření v hepatologické diagnostice (<i>Eva Sticová</i>)	100
6.5.1	Makroskopické vyšetření jaterního parenchymu	100
6.5.2	Zpracování vzorku jaterní tkáně	101
6.5.3	Mikroskopické obrazy jaterní tkáně	102
6.6	Neinvasivní metody hodnocení jaterní fibrózy (<i>Karel Dvořák, Tomáš Fejfar</i>)	117
6.6.1	Sérové biomarkery a skórovací systémy	117
6.6.2	Jaterní elastografie	120
6.6.3	Cíle stagingu jaterní fibrózy	125
6.7	Perkutánní transhepatální výkony (<i>Jaromír Petrtýl, Radan Brůha</i>)	126
6.7.1	Indikace k perkutánním transhepatálním výkonům	126
6.7.2	Kontraindikace perkutánních transhepatálních výkonů	126
6.7.3	Postup provedení	127
6.7.4	Perkutánní výkony na žlučových cestách	127
6.7.5	Komplikace perkutánních transhepatálních výkonů	129
6.8	Vizualizace žlučových cest	131
6.8.1	Transpapilární cholangioskopie (<i>Ondřej Urban</i>)	131
6.8.2	Transhepatální cholangioskopie (<i>Jaromír Petrtýl, Petr Urbánek</i>)	138
7	Intenzivní péče v hepatologii (<i>Jan Maňák, Eva Kieslichová</i>)	143
7.1	Obecné zásady a principy intenzivní péče (<i>Jan Maňák</i>)	143
7.2	Akutní selhání jater (<i>Eva Kieslichová</i>)	144
7.2.1	Definice	144
7.2.2	Klasifikace	144
7.2.3	Epidemiologie	144
7.2.4	Etiologie a klinický obraz	146
7.2.5	Patofyziologie	151
7.2.6	Diagnostika	154
7.2.7	Biopsie jater	155
7.2.8	Diferenciální diagnostika	156
7.2.9	Léčba	156
7.3	Nemocný s chronickým onemocněním jater v intenzivní péči (<i>Jan Maňák</i>)	163
7.3.1	Vnitřní prostředí, metabolická péče a výživa	164
7.3.2	Renální insuficience a hepatorenální syndrom	164
7.3.3	Infekční komplikace	165
7.3.4	Krvácení z varixů jícnu a žaludku	165
7.3.5	Jaterní encefalopatie	165
7.3.6	Kterí pacienti patří na jednotku intenzivní péče?	166
7.4	Akutní selhání jater nasedající na selhání chronické (<i>Eva Kieslichová</i>)	167
7.4.1	Definice	167
7.4.2	Diagnostika	168
7.4.3	Diferenciální diagnostika	168
7.4.4	Epidemiologie	168
7.4.5	Etiopatogeneze	168
7.4.6	Selhání orgánů	169

7.4.7 Průběh onemocnění	171
7.4.8 Léčba	171
8 Nutriční péče v hepatologii (Radan Brůha)	173
8.1 Epidemiologie	173
8.2 Výskyt malnutrice/sarkopenie u pacientů s cirhózou	174
8.3 Patogeneze malnutrice a sarkopenie u cirhózy	174
8.4 Screening rizika malnutrice a hodnocení nutričního stavu u pacientů s cirhózou	176
8.5 Nutriční intervence u pacientů s cirhózou	178
8.5.1 Obecná opatření	178
8.5.2 Stravovací návyky a nutriční doplňky	181
8.5.3 Suplementace mikronutrientů	181
8.5.4 Enterální a parenterální výživa	182
9 Poruchy tvorby krve a krevní srážlivosti (Peter Salaj, Petr Urbánek)	185
9.1 Epidemiologie	185
9.2 Alterace hemopoézy	185
9.2.1 Anemie	185
9.2.2 Poruchy leukocytů	188
9.2.3 Trombocytopenie	188
9.2.4 Zvláštní stavy mající vliv na krvetvorbu	188
9.3 Poruchy hemokoagulace	189
9.3.1 Alterace hemostázy	189
9.3.2 Laboratorní monitorace koagulace	191
9.3.3 Krvácení	193

SEKCE III KLINICKÉ DŮSLEDKY CHRONICKÝCH JATERNÍCH NEMOCÍ

10 Jaterní cirhóza (Radan Brůha, Jaromír Petrtýl)	197
10.1 Epidemiologie	197
10.2 Etiologie a klasifikace	197
10.3 Patogeneze a vývoj cirhózy	199
10.4 Diagnostika	202
10.5 Léčba	206
10.5.1 Specifická léčba cirhózy podle vyvolávajícího agens	206
10.5.2 Obecná opatření v léčbě cirhózy	207
10.5.3 Léky ovlivňující průběh nemoci	207
10.6 Prognóza	209
10.7 Hodnocení kvality života	212
10.8 Těhotenství a porod při jaterní cirhóze	212
10.9 Sledování pacientů s jaterní cirhózou	212
11 Portální hypertenze a její komplikace (Václav Šafka, Jaromír Petrtýl, Radan Brůha, Tomáš Fejfar, Vladimír Tesař, Karolína Krátká, Hikmet Al-Hiti, Václav Jirkovský, Petr Hůlek)	215
11.1 Patofyziologie portální hypertenze (Václav Šafka)	215
11.1.1 Definice	215
11.1.2 Jaterní cévní odpor	215
11.1.3 Sřevní dysfunkce	216
11.1.4 Hypersplenismus	217
11.1.5 Kolaterální řečiště	217

11.1.6	Poruchy splachnického a systémového oběhu	218
11.1.7	Ascites a fluidotorax	219
11.1.8	Stadia portální hypertenze z hlediska oběhových změn	219
11.1.9	Poruchy imunity	221
11.1.10	Jaterní encefalopatie	222
11.1.11	Portální hypertenze versus jaterní insuficience	222
11.2	Hodnocení portální hypertenze (<i>Jaromír Petrtýl, Radan Brůha</i>)	223
11.2.1	Neinvazivní metody	223
11.2.2	Endoskopické metody	224
11.2.3	Invazivní metody	224
11.3	Krvácení při portální hypertenzi (<i>Tomáš Fejfar, Radan Brůha</i>)	226
11.3.1	Jícnové varixy	226
11.3.2	Žaludeční varixy	241
11.3.3	Rektální varixy	245
11.3.4	Ektopické varixy	246
11.3.5	Portální hypertenzní gastropatie	246
11.3.6	Budoucnost léčby portální hypertenze	246
11.3.7	Léčba krvácení při prehepatální portální hypertenzi	247
11.4	Ascites (<i>Radan Brůha, Jaromír Petrtýl</i>)	251
11.4.1	Epidemiologie	251
11.4.2	Klasifikace	251
11.4.3	Patogeneze	251
11.4.4	Diagnostika	252
11.4.5	Léčba	254
11.4.6	Stavy komplikující přítomnost ascitu	256
11.5	Spontánní bakteriální peritonitida (<i>Radan Brůha, Jaromír Petrtýl</i>)	257
11.5.1	Epidemiologie	257
11.5.2	Patogeneze	257
11.5.3	Diagnostika	258
11.5.4	Léčba	259
11.5.5	Profylaxe	259
11.5.6	Prognóza	260
11.6	Jaterní encefalopatie (<i>Radan Brůha, Jaromír Petrtýl</i>)	261
11.6.1	Epidemiologie	261
11.6.2	Klasifikace	261
11.6.3	Patogeneze	263
11.6.4	Diagnostika	263
11.6.5	Léčba	266
11.6.6	Prognóza	269
11.7	Hepatorenální syndrom (<i>Vladimír Tesař, Karolína Krátká</i>)	270
11.7.1	Akutní poškození ledvin u ascitické jaterní cirhózy	270
11.7.2	Diagnostika akutního poškození ledvin u pacientů s jaterní cirhózou	271
11.7.3	Definice hepatorenálního syndromu a akutního poškození ledvin u pacientů s jaterní cirhózou	272
11.7.4	Patogeneze hepatorenálního syndromu	272
11.7.5	Prevence hepatorenálního syndromu	274
11.7.6	Léčba hepatorenálního syndromu	274
11.8	Hepatopulmonální syndrom a portopulmonální hypertenze (<i>Hikmet Al-Hiti</i>)	276
11.8.1	Hepatopulmonální syndrom	276
11.8.2	Portopulmonální hypertenze	277
11.9	Transjugulární intrahepatální portosystémová spojka (<i>Václav Jirkovský, Petr Hůlek</i>)	280

11.9.1 Historie TIPS	281
11.9.2 Technika vytvoření TIPS	282
11.9.3 Indikace TIPS	284
11.9.4 Hemodynamické změny po vytvoření TIPS a kontraindikace TIPS	285
11.9.5 Dysfunkce TIPS	286
11.9.6 Komplikace TIPS	289

SEKCE IV SPECIFICKÉ JATERNÍ NEMOCI

12 Alkohol a játra (<i>Tomáš Zima, Radan Brůha, Libor Vítek, Milan Jirsa</i>)	295
12.1 Epidemiologie konzumace alkoholu	295
12.2 Metabolismus etanolu	299
12.2.1 Resorpce a vylučování etanolu	299
12.2.2 Oxidace etanolu alkoholdehydrogenázou	300
12.2.3 Mikrozomální etanolový oxidační systém	301
12.2.4 Kataláza	302
12.3 Patobiochemie akutní a chronické intoxikace etanolem	302
12.3.1 Akutní intoxikace	302
12.3.2 Chronická intoxikace	303
12.3.3 Etanol a oxidační stres	304
12.3.4 Vybrané patogenetické mechanismy vzniku nemocí	306
12.4 Dědičná predispozice k poškození jater alkoholem a k závislosti na alkoholu	308
12.4.1 Dědičná predispozice k chronickému poškození jater alkoholem	308
12.4.2 Dědičná predispozice k chronickému etylismu	309
12.5 Poškození organismu alkoholem	309
12.5.1 Alkohol a kardiovaskulární systém	309
12.5.2 Alkohol a nádorové bujení	310
12.5.3 Další nemoci asociované s alkoholem	310
12.6 Laboratorní vyšetření abúzu alkoholu a metody stanovení etanolu	310
12.6.1 Stanovení etanolu	310
12.6.2 Biochemická vyšetření a laboratorní markery abúzu alkoholu	311
12.7 Alkoholová nemoc jater	312
12.7.1 Klinický obraz	312
12.7.2 Detekce a hodnocení aktivního abúzu alkoholu	314
12.7.3 Léčba	314
12.7.4 Prognóza	317
13 Metabolickou dysfunkcí podmíněné steatotické onemocnění jater (<i>Pavel Trunečka, Irena Míková</i>) ...	319
13.1 Úvod a definice onemocnění	319
13.2 Epidemiologie	321
13.3 Etiopatogeneze	321
13.4 Diagnostika	324
13.5 Průběh onemocnění	328
13.6 Léčba	330
13.6.1 Režimová a dietní opatření	330
13.6.2 Farmakoterapie	331
13.6.3 Chirurgická léčba	333
14 Toxické poškození jater (<i>Jan Šperl, Zuzana Červinková</i>)	337
14.1 Základní mechanismy toxického poškození jater	337

14.2	Typy jaterních lézí	340
14.2.1	Hepatocelulární poškození	340
14.2.2	Polékové cholestatické poškození jater	341
14.2.3	Akutní polékové reakce smíšeného typu	342
14.2.4	Poléková steatóza	343
14.2.5	Chronické polékové jaterní léze	343
14.2.6	Nádory jater a další onemocnění	343
14.3	Klinické poznámky	343
14.3.1	Definice	343
14.3.2	Vnímavost vůči hepatotoxickému účinku xenobiotika	344
14.3.3	Klinický obraz a diagnostika	344
14.3.4	Diferenciální diagnostika	346
14.3.5	Léčba	346
14.3.6	Prognóza	346
14.3.7	Specifika dekompenzované jaterní cirhózy	346
15	Infekční choroby jater (<i>Petr Husa, Petr Urbánek, Jan Šperl, Soňa Fraňková, Luděk Rožnovský, Svatava Snopková, Michal Holub, Simona Arientová, Libuše Husová</i>)	349
15.1	Virová hepatitida A (<i>Petr Husa</i>)	349
15.1.1	Etiologie a epidemiologie	349
15.1.2	Patofyziologie	350
15.1.3	Klinický obraz	350
15.1.4	Diagnostika a diferenciální diagnostika	351
15.1.5	Komplikace	351
15.1.6	Léčba	353
15.1.7	Prognóza	353
15.2	Virová hepatitida B (<i>Petr Husa, Petr Urbánek</i>)	353
15.2.1	Etiologie	353
15.2.2	Epidemiologie	357
15.2.3	Patofyziologie	357
15.2.4	Klinický obraz	358
15.2.5	Diagnostika	362
15.2.6	Komplikace	362
15.2.7	Léčba	362
15.2.8	Prognóza	365
15.3	Virová hepatitida C (<i>Petr Urbánek, Petr Husa</i>)	366
15.3.1	Etiologie	366
15.3.2	Epidemiologie	368
15.3.3	Klinický obraz	369
15.3.4	Diagnostika	370
15.3.5	Léčba	371
15.3.6	Screening infekce HCV	375
15.3.7	Sledování pacientů po úspěšné protivirové léčbě	376
15.4	Virová hepatitida D (<i>Petr Husa, Jan Šperl</i>)	378
15.4.1	Etiologie	379
15.4.2	Patofyziologie	379
15.4.3	Klinický obraz	379
15.4.4	Diagnostika	380
15.4.5	Komplikace	380
15.4.6	Léčba	380
15.4.7	Prognóza	384
15.4.8	Prevence a profylaxe	384

15.5	Virová hepatitida E (<i>Petr Husa, Petr Urbánek</i>)	384
15.5.1	Etiologie a epidemiologie	384
15.5.2	Patofyziologie	386
15.5.3	Klinický obraz	386
15.5.4	Diagnostika a diferenciální diagnostika	386
15.5.5	Komplikace	386
15.5.6	Léčba	388
15.5.7	Prognóza	388
15.5.8	Prevence a profylaxe	388
15.6	Virové hepatitidy u imunosuprimovaných pacientů (<i>Jan Šperl, Soňa Fraňková</i>)	388
15.6.1	Infekce virem hepatitidy B	388
15.6.2	Infekce virem hepatitidy C	394
15.6.3	Infekce virem hepatitidy E	395
15.7	Očkování proti virovým hepatitidám (<i>Luděk Rožnovský</i>)	397
15.7.1	Očkování proti virové hepatitidě A	398
15.7.2	Očkování proti virové hepatitidě B	403
15.7.3	Očkování proti virové hepatitidě C	411
15.7.4	Očkování proti virové hepatitidě D	412
15.7.5	Očkování proti virové hepatitidě E	412
15.8	Jiná virová onemocnění jater	414
15.8.1	Virus lidského imunodeficitu (<i>Petr Husa, Svatava Snopková</i>)	414
15.8.2	Herpetické infekce a covid-19 (<i>Michal Holub, Simona Arientová</i>)	416
15.8.3	Vzácnější virová onemocnění jater (<i>Petr Husa, Libuše Husová</i>)	424
15.8.4	Viry jako spouštěče autoimunitní hepatitidy (<i>Petr Husa, Libuše Husová</i>)	426
15.9	Bakteriální infekce jater (<i>Michal Holub, Simona Arientová</i>)	428
15.9.1	Infekce jater vyvolané spirochetami	428
15.9.2	Infekce jater vyvolané grampozitivními bakteriemi	430
15.9.3	Infekce jater vyvolané gramnegativními bakteriemi	432
15.9.4	Infekce jater vyvolané mykobakteriemi	435
16 Autoimunitní onemocnění jater (<i>Petr Urbánek, Karin Maličková, Tomáš Fejfar, Soňa Fraňková, Tomáš Vaňásek, Kristýna Kubičková</i>)		439
16.1	Autoprotilátky se vztahem k jaterním onemocněním (<i>Petr Urbánek, Karin Maličková</i>)	439
16.1.1	Detekční metody	439
16.1.2	Antinukleární protilátky	443
16.1.3	Protilátky proti hladkému svalu a proti aktinu	446
16.1.4	Protilátky proti mikrozomům jater a ledvin	447
16.1.5	Protilátky proti jaternímu cytosolu typu 1	449
16.1.6	Protilátky proti solubilnímu jaternímu antigenu	450
16.1.7	Protilátky proti cytoplazmě neutrofilních leukocytů	450
16.1.8	Protilátky proti asialoglykoproteinovému receptoru	451
16.1.9	Antimitochondriální protilátky	452
16.2	Autoimunitní hepatitida (<i>Petr Urbánek</i>)	455
16.2.1	Epidemiologie	456
16.2.2	Definice a patofyziologie onemocnění	456
16.2.3	Klinický obraz	458
16.2.4	Diagnostika	460
16.2.5	Diferenciální diagnostika	461
16.2.6	Léčba	462
16.2.7	Prognóza	468
16.3	Primární biliární cholangitida (<i>Tomáš Fejfar, Soňa Fraňková</i>)	469

16.3.1	Epidemiologie	469
16.3.2	Patofyziologie	469
16.3.3	Klinický obraz a diagnostika	470
16.3.4	Prognóza	473
16.3.5	Sledování nemocných	473
16.3.6	Léčba	474
16.3.7	Těhotenství	478
16.3.8	Překryvný (overlap) syndrom s autoimunitní hepatitidou	478
16.4	Primární sklerotizující cholangitida (<i>Tomáš Fejfar, Tomáš Vaňásek</i>)	480
16.4.1	Epidemiologie	480
16.4.2	Etiologie a patofyziologie	480
16.4.3	Diagnostika	480
16.4.4	Diferenciální diagnostika	482
16.4.5	Prognóza	482
16.4.6	Léčba	485
16.4.7	Riziko vzniku malignit u nemocných s PSC	488
16.4.8	Překryvný (overlap) syndrom s autoimunitní hepatitidou	489
16.5	IgG4 sklerotizující cholangitida (<i>Tomáš Fejfar</i>)	491
16.5.1	Epidemiologie	491
16.5.2	Etiologie a patogeneze	492
16.5.3	Diagnostika	492
16.5.4	Léčba	496
16.6	Překryvné syndromy (<i>Kristýna Kubičková</i>)	497
16.6.1	Překryvný syndrom AIH/PBC	498
16.6.2	Překryvný syndrom AIH/PSC	501
16.6.3	Překryvný syndrom PSC/PBC	502
16.7	Léky indukovaná hepatitida s autoimunitními rysy (<i>Kristýna Kubičková</i>)	503
16.7.1	Epidemiologie	504
16.7.2	Etiologie a patogeneze	504
16.7.3	Diagnostika a diferenciální diagnostika	504
16.7.4	Léčba	506
17	Onemocnění jaterních cév (<i>Štěpán Šembera, Petr Hůlek</i>)	509
17.1	Nemoci jaterní tepny	509
17.1.1	Okluze jaterní tepny	509
17.1.2	Aneuryzma jaterní tepny	509
17.1.3	Arterio-portální píštěl	510
17.2	Extrahepatální obstrukce portální žíly	510
17.2.1	Trombóza portální žíly	510
17.2.2	Trombóza lienální žíly	516
17.3	Nemoci jaterních sinusoid	516
17.3.1	Syndrom obstrukce sinusoid	516
17.3.2	Peliosis hepatis	517
17.3.3	Dilatace sinusoid	517
17.3.4	Infiltrace sinusoid	517
17.4	Nemoci jaterních žil	517
17.4.1	Buddův-Chiariho syndrom	517
17.5	Portosinusoidální vaskulární porucha	522
17.6	Cévní malformace jater u hereditární hemoragické teleangiektázie	523
17.7	Jaterní infarkt	523
17.8	Přímá antikoagulancia a léčba trombóz ve splanchické oblasti	524

18 Vrozené metabolické a pediatrické nemoci jater (<i>Libor Vítek, Milan Jirsa, Radana Kotalová, Radan Brůha, Zdeněk Mareček, Soňa Fraňková, Pavel Martásek, Tomáš Honzík, Silvie Kelifová, †Helena Hůlková</i>)	527
18.1 Žlučová barviva a poruchy metabolismu bilirubinu (<i>Libor Vítek, Milan Jirsa, Radana Kotalová</i>)	527
18.1.1 Historické poznámky	527
18.1.2 Degradace hemu a vznik bilirubinu	528
18.1.3 Vychytávání, konjugace a sekrece bilirubinu	529
18.1.4 Bilirubin a jeho biologický význam	531
18.1.5 Hyperbilirubinemie	532
18.1.6 Vrozené poruchy metabolismu bilirubinu – familiární hyperbilirubinemie	532
18.2 Cholestáza a cholestatické nemoci jater (<i>Milan Jirsa, Libor Vítek, Radana Kotalová</i>)	536
18.2.1 Definice cholestázy	536
18.2.2 Tvorba a sekrece žluče, enterohepatální oběh žlučových kyselin	537
18.2.3 Molekulární mechanismus cholestázy	543
18.2.4 Adaptivní odpověď na cholestázu	543
18.2.5 Familiární intrahepatální cholestázy	544
18.2.6 Získané syndromy intrahepatální cholestázy	551
18.2.7 Léčba cholestatických syndromů	554
18.3 Wilsonova nemoc (<i>Radan Brůha, Zdeněk Mareček</i>)	558
18.3.1 Epidemiologie	558
18.3.2 Patogeneze	559
18.3.3 Klinický obraz	561
18.3.4 Diagnostika	564
18.3.5 Léčba	567
18.3.6 Prognóza	568
18.3.7 Další chorobné stavy spojené s poruchou metabolismu mědi	569
18.4 Hereditární hemochromatóza (<i>Soňa Fraňková, Milan Jirsa</i>)	571
18.4.1 Metabolismus železa	571
18.4.2 Patogeneze orgánového poškození u hereditární hemochromatózy	573
18.4.3 Genetické faktory	573
18.4.4 Klinické příznaky	574
18.4.5 Diagnostika	574
18.4.6 Diferenciální diagnostika	575
18.4.7 Léčba	575
18.4.8 Screening	576
18.5 Porfyrie (<i>Pavel Martásek</i>)	577
18.5.1 Akutní porfyrie (indukovatelné)	578
18.5.2 Chronické porfyrie (neindukovatelné)	582
18.6 Deficit alfa-1-antitrypsinu (<i>Radana Kotalová</i>)	584
18.6.1 Patogeneze	584
18.6.2 Klinický obraz	585
18.6.3 Diagnostika	585
18.6.4 Léčba a prognóza	585
18.7 Dědičné poruchy metabolismu s postižením jater (<i>Tomáš Honzík, Silvie Kelifová, †Helena Hůlková</i>)	586
18.7.1 Poruchy cyklu močoviny	587
18.7.2 Poruchy metabolismu aminokyselin	597
18.7.3 Poruchy metabolismu sacharidů	599
18.7.4 Poruchy metabolismu glykogenu	601
18.7.5 Poruchy metabolismu tuků	605
18.7.6 Lysozomální střeďavá onemocnění	609
18.7.7 Dědičné poruchy glykosylace	618

19 Ložiskové procesy jater (<i>Karel Dvořák, Libuše Husová, Petr Urbánek, Matěj Kočík, Vladislav Třeška, Vlastimil Procházka, Soňa Fraňková</i>)	621
19.1 Vyšetřovací algoritmus ložiskových postižení jater (<i>Karel Dvořák</i>)	621
19.1.1 Ložiska nevyžadující kontrastní vyšetření	622
19.1.2 Ložiska vyžadující kontrastní vyšetření	623
19.1.3 Histologické vyšetření, kontrolní zobrazení v čase	623
19.1.4 Pacienti s vyšším rizikem hepatocelulárního karcinomu	624
19.1.5 Pacienti s vyšším rizikem maligního postižení jater	624
19.2 Benigní nádory jater (<i>Libuše Husová</i>)	625
19.2.1 Hemangiomy	625
19.2.2 Fokální nodulární hyperplazie	629
19.2.3 Hepatocelulární adenom	632
19.2.4 Nodulární regenerativní hyperplazie	638
19.2.5 Hamartomy	638
19.2.6 Vzácné benigní nádory	639
19.3 Maligní nádory jater	640
19.3.1 Primární nádory (<i>Petr Urbánek, Matěj Kočík</i>)	640
19.3.2 Sekundární nádory (<i>Libuše Husová, †Vladislav Třeška</i>)	679
19.4 Fibropolycystická nemoc jater (<i>Vlastimil Procházka, Soňa Fraňková</i>)	691
19.4.1 Polycystická nemoc jater	691
19.4.2 Kongenitální fibróza jater	693
19.4.3 Cysty choledochu	693
19.4.4 Caroliho nemoc	695
19.4.5 Mikrohamartomy – von Meyenburgův komplex	695
19.4.6 Solitární cysty	697
20 Pediatriká hepatologie (<i>Radana Kotalová</i>)	699
20.1 Novorozenecký ikterus	699
20.1.1 Nekonjugovaná hyperbilirubinemie novorozence	699
20.1.2 Konjugovaná hyperbilirubinemie novorozence	702
20.2 Biliární atrezie	707
20.3 Neonatální hepatitida	711
20.4 Progresivní familiární cholestáza	712
20.5 Alagilleův syndrom	712
20.6 Další onemocnění projevující se neonatální cholestázou	715
20.7 Nádory jater	715
20.7.1 Maligní nádory	715
20.7.2 Benigní nádory	718
21 Choroby žlučníku a žlučových cest (<i>Libor Vítek, Vlastimil Procházka, †Miroslav Ryska, Tomáš Hucl, František Bělina</i>)	723
21.1 Patogeneze cholelitiázy (<i>Libor Vítek</i>)	723
21.1.1 Klasifikace žlučových konkrementů	723
21.1.2 Tvorba žluče	723
21.1.3 Žlučové kyseliny	724
21.1.4 Funkce žlučníku a žlučových cest	725
21.1.5 Cholesterolová cholelitiáza	725
21.1.6 Pigmentová cholelitiáza	727
21.2 Nenádorová onemocnění žlučníku a žlučových cest	729
21.2.1 Onemocnění žlučníku (<i>Vlastimil Procházka, †Miroslav Ryska</i>)	729
21.2.2 Onemocnění žlučových cest (<i>Vlastimil Procházka</i>)	744

21.3	Nádorová onemocnění žlučníku a žlučových cest	773
21.3.1	Nádory žlučníku (<i>Tomáš Hucl</i>)	773
21.3.2	Cholangiocelulární karcinom (<i>Tomáš Hucl</i>)	778
21.3.3	Chirurgická léčba nádorů žlučníku a žlučových cest (<i>František Bělina</i>)	794

SEKCE V TRANSPLANTACE JATER

22	Indikace, časování a komplikace transplantace jater a potransplantační péče (<i>Pavel Trunečka</i>)	803
22.1	Indikace k transplantaci jater	804
22.1.1	Obecná kritéria indikace transplantace jater	804
22.1.2	Posuzování pokročilosti jaterního onemocnění	805
22.1.3	Indikace k transplantaci jater pro jednotlivá onemocnění	806
22.1.4	Posuzování rizikovosti kandidáta transplantace jater	814
22.1.5	Kontraindikace transplantace jater	816
22.2	Alokace jaterního štěpu	816
22.3	Marná transplantace jater	817
22.4	Imunosupresivní léčba po transplantaci jater	817
22.4.1	Antimetabolity	817
22.4.2	Glukokortikoidy	818
22.4.3	Inhibitory kalcineurinu	818
22.4.4	Inhibitory mTOR	819
22.4.5	Antilymfocytární protilátky	819
22.4.6	Nová imunosupresiva	820
22.4.7	Aplikace imunosupresivní léčby	820
22.5	Péče o pacienty po transplantaci jater	820
22.6	Komplikace transplantační léčby	821
22.6.1	Časné komplikace po transplantaci jater	821
22.6.2	Imunologicky podmíněné komplikace	823
22.6.3	Pozdní komplikace po transplantaci jater	825
23	Chirurgické techniky transplantace jater (<i>Jiří Froněk</i>)	829
23.1	Odběr jater k transplantaci	829
23.1.1	Zemřelý dárce	829
23.1.2	Žijící dárce jater	831
23.2	Transplantace jater	832
23.2.1	Transplantace jater u dospělých	833
23.2.2	Transplantace jater u dětí	833
23.2.3	Transplantace jater částí jater nebo celými játry	833
23.3	Transplantace jater spolu s jinými orgány	837
23.3.1	Transplantace jater a ledviny	837
23.3.2	Transplantace jater a srdce	837
23.3.3	Transplantace jater a střeva, slinivky, žaludku, sleziny	837
23.4	Retransplantace jater	838
23.5	Přístrojová perfuze a transplantace jater	838
23.6	Kýly přední břišní stěny a transplantace jater	838

SEKCE VI

JÁTRA U JINÝCH ONEMOCNĚNÍ NEBO STAVŮ

24 Jaterní onemocnění v graviditě (Petr Urbánek)	843
24.1 Fyziologické změny v graviditě	843
24.2 Pro graviditu nespecifická jaterní onemocnění	846
24.2.1 Nealkoholová tuková nemoc jater	846
24.2.2 Virové hepatitidy	846
24.2.3 Autoimunitní hepatitida	848
24.2.4 Wilsonova nemoc	848
24.2.5 Onemocnění cév	848
24.2.6 Cirhóza a portální hypertenze	849
24.3 Pro graviditu specifická jaterní onemocnění	850
24.3.1 Jaterní postižení při hyperemesis gravidarum	850
24.3.2 Intrahepatální cholestáza těhotných	851
24.3.3 HELLP syndrom	852
24.3.4 Akutní steatóza těhotných	854
25 Postižení jater při sepsi (Michal Holub, Simona Arientová)	859
25.1 Epidemiologie	859
25.2 Klinický obraz	859
25.3 Laboratorní vyšetření	859
25.4 Diagnostika	860
25.5 Léčba	860
25.6 Prognóza	860
26 Pooperační ikterus (Libor Vitek)	863
26.1 Hlavní mechanismy podílející se na patogenezi pooperačního ikteru	863
26.1.1 Nadprodukce bilirubinu	863
26.1.2 Porucha metabolismu bilirubinu	863
26.2 Léčba	865
Přehled použitých zkratk	867
Rejstřík	889
Souhrn	907
Summary	909

Předmluva k 5. vydání

Vážené kolegyně, kolegové a milovníci hepatologie,

do rukou se Vám dostává páté vydání knihy HEPATOLOGIE s vročením 2026. Navazuje na předchozí čtvrté vydání z roku 2022, a pokračuje tak v našem závazku předkládat ve čtyřletých intervalech aktualizovaný a modernizovaný text.

Ve srovnání s předchozím vydáním nepřináší tato kniha změny pouze v jednotlivostech, ale částečně i v celkovém pohledu na hepatologii souvisejícím s měnícím se spektrem onemocnění, důrazem na neinvazivní vyšetřovací postupy a stále širší multioborovou spoluprací.

Při přípravě 5. vydání dostali autoři a spoluautoři jednotlivých kapitol za úkol provést aktualizaci oblastí, které v mezidobí dostaly zásadních změn s bezprostředním vlivem na klinickou praxi. Zaměřili jsme se především na oblasti, v nichž byly publikovány nové doporučené postupy, změny terminologie, nebo kde došlo k významné změně v diagnostice a léčbě. Věříme, že se tím podařilo udržet význam knihy pro praxi, a přitom vnést do obecného povědomí nejdůležitější změny.

S úctou a vděčností musíme také vzpomenout na autoři a spolupracovníky, kteří se bohužel 5. vydání Hepatologie nedožili. Jedná se o prof. MUDr. Marii Brodano-

vou, DrSc., skutečnou zakladatelku a první dámu české hepatologie, MUDr. Helenu Hůlkovou, Ph.D. z Kliniky pediatrie a dědičných poruch metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze, dále pány profesory Miroslava Rysku, s jehož jménem jsou navždy spjaty počátky programu transplantace jater v pražském IKEM, a Vladislava Třešku, našeho předního břišního chirurga z Plzeňské chirurgické kliniky.

Stejně jako při minulém vydání knihy se recenzí velmi ochotně ujali vážení pánové prof. MUDr. Jiří Ehrmann, CSc. z LF UP v Olomouci a doc. MUDr. Martin Janičko, PhD. z LF UPJŠ v Košicích. Oběma patří velké poděkování za pečlivé přečtení celého obsáhlého textu a za cenné připomínky.

Naše poděkování patří rovněž všem autorům a spoluautorům jednotlivých kapitol. Aktualizovat již jednou napsaný text tak, aby odpovídal současným poznatkům, a přitom si zachoval přehlednost, je práce mimořádně náročná. O to více si vážíme ochoty všech kolegů své kapitoly projít, doplnit a upravit.

Věříme, že 5. vydání HEPATOLOGIE vás potěší a přinese vám nové informace, které budete moci použít ve své každodenní praxi.

*prof. MUDr. Petr Urbánek, CSc.
prof. MUDr. Radan Brůha, CSc.*

†Marie Brodanová, Jiří Ehrmann st., Zdeněk Mareček

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

1.1 Starověk a Řecko

Babyloňané a Asyřané věnovali velkou pozornost inspekci jater před důležitými rozhodnutími. Byli přesvědčeni, že bohové jim dávají znamení vzhledem důležitých orgánů obětovaných zvířat, obvykle 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 pítvána. Babylonští kněží vypracovali model jater (*obr. 1.1*), který sloužil nejen k topografii, ale i jako návod 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 u Actia (31 př. Kr.), kdy pro příznivý průběh svědčila velká játra



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.

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 poskytnutí ohně lidem tím, že byl přikován na skálu na Kavkaze a každý den pak přilétal orel, aby se posilnil klováním tkáně Prométheových jater, která 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 žluče (*choler*), hlenu a černé žluče (*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 *icterus* (v řečtině *ikteros*) původně označovalo žluty známé svým žlutým zbarvením (*ictericia zlatenyce*, Bohemář, 1309), jejichž pohledu byla přisuzována 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. To může být nahrazeno plicemi.

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

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

1.2 Řím

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

Prvním velkým mezníkem v dějinách hepatologie byl Galén z Pergamonu (131–201). Jeho poznatky byly po další tisíciletí základem hepatologického myšlení. Popsal detailně formu a strukturu jater na základě studií jaterní tkáň, samozřejmě zvířat. Věnoval se experimentům na zvířatech, především mechanickým traumatům a jejich řešení. Jako první se snažil pochopit některé fyziologické poznatky o játrech. Popsal detailně arteriální a venózní jaterní systém. Játra považoval za vegetativní centrum kontrolované nervově vagem. Parenchym jater byl 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 řada Galénových poznatků byla postavena na dobrých experimentálních základech. Proto jej můžeme označit za zakladatele vědecky orientované hepatologie.

1.3 Renesance

V dalším období byly poznatky získávány jen sporadicky. O zhodnocení arabské medicíny a spojení s ostatním poznáním se pokusil Avicenna (980–1037) ve svém pětitvázkovém 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 dosud cenné. Upozorňoval také na vztah alkoholu k játrům.

Útoky Theophrasta Bombasta von 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.

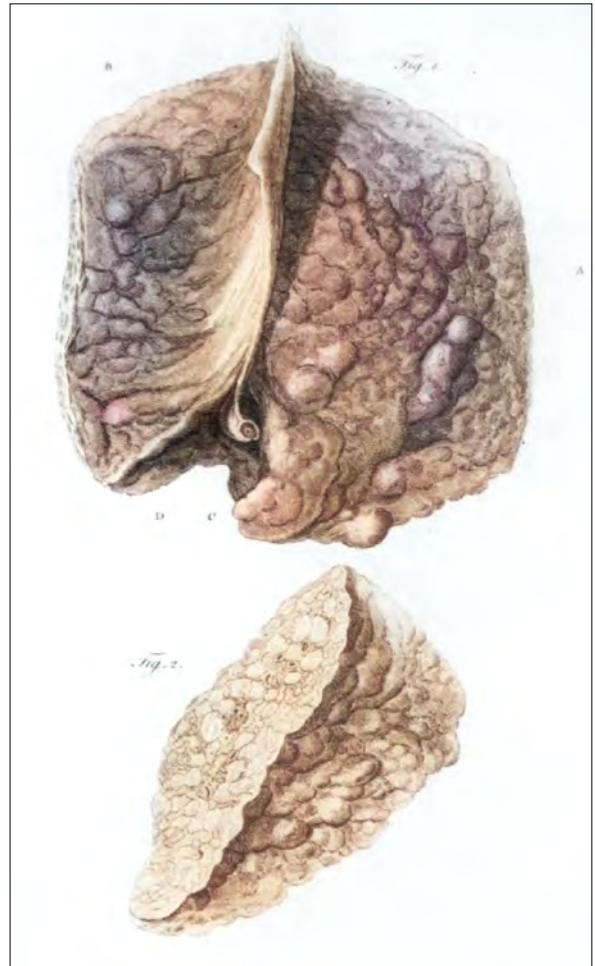
1.4 Osmnácté a devatenácté století

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 Herrmannem 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*, který je nejspíše odvozen od řeckého slova „*κίρρος*“ (žlutý) a byl použit k označení „scvrklých, tvrdých,



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)

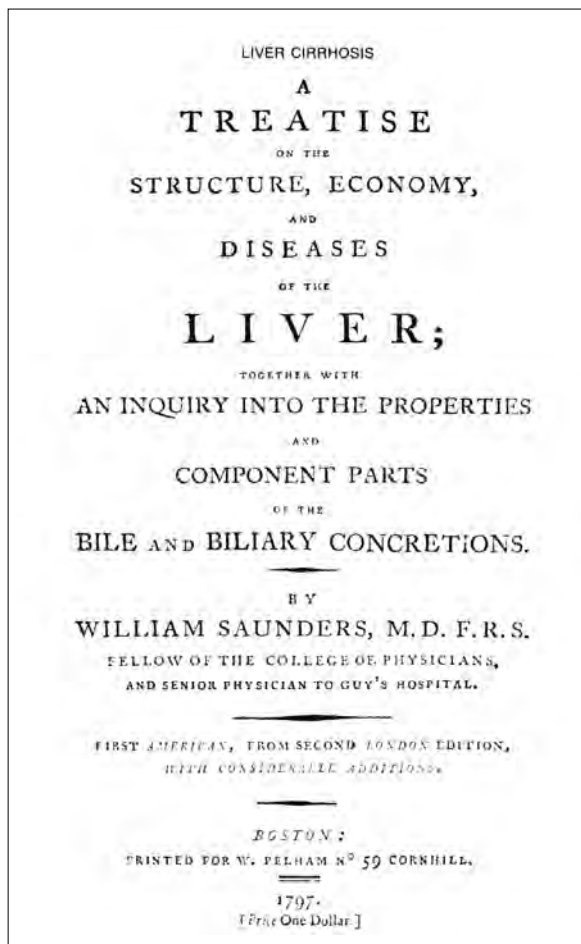
žlutých, pod nožem skřipajících jater“. Definicí jaterní cirhózy podle histologických kritérií najdeme v práci Carswella z roku 1838 (**obr. 1.7**) a Eduarda Hallmanna z roku 1839. Významný je první histologický popis akutní nekrózy jaterních buněk Thomasem Williamsem v roce 1843. Carl von Rokitansky (1804–1878) jako první použil pojmenování 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 překrvění 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 vyskytujícími žloutenkami byly známy již před naším letopočtem, příčiny byly hledány a různě vysvětlovány mnohem později. Za hlavní byly považovány klimatické změny a zkažené potraviny. V roce 1842 francouzský fyziolog Chardon předpokládal přítomnost určitého „miasma“ – agens, které provokuje vznik onemocnění. V roce 1852 Rudolf Virchow (1821–1902) formuloval svou doktrínu katarální žloutenky. Domníval se, že našel anatomicko-patologickou příčinu v zátkách hlenu, které vznikají při kataru v oblastech Vaterovy papily. Virchow byl vedoucí autoritou, a tak jeho názor převládá nad kritickými hlasy (např. Carla von Liebermeistera, který se již v roce 1864 domníval, že ikterus je výsledkem infekčního zánětu jaterního parenchymu) a byl považován za platné vysvětlení žloutenky až do začátku 20. století.

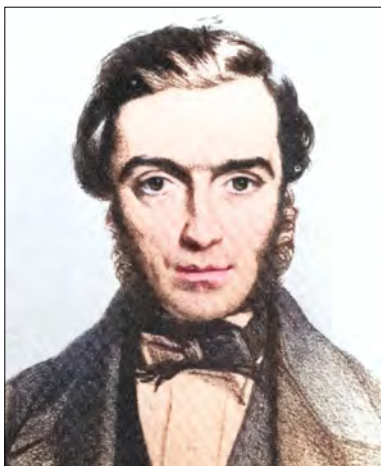
Nové poznatky o epidemické žloutence podali Lürmann (Brémy) a Jehn (Merzig) v roce 1885. Spojili epidemii žloutenky s očkováním proti variole a určili i inkubaci 2–6 měsíců. Šlo vlastně o první identifikaci „sérové hepatitidy“. Důležitým krokem v historii infekční žloutenky byl i postup Krugmana a jeho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



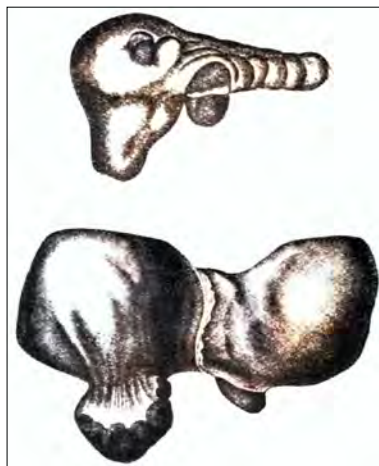
Obr. 1.6 Titulní stránka publikace o jaterních chorobách Williama Saunderse – první americké vydání z roku 1797 (z druhého anglického vydání). Zajímavý je údaj o ceně – 1 dolar.



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)

Pozornost byla věnována i rozlišení jednotlivých forem cirhózy. Adolf Gubler (1821–1879) rozlišoval v padesátých letech mezi atrofickou a hypertrofickou formou. V roce 1875 Viktor Hanot (1844–1896) vydělil biliární cirhózu jako hypertrofickou formu se změnami žlučovodů a charakteristickými změnami barvy jater. Jednoduché dělení 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 cirhózou. Heinrich Quincke v roce 1877 pak prokázal zvýšený obsah železa v játrech u těchto nemocných, což

označil jako siderózu. Chauffard toto postižení nazval bronzovým diabetem a konečně Fridrich Daniel von Recklinghausen (1833–1910) v roce 1899 hemochromatózou, neboť se domníval, že železité pigmenty pocházejí z hemoglobinu, a byl přesvědčen, že jsou výsledkem patologické destrukce krve.

Nemalá pozornost byla zaměřena rovněž na změny jaterního povrchu, především rýhy v důsledku nošení korzetů, a uvažovalo se o jejich významu. Byly spojovány s většinou obtíží v dutině břišní (**obr. 1.9**). Změny v uložení jater, zejména jejich pokles, byly řešeny i operativně – ventrofixací. Podrobněji byly studovány jaterní abscesy, které byly v té době častější než dnes. Hledal



Obr. 1.12 Paracentéza (De Jean Scultet, 1653)

se vztah mezi nimi a úrazy hlavy, ale až v roce 1887 Kartulisův objev *Entamoeba histolytica* v obsahu cysty změnil tento názor. Carl von Langenbuch (1846–1901) (obr. 1.10) pak v roce 1894 formuloval teorii o průniku améb ze střeva portální žílou do jater a vzniku abscesu jako jeho důsledku.

Významnou osobností hepatologie 19. století byl Friedrich Theodor Frerichs (1819–1889) (obr. 1.11), 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 ostropestřce (*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 popsal „progresivní hepatolentikulární degeneraci“ ve své monografii z roku 1911. 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 až 1913). Hyjmans 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 popsali 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 bromsulfoftaleinový (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 Talaft. Největším přínosem však byly testy enzymové

(aminotransferázy) v polovině padesátých let. První záslužné práce byly publikovány Wroblewskim et al. z New Yorku a italským pracovištěm de Ritise 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 B, A a C 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. Lebec, T. Poynard, 1981). Za průkopnickou práci v oblasti chirurgie jater je považována pravostranná jaterní lobektomie, která odhalila cesty pro moderní resekcí 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 přibývalo 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 státech.

1.5.2 Morfologické vyšetření

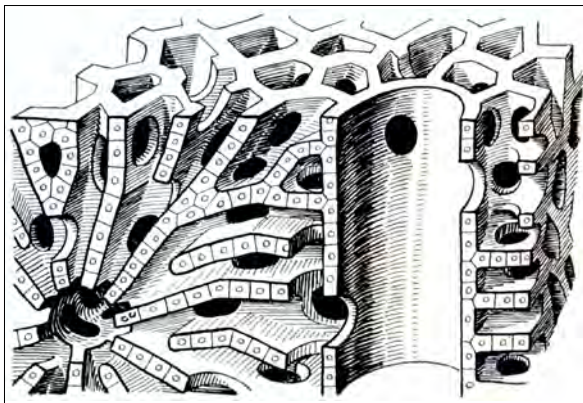
Laboratorní vyšetření byla jistě velkým přínosem, ale brzy se objevily připomínky poukazující na jejich nespolehlivost a nespecifičnost. Hledaly se proto cesty, které by umožňovaly morfologické vyšetření jater, jež by přispělo k přesnější diagnostice a charakteristice onemocnění. V diagnostice a terapii abscesů jater byla

praktikována po mnoho let 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 biopsie 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 název laparoskopie. Ale teprve práce Heinze Kalka a jeho školy přispěly k zavedení této metody do širší praxe. Laparoskopii a jaterní biopsii získané poznatky umožňovaly stanovit terminologii i rozlišení jednotlivých forem onemocnění. Zejména jaterní biopsie je nezbytným vyšetřením v mnoha případech do dneška.

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



Obr. 1.13 Houbovité uspořádání jaterní struktury (podle Eliase)

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 našim letopočtem. Některé názory o jejich příčinách jsou uvedeny již v kapitole pojednávající o 19. století. Epidemie žloutenek byla věrným průvodcem válečných tažení odnepaměti, a také samozřejmě 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 v druhé světové válce. Sérovou hepatitidou onemocnělo roku 1942 asi 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 ikteru 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 „australského antigenu“ Baruchem S. Blumbergem (1965), který vedl k objasnění a poznání viru hepatitidy B (v roce 1976 obdržel Blumberg Nobelovu cenu). Dane identifikoval tento virus v séru při elektronoptickém vyšetření. Prince prokázal povrchový antigen viru hepatitidy B (hepatitis B surface antigen – 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. Rizzettem v roce 1977. V roce 1989 izolovali Q. L. Choo, G. Kuo a A. B. Weiner genom viru hepatitidy C. Za vlastní objev viru hepatitidy C obdrželi v roce 2020 Nobelovu cenu Harvey J. Alter, Michael Houghton a Charles M. Rice. 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 ortotopická 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 antirejckní terapie nebyla dostatečně účinná a bezpečná. Až když Calne v roce 1979 užil cyklosporin A, zoptimalizoval 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 jaterního onemocnění a některých nádorů jater. V současné době

se v Evropě provádí kolem 7000 transplantací ročně a podobný počet je 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 kardiovaskulární a transplantční chirurgie v Brně. V obou centrech se ročně provede celkem něco přes 100 transplantací.

1.5.5 Léčba

Na začátku 20. století můžeme vystopovat odklon od metod používaných dříve (přikládání baněk, pouštění žilou, klyzmata, projímadla, minerální vody a nejrůznější čaje). Na základě experimentů Besta a Huntsmana na zvířatech začaly být doporučovány lipotropní substance (cholin, methionin), které měly chránit játra především před nahromaděním tuků. Patek a Post (1938) doporučovali u alkoholických cirhóz dietu bohatou na bílkoviny. U ascitů začala být základem léčby neslaná dieta, jako první 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 své širší rozšíření až po roce 1945.

Současné možnosti léčby jsou popsány v kapitole zaměřené na portální hypertenzi (viz kap. 11). 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 Bartholin 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 žluče. 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 Swieteny). Tato terapie vycházela z poznatků, že dobytek nemá cholelitiázu v době pasení na pastvinách, ale až v zimě, kdy je krmen senem, a v létě při krmení čerstvou trávou pak kameny opět mizí. Doporučovaly se postupy používající éterické oleje, olejové 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 změnilly v příznivější variantu. Dalším rozšířením terapeutických možností jsou pak endoskopické výkony na žlučových cestách a v indikovaných případech i litotrypsie.

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; Jan 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. Dohledem nad doléčováním a správnou terapií v láních byla I. interna pověřena déle než dva roky.

K velkému rozvoji klinické hepatologie na I. interní klinice v Praze došlo po nástupu přednosta Vojtěcha Hoeniga. Hepatologie v něm našla velkého bojovníka nejen na jím vedené klinice, ale také v roli krajského internisty v celé republice. V roce 1966 napsal monografii *Choroby jater a žlučových cest*. S pečlivostí i uvážlivým přístupem se účastnil nejen práce u lůžka nemocného, ale zvládal i rozsáhlé spektrum výzkumných úkolů. Biochemická laboratoř, která patřila k jeho I. interní klinice, řešila v té době nové otázky, jako např. kinetiku bromsulfoftaleinu, jemuž Hoenig věnoval i svou další monografii. O významu Milana Jirsy staršího v oblasti výzkumu metabolismu bilirubinu jsme se zmínili již výše.

V klinické hepatologii se začaly uplatňovat morfologické metody, především laparoskopie a jaterní biopsie, které umožnily zpřesnit diagnózu a pomohly i při hodnocení dalšího průběhu jaterních nemocí, ovlivnění jejich průběhu léky a stanovení prognózy. Proto se I. interní klinika stala vyhledávaným pracovištěm a prováděla tyto výkony často. Výsledkem bylo obvykle další sledování nemocných a jejich léčba v příslušných poradnách I. interní kliniky.

Vojtěch Hoenig byl velice aktivní v celém oboru. Velmi se zasloužil o založení Hepatologické sekce a později Hepatologické společnosti České lékařské společnosti J. E. Purkyně. Stál u zrodu celostátních hepatologických sjezdů, v jejichž pořádání se střídala část česká (v Karlových Varech) a část slovenská (ve Starém Smokovci). Májové hepatologické dny zůstávají dosud oblíbenými doškolovacími kurzy a setkáním odborníků.

Koncem šedesátých let rostla i mezinárodní spolupráce. Vojtěch Hoenig se zasloužil o uskutečnění prvního mezinárodního hepatologického sjezdu v Čechách. Neobvykle vysoká účast zahraničních odborníků a jejich vysoké hodnocení byly příslibem nové široké spolupráce, 21. srpna 1968 však bohužel všechno změnil. Vojtěch Hoenig se ze své dovolené po sjezdu do Československa již nevrátil. Všichni, kteří jsme znali jeho lásku ke klini-

ce, jsme to chápali jen velmi obtížně. V emigraci pracoval jako hostující profesor delší dobu ve Spojených státech. Předmětem jeho odborného zájmu se stal výzkum vhodných kontrastních látek pro zobrazení žlučových cest. Jeho kontakty a vazby k Československu postupně slábly, takže k osobnímu setkání po mnoha letech došlo až roku 2001 v Praze, kdy byl hostem výročního kongresu Evropské asociace pro studium jater. Tou dobou žil osamoceně ve Francii, kde také v roce 2006 pár dnů po svých devadesátých narozeninách zemřel.

Z I. interní kliniky odešel do emigrace také B. Berman, který pracoval v Kanadě. Zemřel náhle na maligní proces dutiny břišní, zřejmě na karcinom pankreatu, v roce 1977.

Hepatologická skupina I. interní kliniky se v souvislosti se zmíněnými odchody výrazně zmenšila, zůstali především Vladimír Volek, Marie Brodanová, Václav Kordač a Zdeněk Mareček. Skupina byla navíc tvrdě postižena i pookupačními normalizačními procesy. Z politických důvodů došlo i k utlumení řady vzkvétajících progresivních programů. V šedesátých letech vznikla například na I. interní klinice myšlenka založení transplantčního centra. Jako internistka měla být tímto směrem vyškolená Marie Brodanová, která odjela na stáž do Londýna. Pobyt byl koncem roku 1969 úředně zrušen a s tím vlastně zanikl i celý odvážný projekt. Další člen skupiny Vladimír Volek odjel na několik let na Maltu a na kliniku se již nikdy nevrátil. Jan Filip po svém vyloučení z komunistické strany musel přejít z místa vysokoškolského učitele do výzkumné laboratoře, dlouho nesměl učit ani publikovat. Jeho životní dráha byla pak roku 1977 nečekaně během několika dnů ukončena zákeřnou chorobou.

Hepatologická skupina I. interní kliniky tak byla izolována od světa, pečlivě hlídána pro své politické názory a oslabena o své členy. Přesto dále pracovala, sbírala poznatky především v oblasti diagnostiky a terapie, a tím zůstala zázemím pro řadu jiných zdravotnických pracovišť. Na oddělení byli soustředěni nemocní s porfyriemi, hemochromatózou a Wilsonovou chorobou. Pracoviště se stalo koordinátorem výzkumných úkolů oboru chronické hepatitidy, jaterní cirhózy a jejich komplikací. Řešily se problémy především klinické, ale i laboratorní, prováděla se zde řada studií týkajících se například metabolismu alkoholu, kovů či sacharidů.

Ke změnám na první interně došlo po nástupu Václava Kordače. Na pracoviště nastoupil v roce 1961, roku 1980 byl jmenován profesorem. Po smrti prof. Heřmanského byl jmenován přednostou I. interní kliniky a vedoucím Laboratoře pro patofyziologii jater a krvetvorné soustavy. V roce 1988 byl jmenován členem korespondentem ČSAV. Výsledky výzkumu o terapii porphyria cutanea tarda byly oceněny na sjezdu v Tokiu. V ČSSR

se roku 1986 stal laureátem Státní ceny Klementa Gottwalda (společně s Milanem Jirsou st. a Pavlem Martáskem). Radu let byl také předsedou České hepatologické společnosti ČLS JEP.

Prof. Kordač budoval zcela novou kliniku, jež zahrnovala pracoviště základního výzkumu, intenzivní péče, standardní lůžková oddělení několika interních oborů, ale i samostatné oddělení digestivní endoskopie. Šlo o rozsáhlý projekt, náročný organizačně, prostorově i personálně. Za nejdůležitější byly považovány klinická farmakologie, oddělení nefrologické s hemodialýzou a výpočetní centrum. Nové bylo oddělení akutní péče. Později byly ke klinice přidruženy i prostory oddělení pro choroby z povolání či 1. a 2. plicní klinika.

Václav Kordač za vydatné pomoci Milana Kalába, Pavla Martáska a Petra Kotala rozvinul hlavně péči o nemocné s porfyriemi, které již dlouho předtím byly hlavním předmětem výzkumu. Stranou nezůstala ani onemocnění žlučníku a žlučových cest. Byly zavedeny nové endoskopické výkony a Jiří Beneš a Čestmír Štuka vyvinuli první litotryptor – přístroj využívající extrakorporální rázovou vlnu k trypsi žlučových a ledvinových kamenů.

Stalo se tak trochu tradicí, že od autorů z I. interní kliniky vzešlo mnoho důležitých českých monografií. 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.

V roce 1990 se přednostou I. interní kliniky stal prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc. – hematolog a onkolog. Změření kliniky se značně proměnilo, rozvíjela se hematologie, zejména hematoonkologie lymfoproliferativních onemocnění. Ke střední generaci hepatologické skupiny (Vratislav Dufek, Julius Špičák, Jaromír Petrtýl) přišli počátkem devadesátých let 20. století ještě na I. interní kliniku čerství absolventi 1. LF UK Radan Brůha, Jan Šperl a Petr Urbánek. V roce 2001 se klinická část hepatologické skupiny přesunula na IV. interní kliniku (přednosta Aleš Žák), od I. interní kliniky se mimo jiné oddělila i výzkumná hepatologická laboratoř, která se stala součástí Ústavu lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky (přednosta Tomáš Zima). Vedení laboratoře se ujal prof. Libor Vítek. Ještě před přesunem na IV. interní kliniku skupinu opustili Julius Špičák a Jan Šperl, kteří odešli budovat velmi úspěšný program transplantace jater do pražského IKEM. Velice důležitou osobností

a vedoucím výzkumné laboratoře se v IKEM stal Milan Jirsa ml., který se mimo jiné podílel na objasnění genetické podstaty Rotorova syndromu. Odchody původních pracovníků I. interní kliniky z VFN pokračovaly i po přesunu na IV. interní kliniku (Z. Mareček a P. Urbánek do Ústřední vojenské nemocnice v Praze-Střešovicích). Postupem času došlo k tomu, že na I. interní klinice zůstala zcela osamocena Marie Brodanová, která až do svého odchodu do zaslouženého důchodu provozovala specializovanou poradnu v prostorách dříve hepatologicky slavné interní kliniky. Je škoda, že obor hepatologie na první interně zanikl a odborní lékaři se rozešli na různá pražská pracoviště. Tím zaniklo kompletně vybavené, po desítky let racionálně budované hepatologické pracoviště, které již skutečně patří do historie. Většina členů původní skupiny dále intenzivně pracuje na poli hepatologie, dnes již často ve vedoucím postavení na nejrůznějších, hlavně pražských, pracovištích.

Česká hepatologie sice na I. interní klinice vznikla a několik desetiletí se rozvíjela jako hlavní obor kliniky, ale samozřejmě nešlo o jediné hepatologické pracoviště v republice.

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 L. Krtka, který se věnoval hlavně morfoloogické diagnostice jaterních chorob. V roce 1979 přišel do vinohradské nemocnice Jiří Horák, pozdější přednosta I. interní kliniky FNKV. Zavedl zde léčbu hemoperfuzí přes sorbenty, věnoval se ale i transhepatální drenáži žlučových cest, jaterní chromosekreci, Gilbertově syndromu a hemochromatóze, a to i na genetické úrovni, a lékovému poškození jater. Na Vinohradech byly rovněž vytvořeny monografie o hepatitidě B i C (Jiří Horák, Jaroslav Stránský). Později zde vznikla i rozsáhlá laboratoř biochemie a velká pozornost byla věnována genetické diagnostice.

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

Zájem o hepatologii v Olomouci měl především Pavel Lukl, přednosta I. interní kliniky, který pověřil vedením hepatologického pracoviště Dagmar Hauftovou. Ta se

tak stala zakladatelkou hepatologie v Olomouci. Hned od začátku byla navázána úzká spolupráce s chirurgií (V. Rapant, V. Král), a to hlavně v řešení portální hypertenze. Prof. Hautfová 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. Kojdeckého) a její pozdější přednosta Jiří Ehrmann napsal monografii *Ikterus – diferenciatní 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 klinice i experimentu. V devadesátých letech se hradecké pracoviště stalo průkopníkem a vedoucím pracovištěm v řešení portální hypertenze pomocí transjugulární intrahepatální portosystémové spojky (TIPS) pod vedením Antonína Krajiny a Petra Hůlka. 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 nejružnějších experimentálních podmínek. Prioritně byl zjištěn příznivý vliv lipidů a naopak tlumící vliv glukózy na regeneraci jater. Poukazovalo se na důležitost spoluúčasti štítné žlázy. V posledních letech vede skupinu Zuzana Červinková a její žáci. Byly zavedeny četné náročné metody, jsou používány primokultury hepatocytů izolovaných z potkanů. *In vitro* jsou testovány ochranné látky při poškození hepatocytů, detailně jsou studovány energetický metabolismus, proliferací děje, stav mikroorganismů 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 transplantčního 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 dlouhodobě věnoval tématu žlučových proteinů v patogenezi cholesterolové cholelitiázy. V posledních letech se jeho laboratoř zabývá především problematikou genetiky jaterních chorob.

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

1.8 Vzdělávání

Již koncem 19. století vznikly zejména ve Francii snahy o postgraduální vzdělávání praktických lékařů a později i specialistů. Bylo třeba shromážďovat a strukturalizovat validní poznatky, a hlavně je distribuovat. To se však podařilo až v posledních desetiletích. Vznikla tak medicína založená na důkazech (evidence based medicine – EBM) a tento trend neminul ani hepatologii. Hlavní evropskou institucí pro plnění takového úkolu se stala European Association for Study of the Liver (EASL).

Výboru České hepatologické společnosti (ČHS) se podařilo v roce 1993 získat prestižní nominaci – uspořádat v roce 2001 kongres EASL v Praze. Prezidentem kongresu byl prof. Z. Mareček, tehdejší předseda ČHS. Dosud se jedná o jediný výroční kongres EASL pořádaný v některé zemi bývalého sovětského bloku. Výtěžek z kongresu se stal základem pro vznik Nadačního fondu České hepatologické společnosti (předsedou správní rady je prof. P. Hůlek), do jehož gesce patří mimo jiné postgraduální vzdělávání v oboru hepatologie, promyšleně řízené výborem ČHS. V roce 2004 bylo zakoupeno právo vydat český překlad anglického originálu 11. vydání *Diseases of the Liver and Biliary System* (S. Sherlock, J. Dooley). V letech 2010, 2014, 2018 a nyní v roce 2022 byla vydána vždy inovovaná monografie *Hepatologie*, sepsaná našimi předními odborníky. V letech 2003–2014 nadační fond podpořil a připravil šest ročníků akce s názvem *Prague Hepatology Meeting* s přednáškami předních světových hepatologů. Dalšími aktivitami v oblasti postgraduálního vzdělávání v hepatologii jsou Májové hepatologické dny, Podzimní pracovní dny a Akademie ČHS. Z hlediska historie léčby jaterních chorob jsou poslední desetiletí velmi úspěšná, a to také proto, že se daří zvyšovat edukaci lékařů, na čemž má hepatologická společnost a především její výbor velkou zásluhu.

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).

Druhá galerie ([obr. 1.23–1.26](#)) zahrnuje předsedy České hepatologické společnosti ČLS JEP od roku 1990.



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 identifikaci HBsAg.



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



Obr. 1.23 Prof. MUDr. Zdeněk Mareček, DrSc., předseda České hepatologické společnosti ČLS JEP v letech 1990–2001



Obr. 1.24 Prof. MUDr. Petr Hůlek, CSc., předseda České hepatologické společnosti ČLS JEP v letech 2001–2010



Obr. 1.25 Prof. MUDr. Petr Urbánek, CSc.,
předseda České hepatologické společnosti ČLS JEP
v letech 2010–2018



Obr. 1.26 Prof. MUDr. Radan Brůha, CSc.,
předseda České hepatologické společnosti ČLS JEP
v letech 2018–2026

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.

Sekce I

Fyziologie a patofyziologie jater

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.

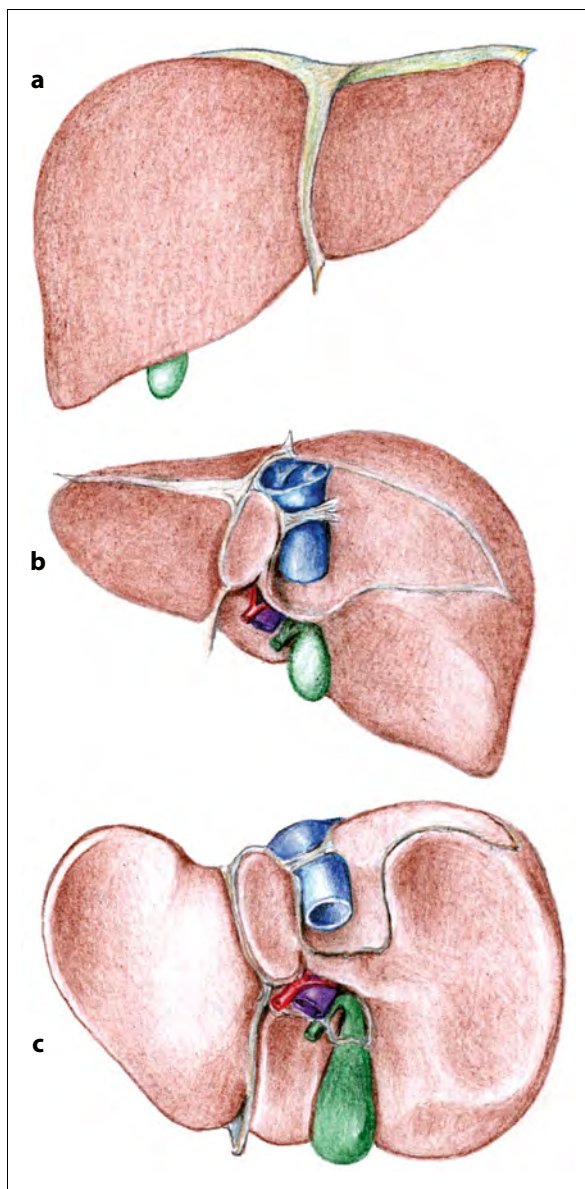
Tvarem lze játra přirovnat k trojbokému jehlanu položenému na bok se základnou přiloženou k pravé břišní stěně a vrcholem směřujícím k levé břišní stěně. Horní přední plocha (obr. 2.1a) naléhá na horní a přední část bránice, je plynule zakřivená a bez zřetelné hrany přechází v zadní a boční plochu. Je volná, krytá peritoneem s výjimkou úzkého pruhu *lig. falciforme*. Toto ligamentum rozděluje povrch jater dle tradičního anatomického dělení asymetricky na pravý a levý lalok. Zadní plocha (obr. 2.1b) naléhá na zadní část bránice a je k ní v okolí dolní duté žíly, *lobus caudatus* a *lig. venosum* na ploše nekryté peritoneem (*pars nuda*) přichycena (*pars affixa*). Zadní plocha vpravo rovněž plynule přechází na laterální plochu, která je 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, *lig. hepatoduodenale*, obsahující cévy, nervy a žlučovod. Jeho jaterní konec se jako místo vstupu a výstupu těchto struktur nazývá *porta hepatis* a tvoří rozhraní mezi dalšími tradičními jaterními laloky: *lobus caudatus* (ze stran ohraničený

dolní dutou žílou zprava a *lig. venosum* zleva) a *lobus quadratus* (ze stran ohraničený žlučníkem zprava a *lig. 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 zajišťuje 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 prenatálně přivádí krev z placenty do porty. Obsahuje drobné *vv. paraumbilicales*, které mohou preformovat portosystémové zkraty do žil přední břišní stěny. *Ligamentum falciforme* tvoří dvojité list peritonea mezi *lig. teres hepatis* a dolní dutou žílou a přichycuje játra k horní a přední ploše bránice. *Ligamenta coronaria* jsou rovněž listy peritonea, které ohraničují *pars nuda*. Dlouhé štíhlé výběžky této struktury vpravo a vlevo tvoří *ligamenta triangularia dx. et sin.* Štíhlý dlouhý cíp *lig. triangulare sin.* je popisován jako *appendix fibrosa*.

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*.



Obr. 2.1 Játra – zevní pohled:

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

2.2 Vnitřní struktura jater

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

Vnitřní struktura jater je především záležitostí uspořádání cévního zásobení parenchymu, který postrádá

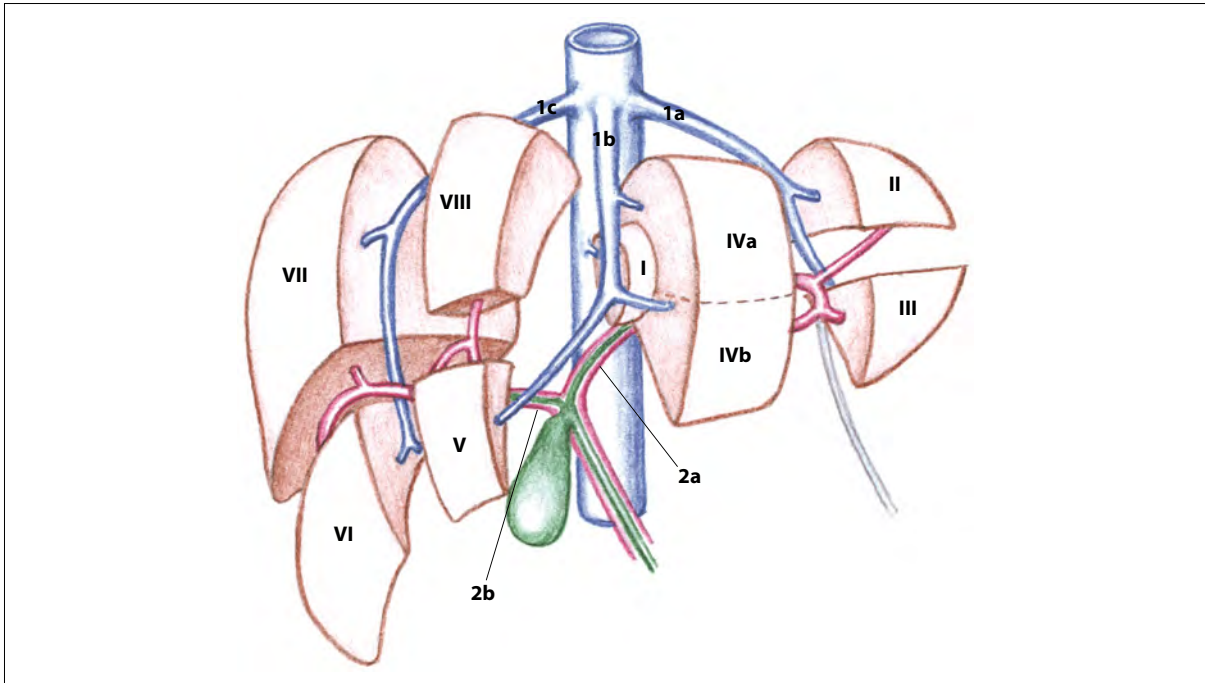
zřetelné další členění. Uspořádání cév a žlučových kanálků začalo být podrobně studováno až v polovině 20. století v souvislosti s rozvojem resekční chirurgie jater. Poslední pokroky na tomto poli pak umožnil bouřlivý rozvoj zobrazovacích technik na konci 20. století. Výsledkem tohoto studia je členění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



Obr. 2.2 Jaterní segmenty podle Couinauda:

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

2.4 Portální systém

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

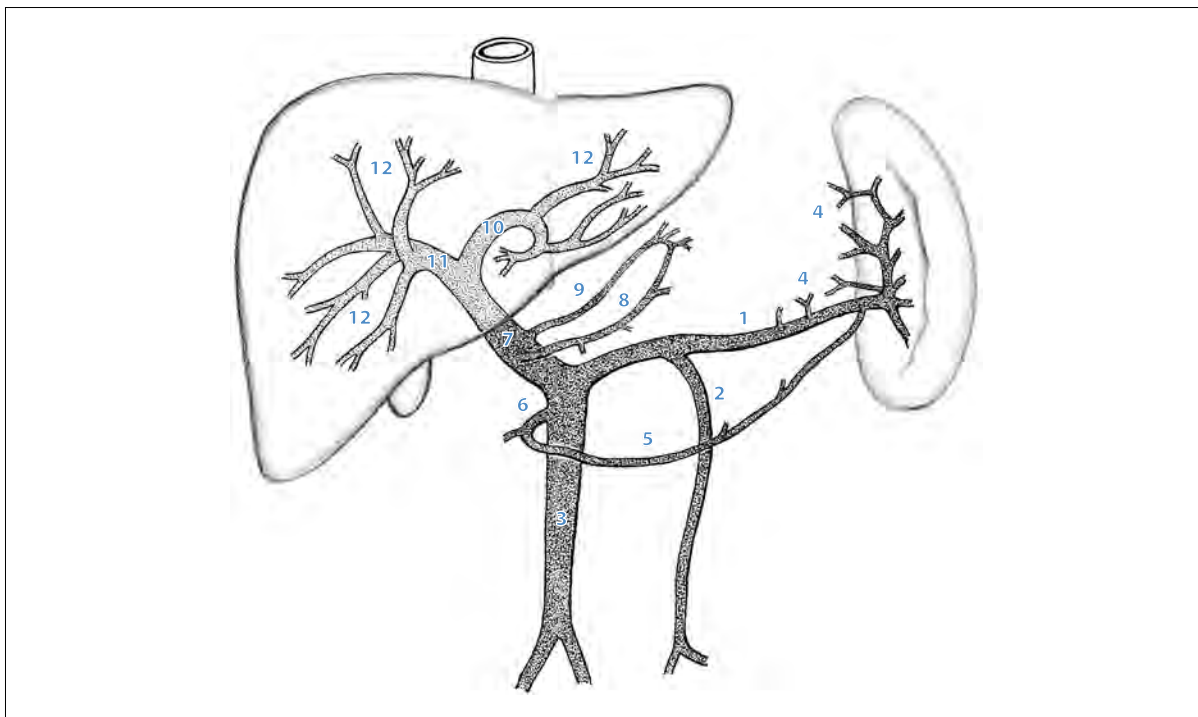
Portální žíla začíná soutokem slezinné žíly (jež přivádí krev i z krátkých pankreatických žil, krátkých gastrických žil a levé gastroepiploiky), horní mezenterické žíly a dolní mezenterické žíly (jež většinou ústí do slezinné žíly). Na své cestě k *porta hepatis* kmen portální žíly v některých variantách přijímá horní pankreatoduodenální žílu s její větví gastroepiploickou, 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 než Y, 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 oblym valem (*lig. teres*) do přední břišní stěny. Větvě lobárních větví, nazývané segmentální, určují funkční segmenty jater, a jak bylo uvedeno výše, bývá jich v průměru dvacet. Jejich povodí ovšem mohou navzájem komunikovat.

2.5 Lokality portosystémových kolaterál

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

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



Obr. 2.3 Portální systém:

1 – slezinná žíla – *v. lienalis*, 2 – dolní mezenterická žíla – *v. mesenterica inf.*, 3 – horní mezenterická žíla – *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

2.6 Arteriální zásobení

Nutritivní oběh jater je typicky zajištěn větví z *truncus coeliacus*. Obvykle se jedná o jeho pravou větev – *a. hepatica communis*, z níž se po oddělení *a. gastroduodenalis* stává *a. hepatica propria*. Ta se pak na úrovni *porta hepatis* dělí na pravou a levou větev. Toto uspořádání je literárně popisováno u 44–88 % populace. Nejčastějšími variantami je pravá jaterní větev jako větev *a. mesenterica* (10–20 %) a levá větev jako větev *a. gastrica sinistra* (10–30 %).

2.7 Žilní drenáž

Žilní drenáž je společná pro funkční i nutritivní oběh, jež se spojují na úrovni jaterních sinusoid. Uspořádání stromu jaterních žil je také velmi variabilní. Obvykle vidíme tři hlavní jaterní žíly (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 nepřímě úměrné velikosti a povodí pravé jaterní žíly. Může se jednat i o několik akcesorních žil a vlastní pravá jaterní žíla se od nich nemusí výrazněji lišit.

2.8 Jaterní cirkulace a mikrocirkulace

2.8.1 Portální strom

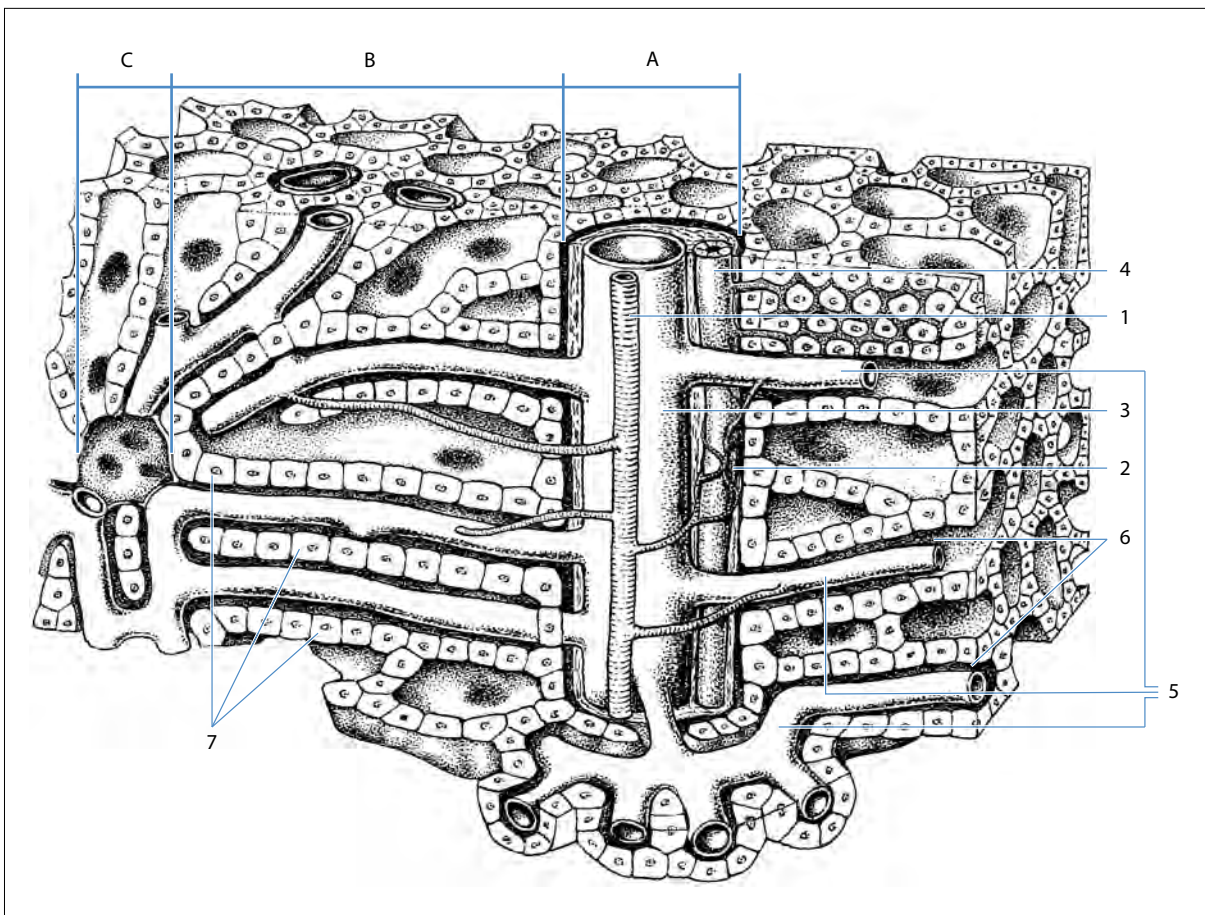
Segmentální větve se dichotomicky dělí na rovnoměrné větve, čímž vytvářejí strom přívodných cév, jež končí venulami s vnitřním průměrem okolo 400 μm . Tento přívodný oddíl portálního systému podle definice přechází v distribuční oddíl na úrovni preterminálních portálních

venul (PPV). Distální část tohoto oddílu tvoří cévy s vnitřním průměrem 80–40 μm , ty představují lokalitu hlavní vazokonstrikční odpovědi portálního stromu na různé vazokonstrikční podněty, a jsou tedy hlavním segmentem kontroly distribuce portální krve v játrech. Oddíl dále po proudu nese jméno terminální portální venuly (TPV). V těchto cévách ke konstrikci nedochází, pouze se dále dělí na septální, perilobulární a lobulární větve, které prostřednictvím vtokových venul (*inlet venules*) zásobují jaterní 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 (prominence) 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 provázáno větvením arterií a lymfatických cév portálních prostor.

2.8.2 Sinusoidy

Mezi originálně propletenou sítí přívodných a odvodných cév je prostor vyplněný plátkou 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 v těle. 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



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

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 ani žádná rezerva pro jeho další rozšíření. Najdeme v něm však specializované buňky – imunokompetentní Kupfferovy buňky, a speciální pericyty nejasného původu, uváděné v literatuře pod několika různými jmény jako Itovy buňky, stelátové či hvězdicové buňky (*hepatic stellate cells*), tuk či retinol skladující buňky (*fat/retinol storing cells*), arachnocyty aj. Nakonec 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 je ve zdravém parenchymu 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 zásoben

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

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

2.8.4 Jaterní žilní systém

Ve výtokovém jaterním žilním systému nalezneme zajímavá místa a mechanismy cévního odporu. Prvním je, jak bylo uvedeno výše, spojení sinusoidálního prostoru

a centrální venuly, kde zduření endotelií či protruze/prominence jejich jader významně mění odpor toku krve ze sinusoid. Druhým je dvojice sevření či jakýchsi uskřínutí ústí, jednak na úrovni vtoku centrální venuly do sublobulární, jednak sublobulární venuly do větší odvodné žíly, kde vždy menší céva musí proniknout relativně silnou stěnou mnohem větší cévy. Tyto cévy mají poměrně málo cirkulární svaloviny, zato mají výraznou longitudinální vrstvu.

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

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

2.8.5 Shrnutí regulace jaterního oběhu

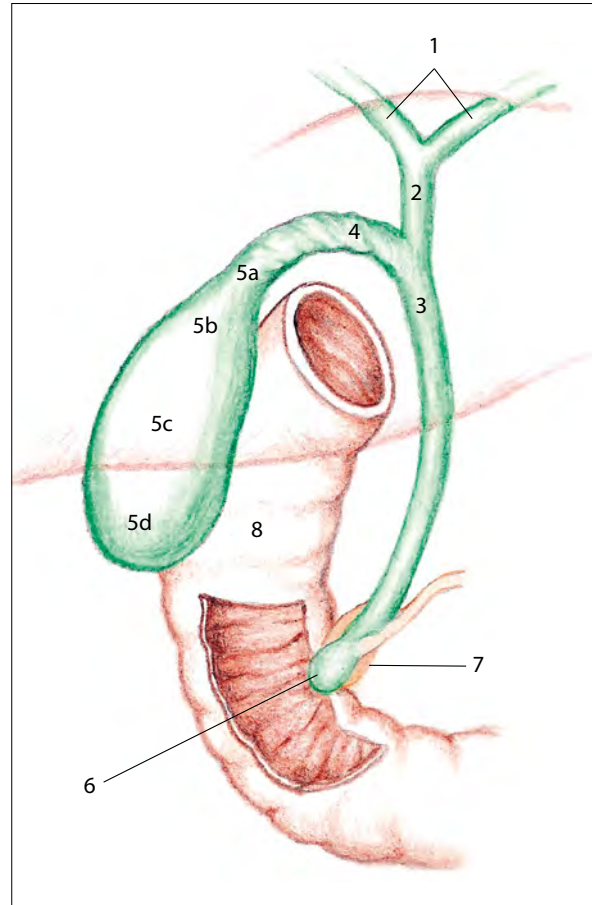
Je nutno zdůraznit, že neexistuje fyziologický mechanismus, který by významně bránil přítoku portální krve do jater. Portální strom by měl být schopen pojmout prakticky jakýkoli přítok portální krve do jater. Konstrikční potenciál portálního stromu (na úrovni PPV) má ovlivňovat pouze distribuci portální 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 cílem zřetelné a účinné regulace a závisí především na aktuálních nárocích jaterní tkáně, především na potřebě kyslíku. Tok jaterními žilami je aktivně rytmicky ovládan v souvislosti s ventilačním cyklem tak, aby byl udržován stálý objem krve v jaterních sinusoidách.

2.9 Biliární systém

Žlučové cesty začínají ve funkčním jaterním parenchymu, uvnitř jaterního lalůčku, jako utěsněný kapilární prostor bez vlastní výstelky mezi dvěma trámci hepatocytů. Teprve na periférii lalůčku směrem k portobiliárnímu prostoru se objevuje kubický biliární epitel, který formuje Herringův kanálek (*ductulus bilifer*), jímž žluč opouští lalůček a proniká do portobiliárního prostoru, kde se napojuje na interlobulární žlučovod (*ductus bilifer interlobularis*). Interlobulární žlučovody retrogradně

Obr. 2.5 Extrahepatální žlučové cesty:

1 – pravý a levý jaterní vývod – *ductus hepaticus dx. et sin.*,
 2 – společný jaterní vývod – *ductus hepaticus communis*, 3 – žlučodov – *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*



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 („extrahepatální žlučové cesty“ – obr. 2.5) a vytvářejí společný jaterní vývod (*ductus hepaticus communis*) dlouhý 2–4 cm, který vstupuje do *lig. hepatoduodenale*. Zde se k němu v ostrém úhlu připojuje vývod žlučníku – *ductus cysticus*. Dále ligamentem pokračuje žlučový vývod (*ductus choledochus*) v těsném kontaktu se zadní plochou hlavy pankreatu a ústí na velké papile duodena (*papilla Vateri*) v těsném vztahu s *ductus pancreaticus*. Podoba tohoto ústí je opět značně variabilní, asi v 77 % je ústí s pankreatickým vývodem společné, přibližně v 50 % vytváří ampulu. Ústí obou vývodů a ampula jsou vybaveny cirkulární a spirální svalovinou, která má funkci sfinkteru (Oddiho svěrač).

V klinické praxi se v popisech zobrazovacích vyšetření (zejména ERCP) často setkáme s pojmem *ductus hepatocholedochus*. Ten se používá v případech, kdy nelze

spolehlivě rozlišit hranici mezi *ductus hepaticus communis* a *ductus choledochus*, kterou tvoří často nezobrazované ústí *ductus cysticus*.

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 (*isthmus*) naléhají na horní část dvanáctníku. Krčkem a počátkem *ductus cysticus* probíhá spirální slizniční řasa (Heisterova chlopeč), bránící průtoku žluče při nízkém tlakovém gradientu. Sliznice žlučníku je krytá vysokým cylindrickým epitelem s mikrokly, který produkuje ochranný hlen a vytváří síťovitě uspořádané řasy. Pod ním je bohatá cévní pletěň umožňující vstřebávání vody a solí ze žluči. Svalová vrstva je nesouvislá a je tvořena podélnými a spirálními pruhy.

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

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, ale též nezapočítaný strom lymfatických cév) a stromem jaterních žil. Spojovacím článkem mezi nimi je jaterní lalůček, který je tvořen trémci hepatocytů a sítí 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. Rozhraní 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.

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.

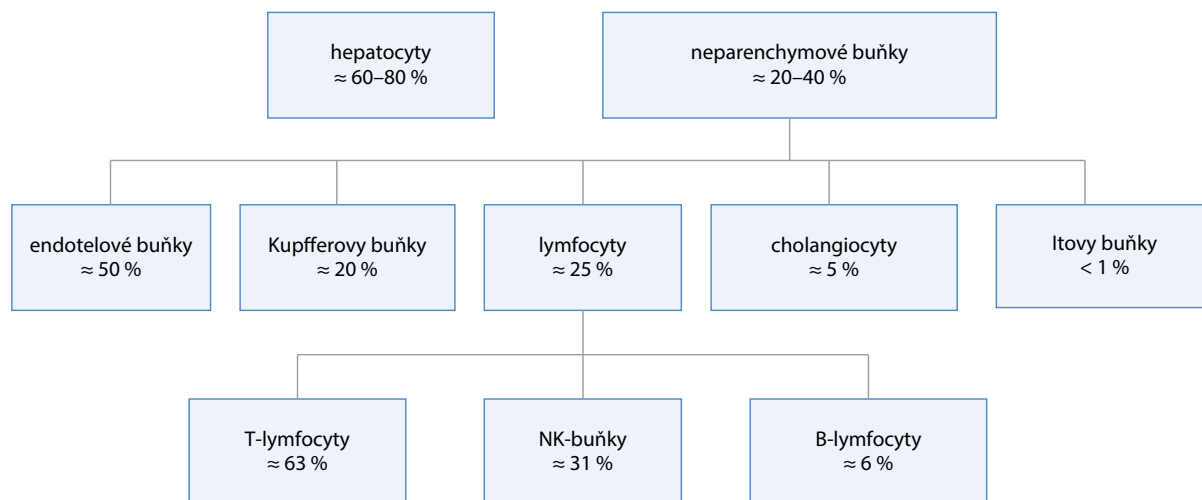
Vedle kůže jsou játra a mozek největšími orgány lidského těla. Hmotnost jater dospělého jedince se pohybuje mezi 1200–1500 g, což představuje asi 2–5 % tělesné hmotnosti u dospělého člověka, u novorozence pak 4–5 %.

Játra jsou strategicky situována v oběhovém systému, cestou *vena portae* je do nich přiváděna krev z nepárových orgánů břišní dutiny, která je bohatá na živiny, ale také obsahuje 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.

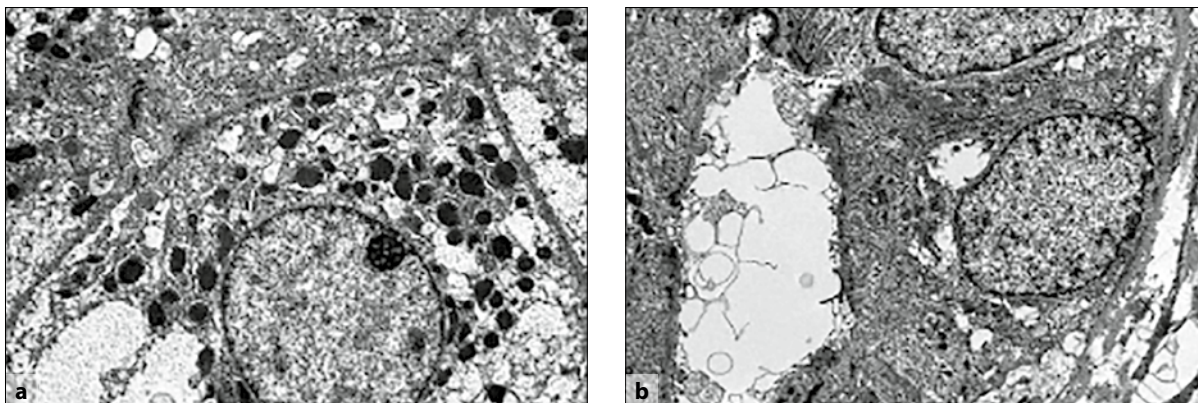
3.1 Funkční morfologie jater

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 (KC), endotelové buňky (liver sinusoidal endothelial cells – LSEC), epitelové buňky žlučových cest (cholangiocyty), Itovy buňky (hvězdčicové buňky) a Pit buňky (obr. 3.1, obr. 3.2a, b).

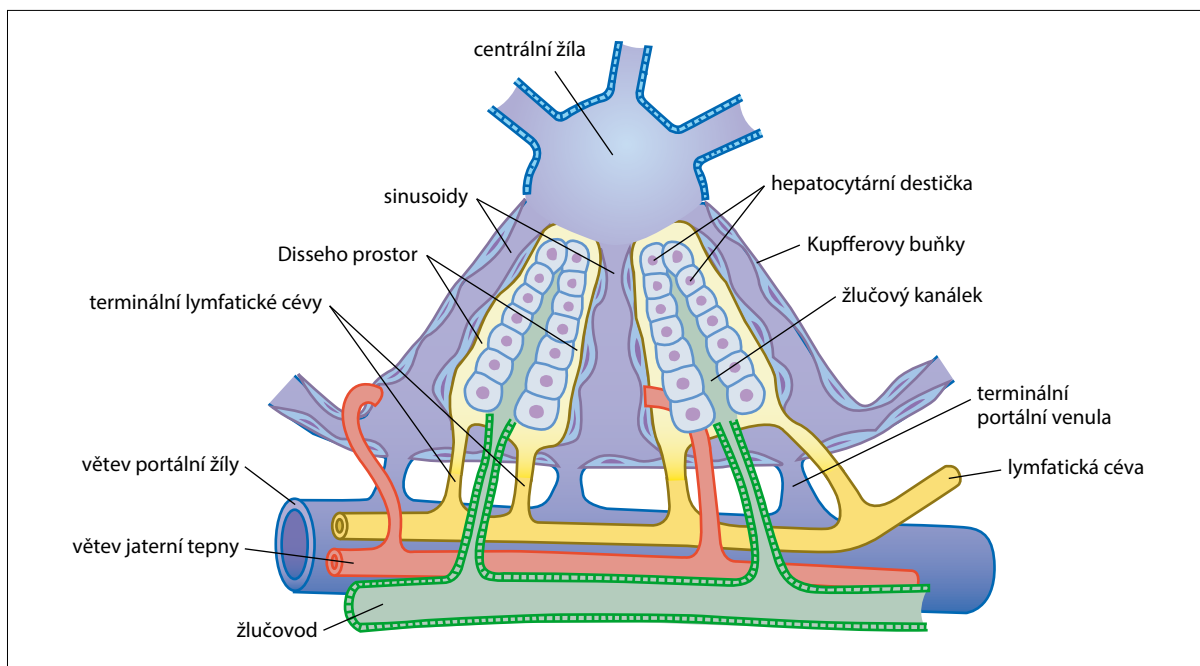
Vzhledem ke komplexní struktuře jater je obtížné definovat základní jednotku jater odpovědnou za četné jaterní funkce. Klasická morfologická představa popisuje jako základní jaterní strukturu **jaterní lalůček – lobulus**. Jedná se o cylindrickou strukturu o délce několika milimetrů a průměru 0,8–2 mm.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



Obr. 3.1 Zastoupení jednotlivých typů buněk v játrech (upraveno podle Dancygier H. Clinical Hepatology. Principles and Practice of Hepatobiliary Diseases. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2010)



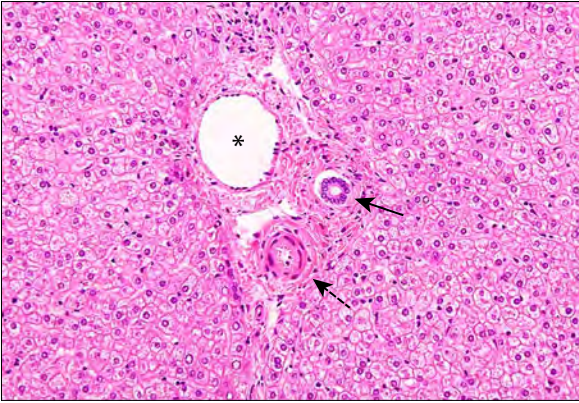
Obr. 3.2a, b Ultramikroskopický obraz jaterní tkáně: hepatocyt (**a**) a cholangiocyt (**b**) bez významnějších patologických změn (elektronová mikroskopie z parafínových řezů, originální zvětšení 2600×) (snímky doc. MUDr. Eva Sticová, Ph.D., Pracoviště klinické a transplantační patologie, IKEM Praha)



Obr. 3.3 Schéma jaterního lalůčku (upraveno podle Hall JE. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. Philadelphia: Elsevier, 2016)

jedince 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 šterbinovitý 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. 3.3, obr. 3.4).



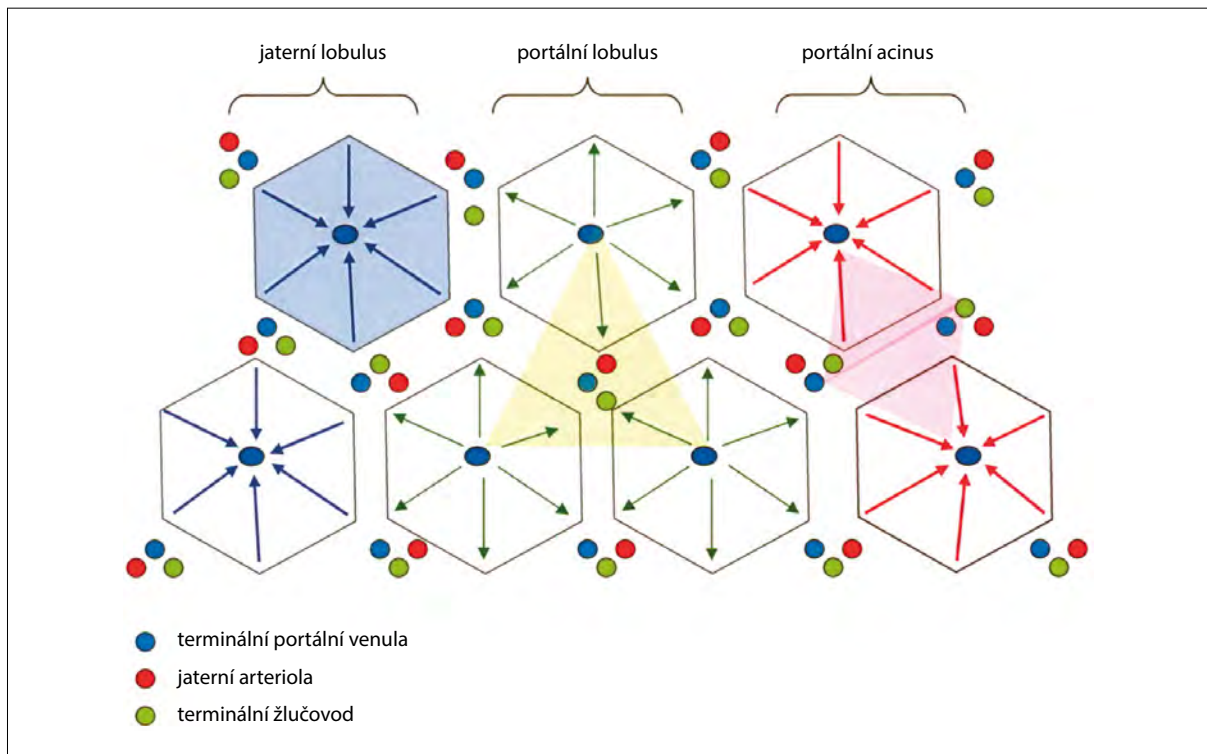
Obr. 3.4 Histologický obraz normální jaterní tkáně – portální pole: Ve vazivu portálního pole jsou přítomny luminizované struktury odpovídající portální venózní větvi (hvězdička), arterii (přerušovaná šipka) a portálnímu žlučovodu (šipka) (H&E, originální zvětšení 200×) (snímek doc. MUDr. Eva Sticová, Ph.D., Pracoviště klinické a transpl. patologie, IKEM Praha)

Základní strukturu jater lze definovat také jako **portální lalůček**. Jedná se o útvar orientovaný kolem portální triády, obsahuje všechny hepatocyty, z nichž je žluč

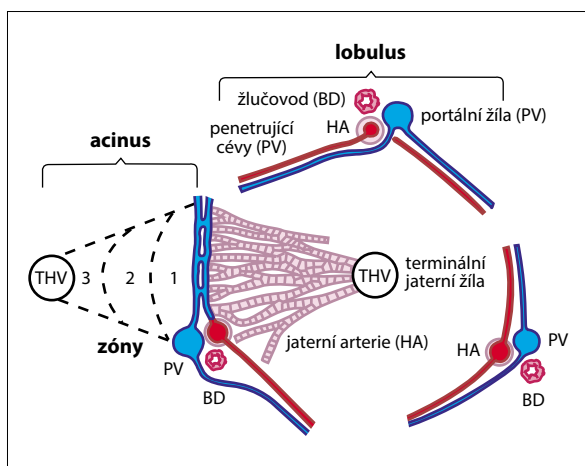
odváděna do jednoho terminálního žlučovodu. Portální lalůček je ohraničen dvěma nebo více centrálními žilami. Periportální a perivenózní hepatocyty se navzájem liší především enzymovou výbavou a množstvím a uspořádáním buněčných organel, což je příčinou jejich rozdílné metabolické aktivity. Poznání funkční 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 žilami (obr. 3.5).

Takto definovaný acinus je členěn na tři zóny (obr. 3.6):

- **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 jako první odpovídají na buněčné poškození regenerací



Obr. 3.5 Různé pohledy na základní jednotku jaterní tkáně (upraveno podle Mescher AL. Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas. New York: McGraw Hill, 2013)



Obr. 3.6 Anatomická a funkční jednotka jaterní tkáně (upraveno podle Crawford JM. The gastrointestinal tract. In: Cotran RS, Kumar V, Robbins SL (eds.). Robbins' Pathologic Basis of Disease. Philadelphia: Saunders, 1994)

- **zóna II** – střední – přechodná
- **zóna III** – nejvzdálenější – jedná se o hepatocyty, které se nacházejí v blízkosti centrálních žil a jsou perfundovány krví, která je významně ovlivněna aktivitou buněk předchozích, tedy krví s progresivně sníženou koncentrací kyslíku a živin

Ačkoliv bylo prokázáno, že každý hepatocyt je potenciálně schopen vykonávat četné metabolické funkce, ukazuje se, že v důsledku rozdílného mikroprostředí je převaha enzymových aktivit hepatocytů jednotlivých zón značně rozdílná. **Tabulka 3.1** uvádí 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 fosfoenolpyruvát-karboxykinázy), nebo na posttranslační úrovni (např. v případě pyruvátkinázy). Expresí genů pro jednotlivé hepatocyty, zdá se však, že se uplatňuje také nervová regulace a lokálně produkované mediátory – jako např. eikosanoidy. Je zřejmé, že kromě změn mikroprostředí je hlavním řídicím systémem funkční heterogenity hepatocytů signální dráha Wnt/ β -katenin (Wingless/Int-1-beta-katenin).

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. Představují více než 80 % všech tkáňových makrofágů v těle. Dříve se předpokládalo, že pocházejí z cirkulujících makrofágů, které migrují do jater, kde diferencují a stávají se z nich Kupfferovy buňky. V současné době převládá názor, že pocházejí buď ze žlutkového vaku v průběhu embryogeneze a vlastní obnovy v dospělosti, nebo z lokálních jaterních progenitorových buněk nezávisle na přispění hemopoetických kmenových buněk. Kupfferovy buňky fagocytují látky s potenciálně škodlivým účinkem přiváděné do jater portální krví (bakterie, mikroorganismy, toxické látky) a brání tak jejich přenosu do systémové cirkulace. Fagocytují také imunokomplexy, staré erythrocyty či zbytky

Tab. 3.1 Zonální heterogenita jaterních funkcí (upraveno podle Jungermann K, Katz N. Functional specialization of different hepatocyte populations. *Physiol Rev*, 1989; 69: 708–764)

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 (cytochrom P450)
tvorba žluči	

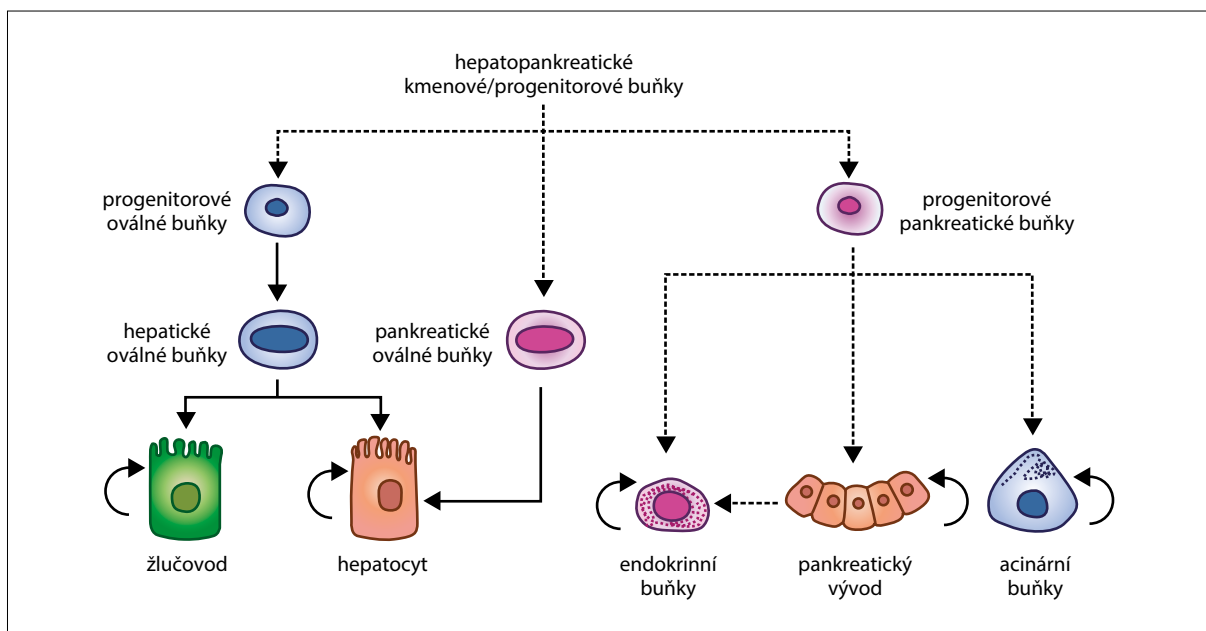
rozpadlých buněk. Tyto makrofágy mohou být aktivovány různými faktory, mezi něž patří endotoxin, sepse, šok, arachidonová kyselina, některé cytokiny a další. Důsledkem aktivace je tvorba široké řady produktů, např. signálních molekul sloužících intercelulární komunikaci (interleukiny – IL-1 a IL-6, tumor nekrotizující faktor – TNF- α , interferony – IFN- α a IFN- β , eikosanoidy). Cytotoxické působení Kupfferových buněk je zajištěno produkcí superoxidu a látek s protinádorovým působením. Uplatňují se také při regulaci fibrogenese v játrech (více o této roli Kupfferových buněk je uvedeno v příslušné kapitole – viz kap. 5).

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 částic do velikosti 0,1 μm 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 lipoproteinů o nízké hustotě – LDL), transferinu, ceruloplazminu a řady dalších látek, které přenosem do Disseho prostoru poskytují hepatocytům. Jaterní endotelové buňky exprimují celou řadu scavengerových receptorů (SR), které zprostředkují vychytávání modifikovaných lipoproteinů a dalších

látek. Mezi nejdůležitější patří SR-A, zahrnující tři varianty. Tyto receptory mají schopnost vazby různých makromolekul, jako jsou acetylované a oxidované lipoproteiny s nízkou hustotou (ac/oxLDL), beta-amyloidní fibrily, konečné produkty pokročilé glykace (advanced glycation end products – AGE), molekuly přítomné na povrchu gramnegativních bakterií (lipopolysacharidy – LPS) a další. Scavengerové receptory typu B (SR-B) usnadňují absorpci lipoproteinů s vysokou hustotou (HDL) a pravděpodobně se podílejí na vychytávání LPS. Další důležitou skupinu tvoří SR-H, jejichž nejvýznamnějším představitelem je stabilin-1/FEEL-1 (fasciclin, EGF-like, laminin-type EGF-like, link domain-containing scavenger receptor). Jejich úloha spočívá ve vazbě, záchytu a degradaci řady ligandů – např. hyaluronan, N-terminální propeptid prokolagenu typu I (PINP), AGE, ac/oxLDL, SPARC (secreted protein acidic and rich in cysteine) a řada dalších. Jaterní endotelové buňky mají schopnost syntézy efektorových molekul, např. prostacyklinu, prostaglandinu E a řady cytokinů.

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

Ítovy buňky (hvězdčicové buňky, stelátní buňky) se nacházejí v subendotelovém prostoru, obsahují aktin a myozin, kontraktilní proteiny, které mohou být aktivovány endotelinem-1 a substancí P. Jsou také zdrojem bílkovin extracelulární matrix. Ve zdravých játrech jsou



Obr. 3.7 Progenitorové jaterní buněčné linie (upraveno podle Duncan AW, Dorrell C, Grompe M. Stem cells and liver regeneration. *Gastroenterology*, 2009; 137: 466–481)

v těchto buňkách skladovány retinoidy. Po poškození hepatocytů ztrácejí jaterní hvězdicové buňky tukové kapénky, proliferovaly a migrují do perivenózního prostoru, mění svůj fenotyp na myofibroblastům podobné buňky a produkují kolagen typu I, III, IV a laminin. Nepochybně tak zásadně přispívají k rozvoji jaterní fibrózy a cirhózy. Více o úloze hvězdicových buněk v průběhu fibrogenese je uvedeno v příslušné kapitole této knihy (viz kap. 5.2.1).

Pit buňky patří mezi vysoce pohyblivé velké granulární lymfocyty ze skupiny přirozených zabíječů (natural killers – NK). Nacházejí se v lumen jaterních sinusoid a adherují k endotelovým, popřípadě Kupfferovým buňkám. Uplatňují se při ochraně proti virovým infekcím a především metastatickým nádorovým buňkám. Významnou vlastností těchto buněk je schopnost rozpoznat cílové buňky pomocí povrchových receptorů. Následně dochází k exocytóze, k indukci receptory smrti zprostředkované apoptózy (death receptor-mediated apoptosis) a k tvorbě řady cytokinů, které zvyšují aktivitu dalších imunokompetentních buněk.

Oválné buňky jsou primitivní, málo diferencované buňky žlučového epitelu. Tyto buňky vykazují značnou proliferativní aktivitu a mohou se diferencovat na hepatocyty nebo různé epiteliální buňky, např. buňky žlučových vývodů, střeva či exokrinního pankreatu (obr. 3.7). Oválné buňky mohou být alternativním zdrojem hepatocytů tehdy, jsou-li hepatocyty před regeneračním stimulem natolik poškozeny, že ztrácejí svoji unikátní schopnost proliferace. Experimentálně lze hepatocyty takto poškodit např. 2-acetylaminofluorenem, obdobná situace může nastat u pacienta s těžce poškozenými játry. Otázka přítomnosti jaterních kmenových buněk v dospělých játrech není doposud jednoznačně objasněna.

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
- sekrece látek nebo jejich degradačních produktů do žluči přes apikální (kanalikulární) membránu

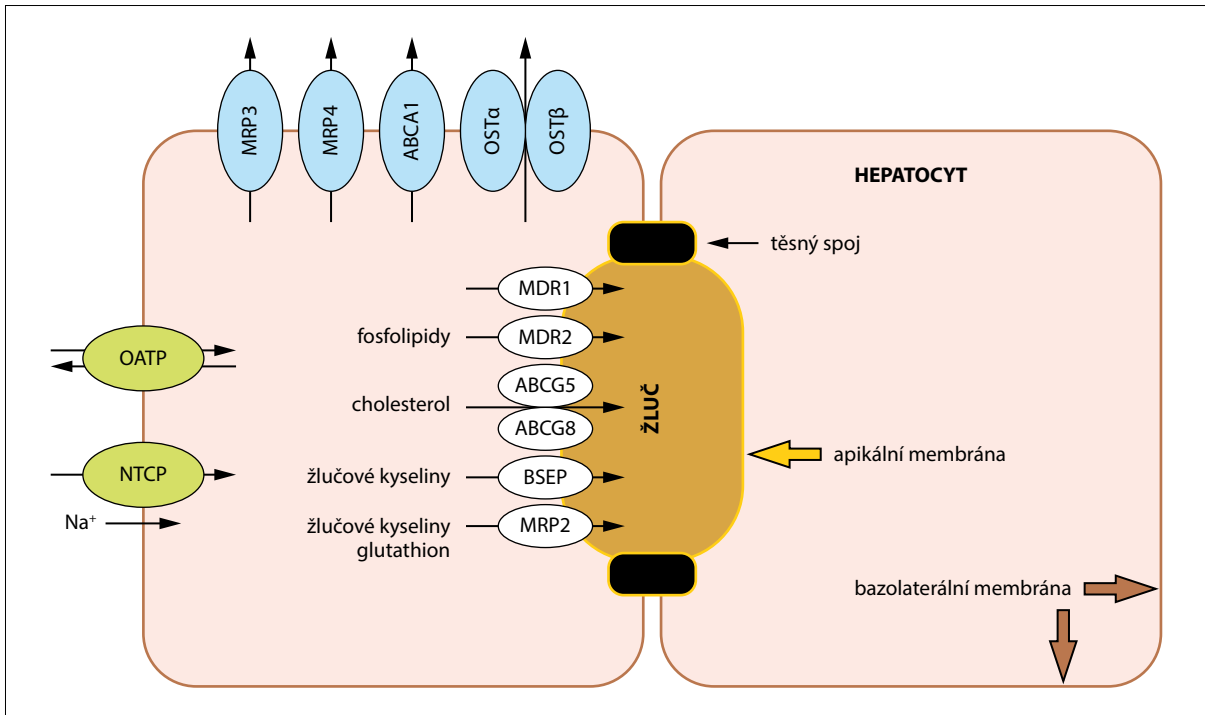
Obdobně jako ostatní epitelové buňky i hepatocyty jsou vybaveny transportními mechanismy nezbytnými k vykonávání základních funkcí. Membrány hepatocytů obsahují řadu transportérů, které dělíme podle lokalizace na bazolaterální a apikální (obr. 3.8).

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 adenosintri-fosfátu (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 2 (GLUT 2); tento transport není závislý na inzulinu. Žlučové kyseliny jsou vychytávány pomocí proteinového transportéru NTCP (Na-taurocholate cotransporting polypeptide). Tento přenašeč umožňuje záchyt též dalších látek, např. steroidů, cyklických oligopeptidů (faloidin) a řady léků (verapamil, furosemid).

Organické anionty jsou do hepatocytů přenášeny skupinou polyspecifických membránových přenašečů organických aniontů (organic anion transporting polypeptides – OATP). 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. Přenašeč OATP transportuje rovněž žlučové kyseliny mechanismem nezávislým na sodíku. Ne zcela objasněn zůstává transport nekonjugovaného bilirubinu, vedle difuze se uplatňuje patrně také přenašečem zprostředkovaný přenos pravděpodobně některým z OATP. Organické kationty (např. aromatické a alifatické aminy, dále některé léky – lokální anestetika a některá antibiotika) se dostávají přes bazolaterální membránu hepatocytu pomocí přenašečů organických kationtů (organic cation transporter) OCT1 a OCT2.

Transport látek uvnitř hepatocytu od bazolaterální k apikální membráně je u některých látek zprostředkovaný vazbou na specifické intracelulární vazebné proteiny. Příkladem jsou žlučové kyseliny, pro něž byly u člověka identifikovány tři přenašečové proteiny – dihydrodiol-dehydrogenáza, glutathion-S-transferáza B a mastné kyseliny vázající protein. Je-li koncentrace hydrofobních žlučových kyselin v sinusoidální krvi vysoká, je



Obr. 3.8 Transportní proteiny v membránách hepatocytu (upraveno podle Klaassen CD, Aleksunes LM. Xenobiotic, bile acid, and cholesterol transporters: function and regulation. *Pharmacol Rev*, 2010; 62: 1–96)

ABCA1 – ATP-binding cassette transporter A1; ABCG5, ABCG8 – ATP-binding cassette sub-family G member 5, member 8; BSEP – bile salt export pump; MDR1, MDR2 – multidrug resistance protein 1 a 2, MRP2, MRP3, MRP4 – multidrug resistance-associated protein 2, 3 a 4; NTCP – sodium taurocholate cotransporting polypeptide; OATP – organic anion transporting protein; OSTα, OSTβ – organic solute transporter a a β

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 hydrolyza. 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 (mixed-function oxidase – 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 již při podání běžné terapeutické dávky léku může docházet k závažným vedlejším účinkům. Genetické mutace jsou tedy spoluzodpovědné za interindividuální rozdíly v reakci na xenobiotika.

Cytochrom P450 je enzymem NADPH-cytochrom P450 reduktázou nejprve redukován, což umožňuje vázat molekulární kyslík jako šestý ligand na železo hemu. Vzniká reaktivní Fe-oxo-komplex, který může oxidovat 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 uridindifosfát-glukuronové kyseliny na metabolit. Uridindifosfát-glukuronosyltransferáza (UGT) je mikrozomální enzym – na rozdíl od většiny enzymů fáze II, které se nacházejí v cytosolu. Potřebná energie pro konjugací reakce je čerpána z rezerv ATP. Vzniklé hydrofilní sloučeniny jsou vyloučeny močí nebo žlučí.

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

- inaktivace cytochromu P450 – vytvořené reaktivní metabolity mohou inaktivovat cytochrom P450 a omezit tak tvorbu dalších radikálů

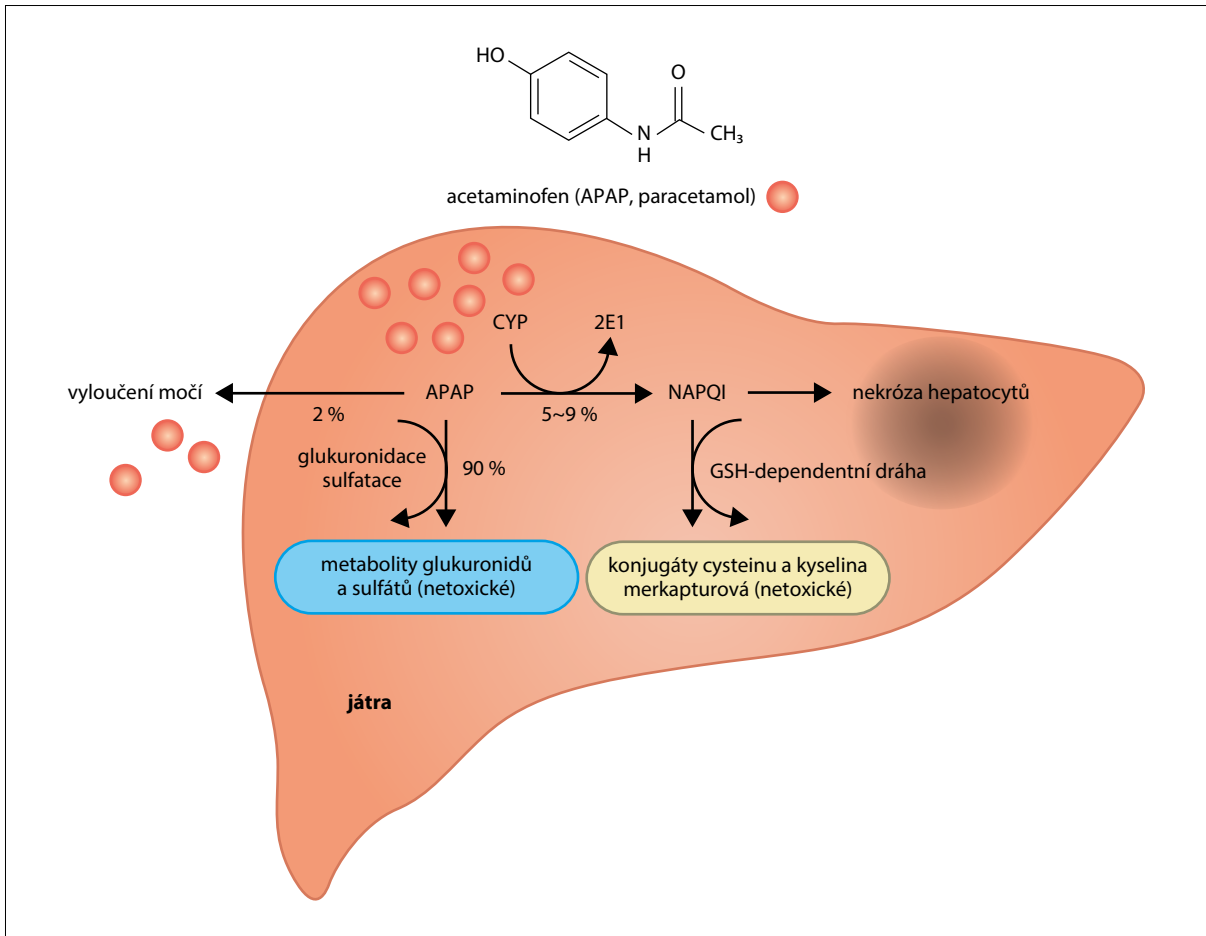
- přeměna na stabilní metabolity – mikrozomální, cytosolové a jaderné hydrolázy konvertují řadu reaktivních epoxidů na neaktivní dihydrodioly, řada elektrofilních metabolitů je konjugována s glutathionem, a tak detoxikována; na těchto reakcích se významně podílejí cytosolové a mikrozomální glutathion-S-transferázy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

Příkladem látky s hepatotoxickým účinkem je paracetamol – acetaminofen (N-acetyl-para-aminofenol – APAP), při jehož biotransformaci dochází ke vzniku reaktivního vysoce toxického metabolitu N-acetyl-para-benzochinoniminu (NAPQI). Detailní pozornost je toxicitě paracetamolu věnována v kapitole 7.2.4.2.

Většina (asi 90 %) APAP je směřována do II. fáze biotransformace, při které dochází ke konjugaci APAP za katalytického účinku UDP-glukuronosyltransferázy a sulfotransferázy (SULT) a výsledné glukuronidy a sulfáty jsou následně vyloučeny močí. Malé množství, činící asi 2 % APAP, je vyloučeno přímo, aniž by došlo k metabolické přeměně. Zbývající část APAP prochází I. fází biotransformace, kdy účinkem cytochromu CYP 2E1 (méně CYP 1A2 a 3A4) vzniká NAPQI (obr. 3.9). N-acetyl-para-benzochinonimin konjuguje s glutathionem a netoxické konjugáty jsou vyloučeny ledvinami. Při vysoké koncentraci NAPQI dojde k jeho vazbě na SH skupiny více než 20 proteinů, včetně šesti mitochondriálních. To vede k následné depleci ATP, otevření mitochondriálního póru, přechodné propustnosti a poruše iontové homeostázy končící smrtí buňky. Fáze III zahrnuje biliární exkreci za účasti transportérů.

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. Receptor SXR tak vede k „up-regulaci“ enzymů fáze I biotransformace, především rodiny cytochromu P450, jako je CYP 3A, metabolizující u člověka více než 50 % látek. Receptor 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.



Obr. 3.9 Biotransformace paracetamolu (upraveno podle Yoon E, Babar A, Choudhary M, Kutner M, Pysropoulos N. Acetaminophen-induced hepatotoxicity: a comprehensive update. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 2016; 4(2): 131–142)

APAP – N-acetyl-para-aminofenol (paracetamol, acetaminofen), CYP – cytochrom P450, GSH – glutathion, NAPQI – N-acetyl-para-benzochinonimin

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 cholestáze provázené velmi nízkými koncentracemi žlučových kyselin ve žluči. Organické anionty jsou transportovány do lumen žlučových cest pomocí MRP2 (multidrug resistance-associated protein 2), který je rov-

něž 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 žluče

Mezi významné sekreční funkce jater patří tvorba a vylučování žluče. 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, které se tvoří asi 900 ml denně. Přibližně polovina tohoto množství je odvedena do žlučníku, kde dochází ke koncentraci žluči. V důsledku zpětné resorpce vody se 10–20násobně zvyšuje koncentrace hlavních komponent žluči, tedy žlučových kyselin, bilirubinu, cholesterolu a lecitinu. Denně přitéká do duodena asi 500 ml žluči, která je směsí „řidké“ jaterní žluči a koncentrované žluči ze žlučníku.

Žluč je 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 provázeny kationty, které poskytují hlavní osmotickou hnací sílu pro transport vody. Méně významná je tvorba žluči nezávislá na žlučových kyselinách, kde hlavní osmotickou hnací sílu poskytují organické látky, např. glutathion. Kromě osmotické aktivity žlučových kyselin se uplatňují také jiné mechanismy, především stimulace transportu solutů. Příkladem je kyselina ursodeoxycholová, která

významně stimuluje biliární exkreci hydrogenuhlíčitánových 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 systérovou 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 koncentrace 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 vyžaduje také glykolýza a lipogeneze. Naopak při poklesu glykemie játra udržují přiměřenou koncentraci 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 déletrvajících hladovění dochází k depleci glykogenu v játrech, mozek se však již po 24 hodinách na tuto situaci adaptuje, část energie získává využitím ketolátek a potřeba glukózy se

snižuje na 2 g za hodinu. Zdrojem glukózy i ketolátek 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 inzulinem, 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 fosfoenolpyruvát-karboxykinázy, fruktóza-1,6-bisfosfatázy a glukóza-6-fosfatázy a současný pokles aktivit pyruvátkinázy, 6-fosfofrukto-1-kinázy a glukokinázy. Důsledkem těchto změn je stimulace glukoneogeneze. Glukóza se tvoří v endoplazmatickém retikulu hepatocytu především z glukogenních aminokyselin a laktátu, z endoplazmatického retikula je transportována facilitovanou difuzí pomocí GLUT 7. Do krve se glukóza dostává přes bazolaterální membránu hepatocytů rovněž facilitovanou difuzí, avšak pomocí glukózového transportéru GLUT 2.

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

3.4.2 Metabolismus aminokyselin a amoniaku

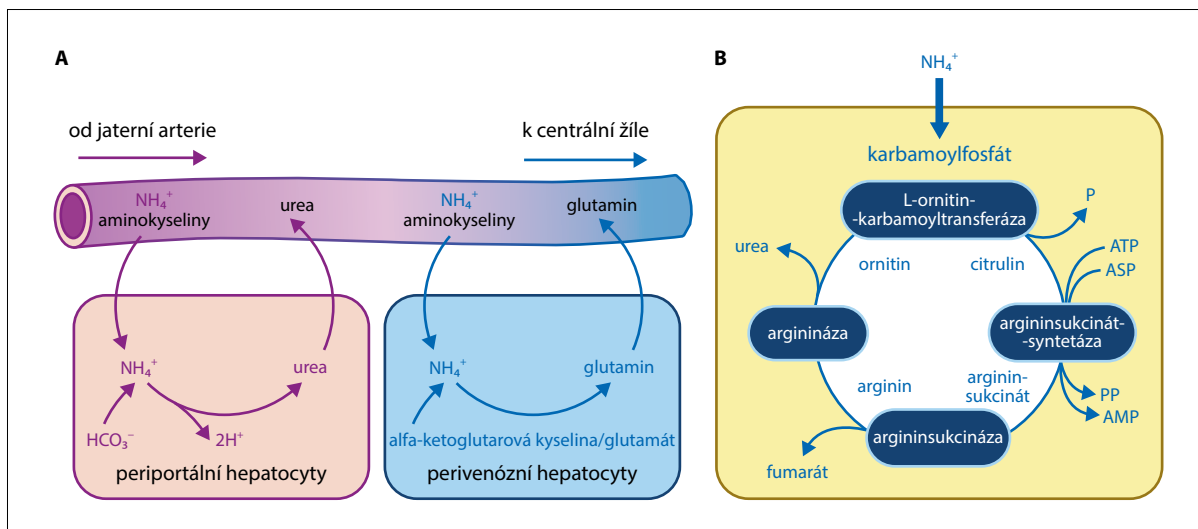
Nezastupitelná je úloha jater při udržování konstantní koncentrace aminokyselin v plazmě, přestože se do určité míry uplatňují také jiné orgány. Při poklesu plazmatické koncentrace aminokyselin je uvolňován glukagon a ten stimuluje proteolýzu v játrech, naopak vzestup koncentrace inzulinu a aminokyselin v plazmě proteolýzu v jaterní tkáni tlumí. Játra zachycují velmi účinně především glukogenní (glukoplastické) aminokyseliny (alanin, serin, treonin a další). 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. Přímo 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 (obr. 3.10).

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 koncentrace 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

Převážná většina plazmatických proteinů – s výjimkou imunoglobulinů, von Willebrandova faktoru, produkováného endoteliálními buňkami, nebo např. některých apoproteinů, které se tvoří extrahepatálně – je syntetizována 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.



Obr. 3.10 Schéma detoxikace amoniaku – močovinový cyklus a syntéza glutaminu (upraveno podle Sharifi F, Firoozabadi B, Firoozbaksh K. Numerical investigations of hepatic spheroids metabolic reactions in a perfusion bioreactor. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2019; doi.org/10.3389/fbioe.2019.00221):

A – Periportální hepatocyty jsou zásobeny krví s vysokým obsahem kyslíku a nutričních substrátů, které do jater přivádějí větve portální žíly a jaterní arterie. Detoxikace amoniaku v těchto hepatocytech probíhá cestou tvorby močoviny. Perivenózní (centrilobulární) hepatocyty jsou zásobeny krví s nízkým obsahem kyslíku a živin. Detoxikace amoniaku je zde prováděna tvorbou glutaminu.

B – Prvním krokem při syntéze močoviny je tvorba karbamoylfosfátu, ten je následnými čtyřmi enzymatickými reakcemi přeměněn na močovinu, která je vyloučena do krve.

AMP – adenosinmonofosfát, ASP – asparát, ATP – adenosin trifosfát, P – fosfát, PP – difosfát

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.

Syntéza 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 plazmatic-

kých proteinů, jejichž koncentrace rychle stoupá v reakci na poškození tkáně např. zánětem. Indukce tvorby proteinů akutní fáze je zprostředkována cytokiny (IL-1, IL-6, TNF) pouze však za permissivního účinku glukokortikoidů. Funkce proteinů akutní fáze jsou rozmanité, některé působí imunomodulačně, další jsou inhibitory proteáz a snižují proteolytickou aktivitu enzymů vylučovaných zánětlivými buňkami.

3.4.4 Metabolismus lipidů

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

V mikrozomech a cytosolu hepatocytů dochází k tvorbě cholesterolu hlavně z acetyl-CoA, klíčovým enzymem biogeneze cholesterolu je 3-hydroxy-3-metylglutaryl-CoA-reduktáza, katalyzující přeměnu 3-hydroxy-3-metylglutaryl-koenzymu A (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 triglycerid-lipáza.

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 apoB-100, apoC-II a apoE. Jejich zbytky – lipoproteiny o střední hustotě (IDL), obsahující apoB-100 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 triglyceridy. Hlavními apoproteiny jsou apoA-I a apoA-II, které se tvoří ve střevě a také v játrech. Hepatocyty jsou vybaveny scavengerovým 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

3.5.1 Vitaminy rozpustné v tucích

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

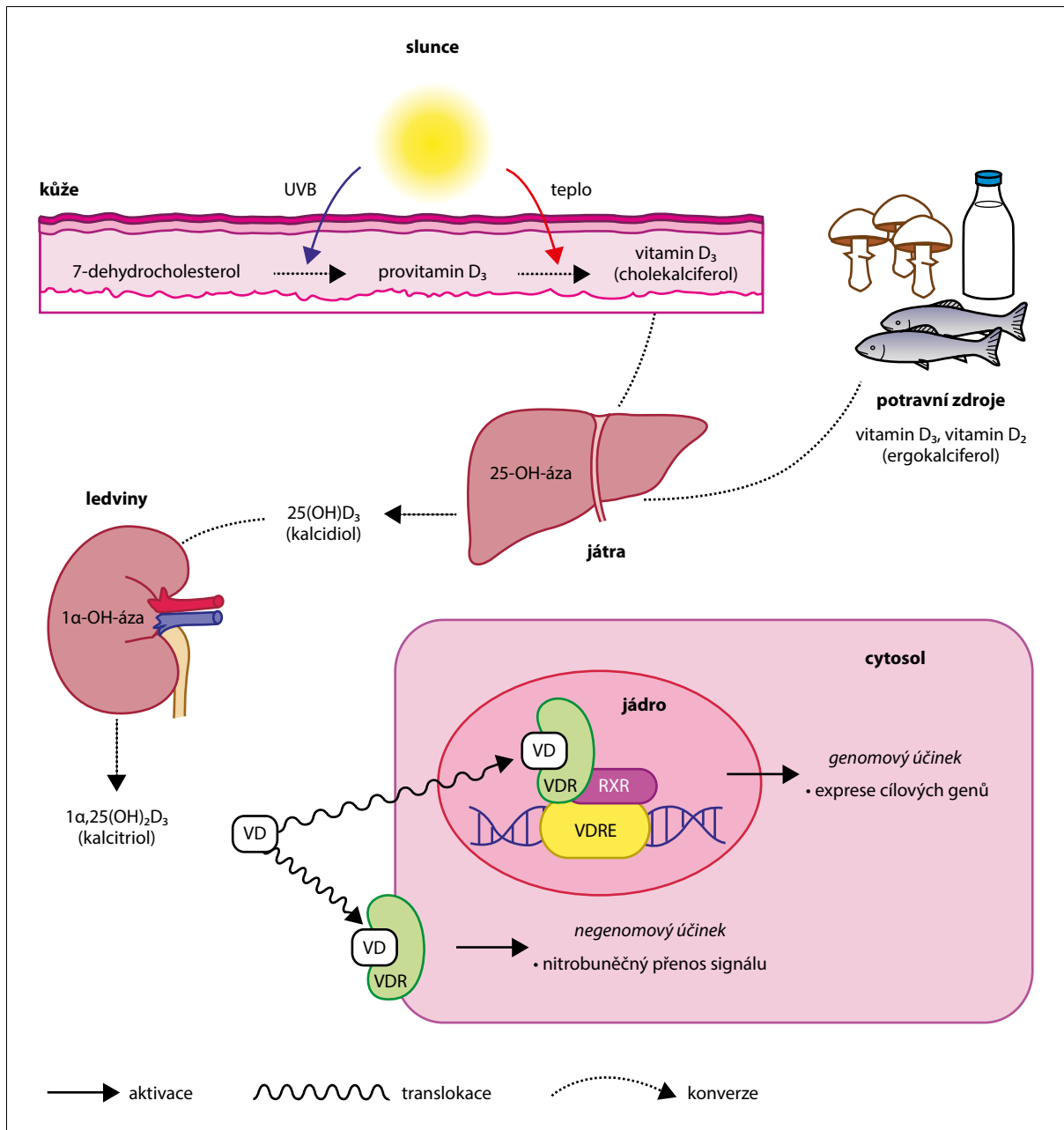
Vitamin A – retinol a jeho deriváty se obdobně jako další v tucích rozpustné vitaminy D, E a K vstřebává

ze střeva a poté je transportován jako součást chylomikronů, popřípadě VLDL. Po vstupu do hepatocytů dochází k hydrolyze retinol esterů na volný retinol, který se váže na specifický retinol vázající protein (retinol-binding protein – RBS) a částečně také na prealbumin. Ve vazbě na transportní proteiny je pak retinol vyloučen do sinusoid. 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 vrací zpět do jater, případně 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 (kalcidiol) je transportován do ledvin, kde za katalytického účinku parathormonu dochází k další hydroxylaci. Výsledkem je $1\alpha,25$ -dihydroxycholecalciferol (nazývaný také kalcitriol), který vykazuje plnou biologickou aktivitu, především významně zvyšuje vstřebávání vápníku. Kalcitriol vykazuje biologické účinky po vazbě na jaderný receptor pro vitamin D (VDR) asociovaný s retinoidním receptorem X (RXR). Tyto heterodimery VDR/RXR se vážou na VDRE (vitamin D response element), což následně vede k iniciaci exprese celé řady genů. Receptory pro vitamin D se nacházejí také v cytoplazmatické membráně a jejich obsazení vitaminem D aktivuje intracelulární signální transdukcii, která se podílí na mnoha fyziologických pochodech střeva (obr. 3.11).

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 kyseliny glutamové na zbytky gama-karboxyglutamové kyseliny. Tato karboxylace je nezbytnou podmínkou biologické aktivity koagulačních faktorů II, VII, IX



Obr. 3.11 Aktivace vitamínu D (upraveno podle Kim D-H, Meza CA, Clarke H, Jeong-Su Kim J-S, Hickner RC. Vitamin D and endothelial function. *Nutrients*, 2020; 12: 575)

RXR – retinoidní receptor X, VD – vitamín D, VDR – receptor pro vitamín D, VDRE – vitamín D response element

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.

3.5.2 Vitamíny rozpustné ve vodě

Vitamín B₁₂ patří mezi vitamíny rozpustné ve vodě, ve své molekule obsahuje kobalt, odtud pochází název kobalamin. Existuje několik forem kobalaminu podle navázané skupiny. Adenosylkobalamin a metylkobalamin

představují aktivní formy vitamínu, mají však malou odolnost vůči světelnému záření a oxidaci. Stabilnějšími formami vitamínu B₁₂ jsou hydroxykobalamin a kyano-kobalamin. Vitamin B₁₂ je nezbytný pro řadu důležitých pochodů v organismu, např. myelinizaci v centrálním nervovém systému, tvorbu funkčních erytrocytů, syntézu DNA a další. Vitamin B₁₂ je také kofaktorem dvou enzymů – metioninsyntázy a L-metylmalonyl-CoA-mutázy. Metioninsyntáza katalyzuje reakci, při které vzniká metionin z homocysteinu, metionin je dále konvertován na S-adenosylmetionin; je univerzálním donorem metylové skupiny pro téměř 100 různých substrátů včetně DNA, RNA, proteinů a lipidů. L-metylmalonyl-CoA-mutáza konvertuje L-metylmalonyl-CoA na sukcinyl-CoA.

Na rozdíl od jiných vitaminů rozpustných ve vodě je kobalamin v organismu skladován. Hlavním místem, kde se nachází asi polovina zásob tohoto vitamínu, jsou játra. Další zásoby jsou také ve svalech, kostech, ledvinách, mozku, slezině, erytrocytech a v plazmě ve vazbě na transportní protein transkobalamin. Hlavní zásobní formou je adenosylkobalamin, celkové zásoby kobalamínu se pohybují v rozmezí 2–5 mg, což je hodnota až 2000krát vyšší, než je denní potřeba. K projevům hypovitaminózy tak obvykle dochází až v průběhu několika let.

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 Ctrl (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 zajištění 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 decapeptid angiotenzin I a ten je následně angiotenzin I konvertujícím enzymem (ACE) konvertován na biologicky účinný oktapeptid angiotenzin II. Angiotenzin II je hlavním regulátorem sekrece 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 **insulin-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**. Hepsidin 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 feroportinu. Hecpidin se váže na feroportin, 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 **angiopoetin 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. Tyto práce prokázaly, že betatropin vykazuje malý nebo žádný mitogenní účinek na beta-buňky.

V posledních letech umožnily sofistikované metody kvantitativní proteomiky identifikovat řadu signálních molekul produkovaných také v játrech. Mezi tyto tzv. **hepatokiny** patří například aktivin E, inhibin βE, adropin, ANGPTL4, ektodysplasin A, fetuin A a B, protein vázající retinol 4 a další. Změny koncentrací hepatokinů při rozvoji metabolickou dysfunkcí podmíněného steatického onemocnění jater (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease – MASLD) potvrzují jejich významný podíl na regulaci lipidového metabolismu.

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.

Imunotolerance jater je způsobena jaterními antigen prezentujícími buňkami (hepatic antigen-presenting cells – HAPC), mezi něž patří dendritické buňky, jaterní sinusoidální endoteliální buňky (liver sinusoidal endothelial cells – LSEC), Kupfferovy buňky, hvězdicové buňky a hepatocyty. Prezentace antigenů indukovaná HAPC vede k narušení nebo potlačení odpovědi T-lymfocytů, zprostředkované částečně absencí kostimulačních faktorů a částečně přítomností koinhibičních molekul. Navíc antigen prezentující buňky produkují transformující růstový faktor beta (transforming growth factor beta – TGF-β) a interleukin 10. Tyto molekuly podporují diferenciaci regulačních T-lymfocytů, což následně vede k potlačení proliferace efektorových T-lymfocytů a poklesu sekrece prozánětlivých cytokinů.

Klíčovou úlohu v přirozené imunitě mají Kupfferovy buňky, které jsou aktivovány různými bakteriálními stimuly, jako jsou například endotoxin (LPS) nebo bakteriální superantigeny. Důsledkem aktivace je produkce cytokinů, které modulují diferenciaci a proliferaci ostatních buněk. Fyziologické koncentrace lipopolysacharidů vedou k produkci TNF-α a IL-10, tyto cytokiny způsobují down-regulaci receptorem mediované endocytózy antigenu a pokles exprese molekul lidského leukocytárního antigenu (human leukocyte antigen – HLA) I. a II. třídy v endotelových buňkách jaterních sinusoid. Následně dochází k poklesu aktivace T-lymfocytů. Na poklesu aktivace T-lymfocytů se podílejí také další látky produkované Kupfferovými buňkami (prostanoidy, NO, reaktivní formy kyslíku – ROS). Kupfferovy buňky jsou pravděpodobně určujícími v indukci 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 gama (IFN-γ) s antivirovým účinkem. Interleukiny 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, antibakte-

riální a protinádorové 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. Játra jsou jediným solidním orgánem, který je pomocí regeneračních mechanismů schopen udržovat relativní hmotnost jater na konstantní hodnotě, což je nezbytné pro zajištění homeostázy. 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 (PX), reparační odpověď lze však indukovat také toxickým poškozením jater (tetrachlormetan, D-galaktosamin, thioacetamid, paracetamol, alkohol). Regenerace jater je unikátní model kontrolovaného růstu tkáně. Jediněná je schopnost hepatocytů přejít z plně diferencovaného stavu, z klidové (G0) fáze buněčného cyklu do cyklu buněčného dělení. Tento děj probíhá synchronizovaně a hepatocyty do něj vstupují opakovaně. První vrchol syntézy DNA v hepatocytech se objevuje za 24 hodin po parciální hepatektomii, mitóza následuje syntézu DNA za 6–9 hodin. Proliferace ostatních buněk, které jsou v játrech přítomné (cholangiocyty a sinusoidální endotelové buňky), je oproti hepatocytům asi o 24 hodin pozdější.

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

princiální 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, nezbytných pro aktivaci transkripčních faktorů (NF- κ B, STAT3); následuje exprese řady genů (*immediate early genes*) kódujících proteiny regulující buněčné aktivity charakteristické pro fázi G1. Ještě dříve, řádově několik minut po PX, dochází k aktivaci uPA (urokinase-type plasminogen activator), který je odpovědný za konverzi plazminogenu na plazmin a následnou aktivaci metaloproteináz. To vede k remodelaci extracelulární matrix (ECM) a uvolnění růstového faktoru hepatocytů (hepatocyte growth factor – HGF), který je v hojné míře v ECM přítomen. Aktivátor plazminogenu přispívá ke zvýšené nabídce HGF také tím, že vede k přeměně jednořetězcové formy HGF na heterodimer. Myši s vyřazeným genem pro uPa mají porušenou regenerační schopnost. V průběhu další fáze – **propagace** dochází k expresi klíčových 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.

Klíčovým faktorem obnovy ECM je komunikace mezi hepatocyty a hvězdicovými buňkami zprostředkovaná mimo jiné integrin vázající kinázou (integrin-linked kinase – ILK), proteinem exprimovaným v obou typech buněk. Kináza vázající integrin je významný supresor růstu jater a podílí se na řízení diferenciace hepatocytů. V případě těžkého poškození hepatocytů, prováženého omezením proliferaci 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 dřeně.

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.

SOUHRN

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

Literatura

- Berkner KL. The vitamin K-dependent carboxylase. *J Nutr*, 2000; 130: 1877–1880.
- Crawford JM. The gastrointestinal tract. In: Cotran RS, Kumar V, Robbins SL (eds.). *Robbin's Pathologic Basis of Disease*. Philadelphia: Saunders, 1994.
- Dancygier H. *Clinical Hepatology. Principles and Practice of Hepatobiliary Diseases*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2010.
- Doherty DG. Antigen-specific immune tolerance in the liver. *Nat Biomed Eng*, 2019, 3: 763–765.
- Duncan AW, Dorrell C, Grompe M. Stem cells and liver regeneration. *Gastroenterology*, 2009; 137: 466–481.
- Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2005; 289: F8–F28.
- Gebhardt R. Metabolic zonation of the liver: regulation and implication for liver function. *Pharmacol Therapeut*, 1992; 53(33): 275–354.
- Hagenbuch B, Gui C. Xenobiotic transporters of the human organic anion transporting polypeptides (OATP) family. *Xenobiotica*, 2008; 38(7–8): 778–801.
- Hall JE. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. Philadelphia: Elsevier, 2016.
- 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.
- Jetter A, Kullak-Ublick GA. Drugs and hepatic transporters: A review. *Pharmacol Res*, 2020; 154: 104234.
- 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.
- Kim D-H, Meza CA, Clarke H, Jeong-Su Kim J-S, Hickner RC. Vitamin D and endothelial function. *Nutrients*, 2020; 12(2): 575.
- Klaassen CD, Aleksunes LM. Xenobiotic, bile acid, and cholesterol transporters: function and regulation. *Pharmacol Rev*, 2010; 62: 1–96.
- Kordes C, Häussinger D. Hepatic stem cell niches. *J Clin Invest*, 2013; 123(5): 1874–1880.
- Kullac-Ublick GA, Stieger B, Hagenbuch B, Meier PJ. Hepatic transport of bile salts. *Semin Liver Dis*, 2000; 20(3): 273–292.
- Mescher AL. *Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas*. New York: McGraw Hill, 2013.
- Michalopoulos GK, Bhushan B. Liver regeneration: biological and pathological mechanisms and implications. *Nat Rev Gastro Hepat*, 2021; 18: 40–55.
- Petersen BE, Bowen WC, Patrene KD, Mars WM, Sullivan AK, Murase N, Boggs SS, Greenberger JS, Goff JP. Bone marrow as a potential source of hepatic oval cells. *Science*, 1999; 284: 1168–1170.
- Racanelli V, Rehmann B. The liver as an immunological organ. *Hepatology*, 2006; 43: S54–S62.
- Reichert CO, da Cunha J, Levy D, Maselli LMF, Bydowski SP, Spada C. Hepsidin: Homeostasis and diseases related to iron metabolism. *Acta Haematol*, 2017; 137(4): 220–236.
- Rizzo G, Lagana AS. A review of vitamin B12. In: Vinood B. Patel (ed.). *Molecular Nutrition Vitamins*. London: Academic Press, 2020; 105–129.

- Robinson MW, Harmon C, O'Farrelly C. Liver immunology and its role in inflammation and homeostasis. *Cell Mol Immunol*, 2016; 13: 267–276.
- Sharifi F, Firoozabadi B, Firoozbakhsh K. Numerical investigations of hepatic spheroids metabolic reactions in a perfusion bioreactor. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2019. doi.org/10.3389/fbioe.2019.00221.
- Scheiner B, Lindner G, Reiberger T, Schneeweiss B, Trauner M, Zauner C, Funk G-C. Acid-base disorders in liver disease. *J Hepatol*, 2017; 67: 1062–1073.
- Suchy FJ. Hepatobiliary function. In: Boron WF, Boulpaep EL (eds.). *Medical physiology: a cellular and molecular approach*. 2nd edition. Philadelphia: Saunders, 2009; 980–1007.
- Suresh S, Rajvanshi PK, Noguchi CT. The many facets of erythropoietin physiologic and metabolic response. *Front Physiol*, 2020; 10: 1534.
- Traber MG, Kayden HJ. Preferential incorporation of alpha-tocopherol vs gamma-tocopherol in human lipoproteins. *Am J Clin Nutr*, 1989; 49(3): 517–526.
- Yoon E, Babar A, Choudhary M, Kutner M, Pysopoulos N. Acetaminophen-induced hepatotoxicity: a comprehensive update. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 2016; 4(2): 131–142.
- Watt MJ, Miotto PM, De Nardo W, Montgomery MK. The liver as an endocrine organ-linking NAFLD and insulin resistance. *Endocr Rev*, 2019; 40(5): 1367–1393.

Játra jsou nejvýznamnějším metabolickým orgánem v lidském těle – pokud ovšem nepočítáme střevo a střevní mikrobiom. Vzhledem k anatomickým, patofyziologickým a patobiochemickým souvislostem jsou oba orgány/ústrojí ve velmi těsném vztahu a navzájem se ovlivňují s mnoha klinickými konsekvencemi. Zatímco v minulosti jsme považovali tenké střevo jen za orgán, kde dochází k trávení makronutrientů a vstřebávání živin do portální krevní řečiště a kde probíhá maximálně reabsorpce žlučových kyselin k prezervaci jejich poolu v enterohepatální cirkulaci, dnes se náš pohled na tyto souvislosti s rozvojem nových poznatků zejména v oblasti střevního mikrobiomu a buněčných mechanismů střevního epitelu kompletně změnil. Vzhledem k těmto vztahům a vzájemnému propojení hovoříme dnes o signalizační, metabolické a patofyziologické enterohepatální ose (v angličtině označované jako gut-liver axis). Základní principy současného pohledu na osu střevo-játra ukazuje [obrázek 4.1](#).

Trávicí trakt a střevní mikrobiom však ovlivňují i další orgány a systémy, dnes již hovoříme i o ose enteropankreatické (gut-pancreas, někdy i gut-pancreas-liver axis), enterokardiální (gut-heart axis), enterocerebrální (gut-brain axis), enteronefrogenní (gut-kidney axis), enteropulmonální (gut-lung axis), enteroosteální (gut-bone axis) či o enterokutánní signalizační ose (gut-skin axis), což dále demonstrovuje vzájemnou provázanost trávicího systému s významnými patofyziologickými a klinickými konsekvencemi.

4.1 Hlavní faktory ovlivňující interakci mezi střevem a játry

Ačkoli enterohepatální cirkulace žlučových kyselin byla poprvé zmíněna již v šedesátých letech minulého sto-

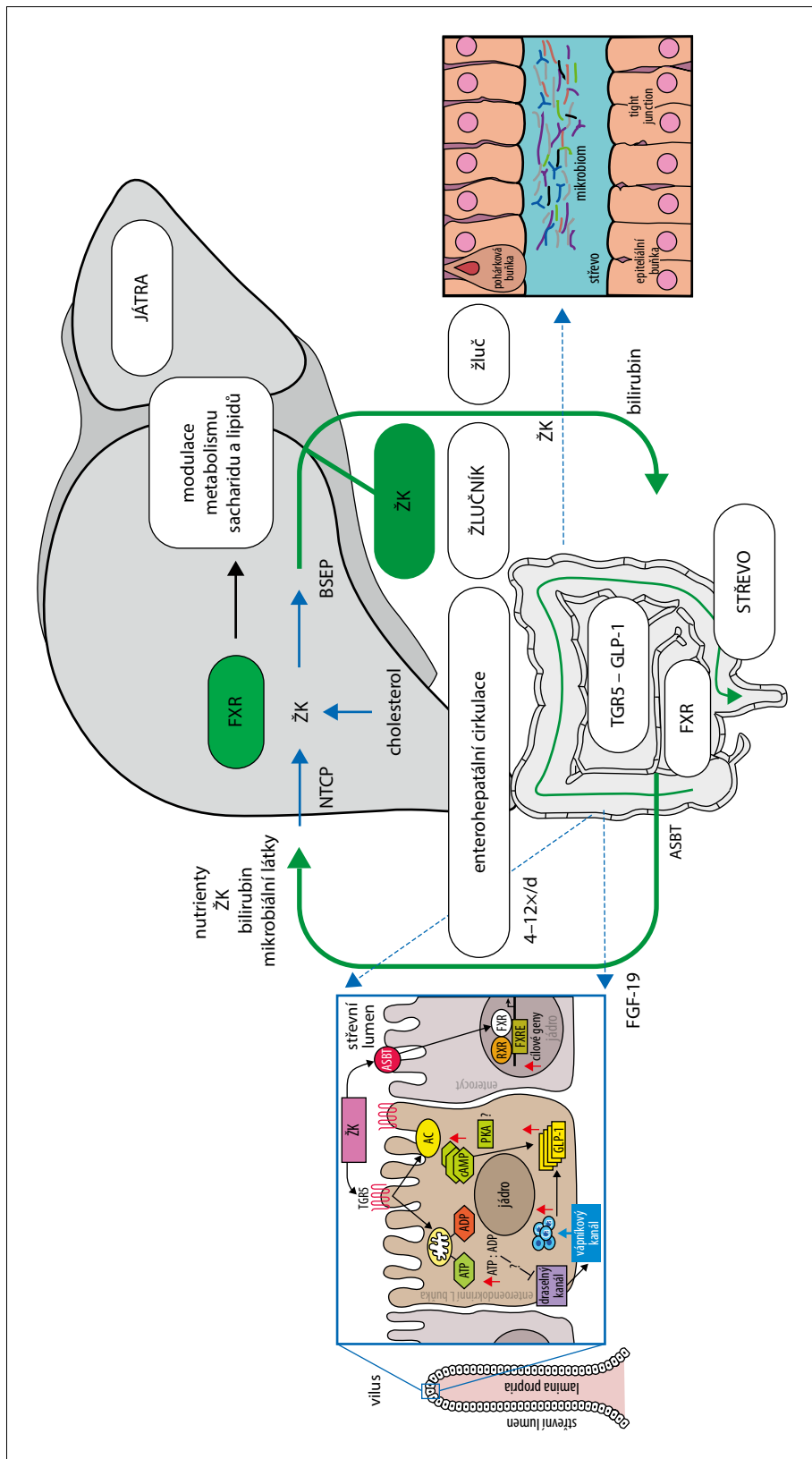
letí, termín gut-liver axis, tedy enterohepatální osa, byl popsán až v letech osmdesátých u nemocných s jaterní cirhózou reagujících patologickou tvorbou IgA protilátek na dietní antigeny.

Trávicí trakt ovlivňuje metabolismus jater mnoha mechanismy – od digesce a absorpce živin, ale i endogenních látek, jako jsou žlučové kyseliny nebo bilirubin, přes vliv střevního mikrobiomu, až po enteroendokrinní a další signalizační funkce. Střevní stěna navíc tvoří přirozenou bariéru mezi střevním kompartmentem a portálním řečištěm, které při narušení této bariérové funkce přivádějí do jater zejména mikrobiální produkty, toxiny, vlastní mikroorganismy i další metabolity, což může mít dalekosáhlé klinické dopady.

4.1.1 Střevní mikrobiom

Pojmem **střevní mikrobiom** rozumíme veškerý genetický materiál mikrobiálního prostředí v lumen střevního traktu. Dnes již není pochyb o biologickém významu střevního mikrobiomu, a to jak z pohledu fylogenetického, tak i ontogenetického. Symbióza člověka s mikroorganismy představuje velmi konzervativní vztah trvajících přes 15 milionů let – zhruba 300 tisíc generací člověka a miliardy generací mikroorganismů. Tato symbióza člověka s mikroorganismy (zejména vyvinutí tolerance vůči nim) je považována za hlavní důvod „spektakulárního úspěchu savců, zejména pak herbivorů, v evoluci“ (mikrobiom u masožravců vs. býložravců se značně liší), jak je někdy uváděno v odborné literatuře.

Střevní mikrobiom však nezahrnuje pouze střevní bakterie, ale také soubor všech virů (tzv. **střevní virom**) a také všech plísňů/hub (tzv. **střevní mykobiom**), stejně tak jako helmintů (tzv. **střevní helmintom**) či rozsáhlou skupinu prokaryot nezávislých na bakteriích



Obr. 4.1 Základní principy fungování osy střevo-játra (upraveno podle Vallim TQ, Edwards PA. Bile acids have the gall to function as hormones. Cell Metab, 2009; 10(3): 162–164; Trauner M, Claudel T, Fickert P, Moustafa T, Wagner M. Bile acids as regulators of hepatic lipid and glucose metabolism. Dig Dis, 2010; 28(1): 220–224) AC – adenylylcykláza, ADP – adenosindifosfát, ASBT – apical sodium-dependent bile acid transporter, ATP – apical sodium-dependent bile acid transporter, ATP – adenosintrifosfát, BSEP – exkreční pumpa žlučových solí (bile salt export pump), cAMP – cyklický adenosinmonofosfát, FGF-19 – fibroblastový růstový faktor 19 (fibroblast growth factor 19), FXR – farnesoid X-aktivovaný nukleární receptor, GLP-1 – glukagonu podobný peptid 1 (glucagon-like peptide 1), NTCP – sodium taurocholate cotransporting polypeptide, RXR – retinoidní receptor X, TGR5 – Takeda G protein-coupled receptor 5, ŽK – žlučové kyseliny

a eukaryotech (tzv. **archeom**) v trávicím traktu (souhrnnou genetickou informací obsaženou v genomech všech součástí střevního mikrobiomu označujeme termínem metagenom). Přestože v současnosti nemáme ještě dost informací o všech detailech týkajících se těchto mikroorganismů, víme s určitostí, že střevní virom, mykobiom i archeom velmi významně ovlivňují homeostatickou rovnováhu lidského těla a zasahují do patogeneze řady chorob.

Biologicky velmi zajímavá jsou následující čísla: Lidské tělo se skládá z 10^{13} buněk, tedy z 10 bilionů buněk. Na každou lidskou buňku však připadá 10 bakterií, v lidském těle jich je tedy 10^{14} , tzn. okolo 100 bilionů. Virů je ještě o řád více, uvádí se počet 10^{15} virů. Bakteriální genom je více než 100krát větší než genom člověka, tedy jeho hostitele. Toto ohromující množství bakterií představuje u průměrného člověka přes 1 kg hmoty.

V gastrointestinálním traktu se vyskytuje zhruba 2000 bakteriálních druhů, přičemž 40 druhů tvoří 99 % všech střevních bakterií. Většina střevních bakterií je tvořena kmeny *Firmicutes* a *Bacteroidetes* a jejich poměr je ovlivňován řadou faktorů, jako jsou věk, skladba jídelníčku či metabolický stav organismu – má totiž příčinnou souvislost s nadváhou, obezitou a metabolickým syndromem. Je známo, že střevní bakterie predominantně přítomné ve střevním lumen obézních jedinců produkují značné množství mastných kyselin o krátkém řetězci (short chain fatty acids – SCFA), které se vstřebávají do portálního řečiště, jsou využívány jako zdroje energie a mohou tvořit až 20 % celkového kalorického příjmu hostitele.

Celá problematika je značně složitá, střevní bakterie se podle svých metabolických aktivit dále dělí na bakterie redukující sulfát, metanogenní a acetogenní a vznikající produkty se významně podílejí na patogenezi jak metabolických, tak také onkologických onemocnění. Je kupříkladu známo, že u více než 80 % nativních Afričanů produkují střevní bakterie převážně metan, zatímco v britské populaci je to jen 15 %, a tento fakt se dává do souvislosti s rizikem rozvoje metabolického syndromu a porušeným metabolismem glukózy. Také je známa asociace mezi koncentrací sirovoxidů (produkt sulfát redukujících střevních bakterií) a výskytem kolorektálního karcinomu. Tyto a další metabolické konsekvence střevního mikrobiomu jsou skutečně dalekosáhlé, hovoříme o tzv. **střevním metabolomu**.

Stav střevního mikrobiomu ovlivňují zejména faktory životního stylu, mezi které zahrnujeme především skladbu jídelníčku, příjem alkoholu, ale i řadu dalších civilizačních faktorů, jako jsou například užívání perorální antikoncepce, způsob porodu (přirozené cesty vs. *sectio Caesarea*), způsob výživy novorozenců (kojení

vs. umělá výživa), užívání antibiotik (dokonce i užívání antibiotik v těhotenství ovlivňuje střevní mikrobiom dětí) apod.

Masové používání antibiotik v humánní medicíně je obviňováno ze spolupodílu na pandemii obezity právě pro negativní působení na střevní mikrobiom. Platí to obecně, ale i ve specifických indikacích. Například eradikace infekce *Helicobacter pylori* je asociována s rizikem nadváhy přes dysregulaci produkce ghrelinu a leptinu, podobně dlouhodobé podávání vankomycinu k prevenci infekční endokarditidy je sdruženo s nárůstem tělesné hmotnosti a sníženou inzulinovou senzitivitou. Uvádí se, že dokonce i krátkodobé podávání antibiotik vede k nevratným změnám ve složení střevního mikrobiomu. Problém s užíváním antibiotik je ale mnohem globálnější – expozice antibiotikům používaným ve veterinární medicíně je taktéž velikou hrozbou. Jen v roce 2010 se v živočišné výrobě celosvětově spotřebovalo 100 000 tun antibiotik (z toho 30 000 tun v čínském zemědělství). Data ze Spojených států uvádějí, že jen 20 % všech antibiotik se použije v humánní medicíně, většina se pak spotřebuje v zemědělství. Uvádí se, že 30–80 % všech antibiotik užívaných ve veterinární medicíně uniká do zevního prostředí a potravinového řetězce člověka s významnými zdravotními dopady v důsledku zvyšující se rezistence na antibiotika i ireverzibilních změn lidského mikrobiomu.

Střevní mikrobiom člověka je ovlivňován i dalšími xenobiotiky zamořujícími masivně životní prostředí a ovlivňujícími potravinový řetězec člověka, jako jsou estrogeny (v důsledku užívání perorální antikoncepce), ale třeba i antidepressiva nebo dokonce drogy typu pervitinu.

K dysbalancím ve střevním mikrobiomu, často i závažného charakteru, vedou i apendektomie, tonzilektomie, očistná klyzmata či dlouhodobé půsty.

Všechny tyto vlivy působící na mikrobiom člověka jsou pak spoluzodpovědné za zvyšující se výskyt civilizačních onemocnění, jako jsou idiopatické střevní záněty, syndrom dráždivého tračníku, ale i rozvoj nadváhy a obezity, metabolického syndromu a diabetes mellitus 2. typu. V důsledku těchto faktorů se zvyšuje i výskyt celiakie, alergií, astmatu, ale také neuropsychiatrických poruch.

Stav střevního mikrobiomu tedy významně ovlivňuje metabolické funkce člověka, a to celou řadou mechanismů:

- Jak již bylo zmíněno výše, některé střevní bakteriální kmeny produkují fermentací nevstřebatelné vlákniny SCFA (acetát, propionát, butyrát), které hostitel (člověk) po jejich vstřebání může využít jako zdroj energie. Takto tvořený propionát je substrátem pro

glukoneogenezi, acetat pak pro syntézu cholesterolu a mastných kyselin. Mastné kyseliny o krátkém řetězci mají adipogenní účinky aktivací receptorů pro volné mastné kyseliny (free fatty acid – FFA receptorů 2/3). Modulují však také produkci glukagonu podobného peptidu 1 (glucagon-like peptide 1 – GLP-1), čímž se dále podílejí na metabolismu glukózy. Všechny tyto mechanismy se tak podílejí na patogenezi s metabolickou dysfunkcí asociované tukové nemoci jater/steatohepatitidy (MASLD/MASH) a metabolického syndromu.

- Střevní bakterie mají vliv na imunitní funkce hostitele, a to zejména aktivací tzv. toll-like receptorů (TLR), produkcí prozánětlivých cytokinů i (latentní) endotoxiemií při poruše bariérové funkce střeva či přerůstání bakterií v aborálních částech trávicího traktu. Tím se spolupodílejí na patogenezi imunitně a funkčně podmíněných onemocnění zejména trávicího traktu, ale i jater.
- Střevní bakterie ovlivňují metabolismus žlučových kyselin, jejich dekonjugaci i produkci sekundárních žlučových kyselin (kyseliny deoxycholové a lithocholové), které jsou významnými kokancerogeny uplatňujícími se v kancerogenezi kolorekta a patrně i hepatocelulárního karcinomu. Sekundární žlučové kyseliny jsou ale také litogenními faktory způsobujícími po své absorpci do portální krve a následně resekreci do žluče cholesterolovou cholelitiázou.
- Střevní bakterie se uplatňují i v produkci některých steroidních hormonů, které za určitých okolností mohou působit na hormonální receptory hostitele, tedy člověka (hovoříme o tzv. mikrobiální endokrinologii). Střevní bakterie jsou nezbytné rovněž pro správný vývoj hypotalamo-hypofyzární osy.
- Střevní bakterie se uplatňují i v biotransformaci xenobiotik, produkují vitamin K, nezbytný pro tvorbu některých koagulačních faktorů v játrech.
- Ovlivňují také příjem potravy i chuť k jídlu (prostřednictvím modulare střevních hormonů, jako jsou ghrelin, peptid YY – PYY nebo GLP-1), mají tak vztah k poruchám příjmu potravy, funkčním střevním onemocněním a také neuropsychiatrickým symptomům. Je kupříkladu známo, že bezmikrobní zvířata mají absenci strachu a přemrštěnou neuroendokrinní reakci na stres. Střevní bakterie produkují serotonin, který má vztah ke zmiňovaným neuropsychiatrickým nemocem, ale i k modulaci střevní propustnosti (nejen střevní, ale i například placentární a hematoencefalické).
- Ovlivňují metabolismus cholinu či karnitinu za vzniku trimethylaminoxidu (TMAO), látky podílející se na adipogenezi, a to se všemi klinickými metabolickými konsekvencemi.

4.1.2 Trávicí trakt a metabolismus žlučových kyselin a žlučových pigmentů

Žlučové kyseliny jsou bioaktivní sloučeniny, které vznikají v játrech z cholesterolu. Jejich primární úlohou je digesce tuků v trávicím traktu a solubilizace cholesterolu ve žluči (čímž brání tvorbě cholesterolové litiázy), mají rovněž choleretické účinky (zajišťují tok žluči, a tedy i vylučování látek žluči). Kromě těchto úloh v organismu však mají i jiné pleiotropní účinky, jako například antimikrobiální, mitogenní či metabolické (viz také níže). Pool žlučových kyselin je tvořen zhruba třemi gramy převážně primárních žlučových kyselin, kyselinou cholovou a chenodeoxycholovou. Ty jsou po svém vzniku konjugovány s glycinem a taurinem, jejich vzájemné zastoupení má významné dopady směrem k metabolickým rizikům. Uvádí se, že u nativní africké populace převažují konjugáty glycinu v poměru 9 : 1, zatímco u jedinců konzumujících západní typ stravy (western diet) je tento poměr 0,1 : 1.

Žlučové kyseliny jsou pro lidský organismus cenné, a proto jsou velmi účinným způsobem prezervovány enterohepatální cirkulací, kterou se vracejí po svém vstřebání v distálním ileu zpět do jater. Tento cyklus probíhá 4–12krát za den, denně se stolicí ztrácí jen 0,2–0,6 g žlučových kyselin a tyto ztráty jsou nahrazovány jejich syntézou z cholesterolu v játrech. Z lumen distálního ilea jsou vstřebávány konjugované žlučové kyseliny, a to pomocí aktivního transportu zprostředkovaného transportním proteinem ASBT/IBAT (apical sodium-dependent bile acid transporter/ileal bile acid transporter), lokalizovaným na ileocytech. Tímto mechanismem se v těchto buňkách spouští signalizační dráha vedoucí k aktivaci nukleárního receptoru FXR, která umožňuje produkci fibroblastového růstového faktoru 19 (fibroblast growth factor 19 – FGF-19), jenž nejen reguluje novotvorbu žlučových kyselin v játrech, ale významně ovlivňuje i metabolismus sacharidů a lipidů v játrech.

Žlučové kyseliny přítomné v lumen tenkého střeva však působí i na receptor TGR5 (Takeda G protein-coupled receptor 5) na cytoplazmatické membráně enteroendokrinních L-buněk, jehož aktivace vede k produkci enterohormonu GLP-1, významně ovlivňujícího metabolismus glukózy – podobně jako v diabetologii dnes již rutinně používaná inkretinová mimetika (agonisté receptoru GLP-1) či inkretinové enhancery (gliptiny).

Těmito mechanismy se žlučové kyseliny uplatňují jako v podstatě endokrinní látky. Jednotlivé endogenní žlučové kyseliny mají různou afinitu k těmto buněčným receptorům, s velkým terapeutickým potenciálem. V současné době jsou klinicky zkoumány přístupy s vy-

užitím žlučových kyselin na metabolická onemocnění, zejména metabolický syndrom a diabetes.

Podobně jako žlučové kyseliny podléhá enterohepatální cirkulaci za určitých okolností i **bilirubin**. Bilirubin je po své konjugaci v játrech s kyselinou glukuronovou sekretován do žluči, v tenkém střevě je pak dekonjugován a redukován specifickými bakteriálními kmeny na řadu redukčních derivátů, souborně označovaných urobilinoidy. Pokud je však střevní mikrobiom kompromitován, nekonjugovaný bilirubin se zvýšeně vstřebává do portální a následně i systémové cirkulace a dochází k hyperbilirubinemii. Tento mechanismus se uplatňuje u novorozenců (jejich trávicí trakt po porodu je sterilní), ale patrně i po perorální léčbě vnímavých jedinců širokospektrými antibiotiky. Zvýšená enterohepatální cirkulace bilirubinu je zodpovědná i za hyperbilirubinemii doprovázející hladovění (v důsledku oblenění střevní peristaltiky), ale u některých pacientů i pigmentovou cholelitiázu (z biliární hypersekrece bilirubinu).

4.1.3 Enteroendokrinní funkce trávicího traktu

Po desetiletí je známo, že trávicí trakt je zdrojem řady hormonálních látek; již v roce 2001 bylo uváděno, že se jedná o největší endokrinní orgán v lidském těle, produkující více než 30 enterohormonů. V té době však ještě nebyly žádné znalosti o endokrinním působení žlučových kyselin, bilirubinu, SCFA či dalších látek hormonální povahy produkovaných střevním mikrobiomem. Všechny tyto látky splňují podmínky definice hormonálních látek – jsou produkovány specifickou buněčnou populací, uvolňovány do prostředí, specificky se vážou na cytoplazmatické nebo nukleární buněčné receptory a spouštějí specifické signální kaskády s významnými biologickými funkcemi.

Dnes již tak známe nové buněčné receptory vázající volné mastné kyseliny (receptory FFA 1–4, označované také jako receptory SCFA), stejně tak receptory vázající mastné kyseliny se středně dlouhým i dlouhým řetězcem, lokalizované v trávicím traktu, ale i na buňkách imunitního systému, které významně ovlivňují metabolickou odpověď organismu a spolupodílejí se na regulaci patofyziologických drah vedoucích k rozvoji MASLD/MASH.

4.1.4 Další signální funkce trávicího traktu

Trávicí trakt disponuje i dalšími mechanismy, které ovlivňují metabolismus jater a dalších orgánů a ústrojí.

Příkladem mohou být chuťové a čichové receptory, převlivně přítomné i v tenkém a tlustém střevě (a dokonce i v desítkách dalších orgánů a v buněčných populacích, a to včetně hepatocytů), které vážou řadu látek pocházejících z potravy a aktivují signální kaskády ovlivňující metabolické pochody v lidském těle.

Ačkoli naše znalosti jsou zatím neúplné, již nyní je zřejmé, že trávicí trakt ovlivňuje jaterní metabolismus základních živin i těmito mechanismy a uplatňuje se takto i v patogenezi MASLD/MASH, metabolického syndromu, diabetu či arteriální hypertenze.

4.2 Enterohepatální osa jako terapeutický cíl

Velký potenciál skýtá ovlivnění střevního mikrobiomu. Toho lze docílit dietními opatřeními, střevní mikrobiom vegetariánů je zcela odlišný od mikrobiomu lidí na typické západní stravě. To samé platí o vlivu alkoholu či kouření. Kromě makronutrientů ovlivňuje střevní mikrobiom i řada mikronutrientů, které jsou často součástí komerčně prodávaných nutraceutik. Dnes již disponujeme vedle klasických probiotik i prebiotiky a synbiotiky, které střevní mikrobiom modulují nepřímo. Existují i postbiotika, která jsou široce definována jako látky mikrobiálního původu (metabolity, enzymy, části bakteriální stěny apod.) ovlivňující příznivým způsobem zdraví hostitele. Podobně mohou účinkovat i inaktivovaná probiotika, dnes označovaná termínem paraprobiotika.

Střevní mikrobiom přirozeně významně ovlivňují i antibiotika, a to i příznivým směrem. Na léčbě polymyxinem B a metronidazolem byl kupříkladu prokázán antisteatotický účinek u steatózy indukované celkovou parenterální výživou; podobně příznivý efekt by měla mít i léčba rifaximinem. Opačně působí podávání vancomycinu, jak bylo prokázáno u nemocných dlouhodobě léčených tímto antibiotikem v prevenci infekční endokarditidy (viz také výše). Je zajímavé, že střevní mikrobiom ovlivňují i léky zdánlivě nesouvisející. Příkladem může být metformin, inhibitory protonové pumpy, antacida, některá psychofarmaka či protizánětlivé léky s významnými dopady na metabolické zdraví člověka. Specifickým přístupem s pravděpodobně velkým potenciálem i z hlediska léčby metabolických onemocnění je léčba pomocí transplantace střevních bakterií.

Dalšími terapeutiky modulujícími osu střevo-játra jsou přirozeně žlučové kyseliny, ať již široce užívaná kyselina ursodeoxycholová, či syntetická mimetika žlučových kyselin. Metabolický efekt, tedy účinky na jaterní metabolismus makronutrientů, mají i sekvetry

žlučových kyselin nebo inhibitory intestinálního vychytávání žlučových kyselin (inhibitory transportéru IBAT v distálním ileu).

Vzhledem k intenzivnímu výzkumu je velmi pravděpodobné, že v blízké době dojde k dalším významným

objevům a pokrokům v oblasti terapeutického ovlivnění enterohepatální osy s přímým klinickým dopadem na nemoci trávicího traktu, jater i dalších metabolických onemocnění, jako jsou zejména metabolický syndrom, dyslipidemie nebo DM 2. typu.

SOUHRN

- Kompartment trávicího traktu zahrnující i střevní mikrobiom představuje metabolicky a endokrinně nejaktivnější systém v lidském těle. Kromě trávení makronutrientů a nutriční komunikace s játry prostřednictvím portálního řečiště se trávicí trakt uplatňuje i v metabolismu žlučových kyselin a bilirubinu, navíc má i zásadní endokrinní účinky v souvislosti s produkcí enterohormonů ovlivňujících metabolické orgány celého těla.
- Stejně tak i střevní mikrobiom významně ovlivňuje zdraví svého hostitele, podléhá mnoha vlivům zevního i vnitřního prostředí a je klíčem k řadě civilizačních onemocnění. Jeho ovlivnění představuje významný potenciální terapeutický nástroj směrem k MASLD/MASH, metabolickému syndromu, diabetes mellitus 2. typu, ale i řady dalších nemocí.

Literatura

- Blaak EE. Short chain fatty acids in human gut and metabolic health. *Benef Microbes*, 2020; 11: 411–455.
- Brugere JF, et al. Archaea and the human gut: new beginning of an old story. *World J Gastroenterol*, 2014; 20: 16062–16078.
- De Vadder F. Microbial and nutritional influence on endocrine control of growth. *J Mol Endocrinol*, 2021; 66: R67–73.
- Gagnon J. The other endocrine organ in your gut. *Endocrinology*, 2021; 162(4): bqab034.
- Ridlon JM, Bajaj JS. The human gut sterolbiome: bile acid-microbiome endocrine aspects and therapeutics. *Acta Pharm Sin B*, 2015; 5: 99–105.
- Sanyal A, Terrault N. *Zakim and Boyer's Hepatology. A Textbook of Liver Disease*. 7th edition. Philadelphia: Elsevier, 2018.
- Suhr MJ, Hallen-Adams HE. The human gut mycobiome: pitfalls and potentials – a mycologist's perspective. *Mycologia*, 2015; 107: 1057–1073.
- Trauner M, Claudel T, Fickert P, Moustafa T, Wagner M. Bile acids as regulators of hepatic lipid and glucose metabolism. *Dig Dis*, 2010; 28(1): 220–224.
- Vallim TQ, Edwards PA. Bile acids have the gall to function as hormones. *Cell Metab*, 2009; 10(3): 162–164.
- Vemuri R, et al. Beyond just bacteria: Functional biomes in the gut ecosystem including virome, mycobiome, archaeome and helminths. *Microorganisms*, 2020; 8(4): 483.

Fibrogeneze je reparativní nebo reaktivní proces charakterizovaný ukládáním nadměrného množství fibrotického pojiva, který vede k progresivní architektonické přestavbě tkání a orgánů. Fibrogenní odpověď zahrnuje v podstatě stejné základní mechanismy, jaké jsou součástí procesu běžného hojení ran. Pokud však přetrvává inzult, který vyvolal fibrogenní odpověď, dochází k významnému posunu. Namísto tvorby podpůrné fibrotické tkáně dochází v důsledku změny mikroprostředí ke zmnožení a aktivaci buněk, které produkují nadměrné množství extracelulární matrix (ECM) s následnou destrukcí normální architektoniky orgánu. Jaterní fibróza je charakterizována zmnožením ECM v důsledku nerovnováhy mezi tvorbou a degradací ECM indukované jaterním poškozením.

Klíčovou roli v tomto procesu hrají jaterní hvězdicovité buňky (HSC). Neléčená, progredující fibróza může vést k cirhóze, jaternímu selhání a hepatocelulárnímu karcinomu. Na rozdíl od dřívějších představ je dnes známo, že jaterní fibróza je děj do určité míry reverzibilní.

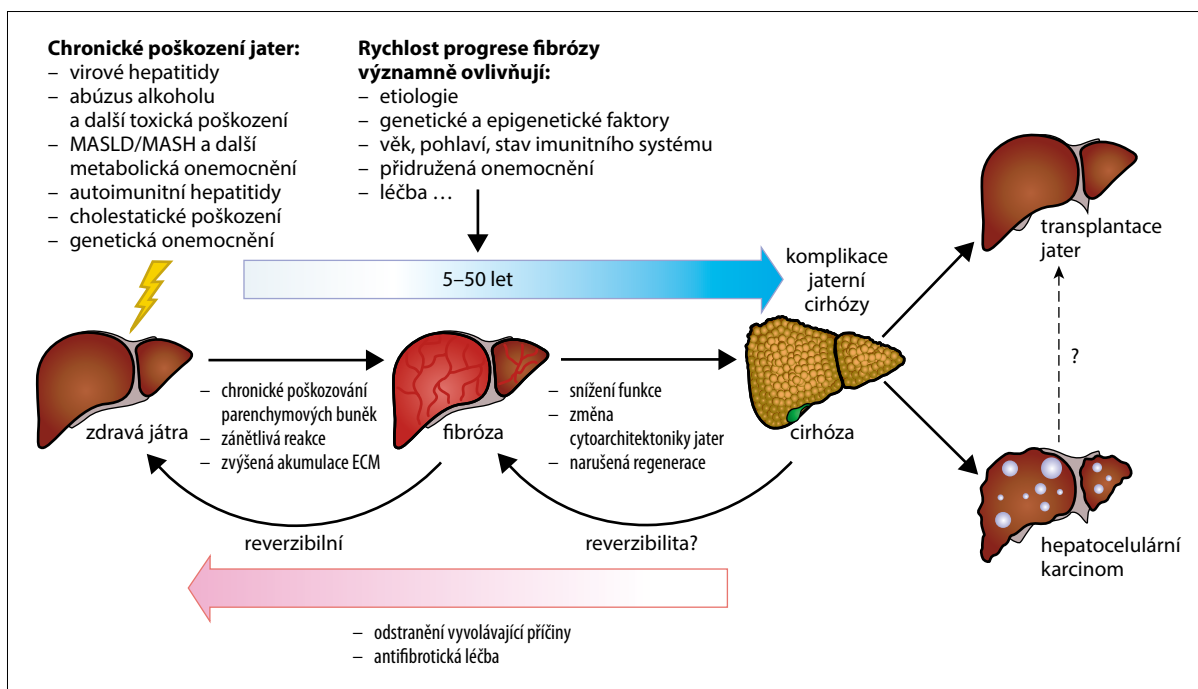
5.1 Patogeneze fibrózy

Jaterní fibróza je řadou mechanismů regulovaná odpověď na poškození jaterních buněk s následným excesivním zmnožením ECM (obr. 5.1). Je celá řada příčin, které mohou vyvolat narušení rovnováhy vnitřního prostředí a vést k indukci fibrózy. Mezi nejčastější etiologické příčiny jaterní fibrózy patří toxické poškození, virové hepatitidy, autoimunitní poškození, metabolická a genetická onemocnění. Bylo prokázáno, že existují klíčové molekulární mechanismy, které vedou k jaterní fibróze nezávisle na původní příčině tohoto procesu. Patří sem chronické hepatocelulární poškození, narušení epitelové a endotelové bariéry, uvolnění prozánětlivých cytokinů, účast buněk imunitního systému,

zvýšená produkce transformujícího růstového faktoru beta (transforming growth factor beta – TGF- β) a dalších profibrogenních faktorů, aktivace jaterních myofibroblastů (MFB) a nadměrná tvorba ECM. Rychlost vzniku a progresu jaterní fibrózy je dána nejen typem, dobou trvání a opakováním vyvolávajícího poškození, ale významnou roli hraje i interindividuálně rozdílná citlivost konkrétních jedinců.

Při jednorázovém či krátkodobě působícím inzultu poškozujícím jaterní buňky, zejména pak hepatocyty, dochází k zánětlivé odpovědi, angiogenezi, proliferaci a aktivaci jaterních hvězdicových buněk (hepatic stellate cells – HSC) s následnou zvýšenou tvorbou ECM a k náhradě poškozených buněk „regeneračními“ mechanismy. Po odeznění vyvolávající příčiny mohou převážit antifibrogenní mechanismy, které vedou k inaktivaci a apoptóze aktivovaných HSC (aHSC) a odstranění nadbytečné ECM. Tyto děje obnovují původní cytoarchitektoniku tkáně a dochází ke zhojení *ad integrum*.

Při chronickém poškození jater dochází k narušení rovnováhy mezi antifibrogenními a profibrogenními mechanismy ve prospěch profibrogenních dějů. Dlouhodobý zánik buněk neadekvátně aktivuje složky nespecifické imunity, dochází k rozvoji chronického zánětu jater. To je spojeno s proliferací a transdiferenciací HSC do aktivovaných myofibroblastů, které začnou nadměrně produkovat složky ECM. Remodelace ECM není jen kvantitativního rázu, ale dochází i ke kvalitativním změnám. Fyziologicky hlavními komponentami ECM normální jaterní tkáně jsou laminin, fibronectin, kolageny I, III, IV, V a VI a proteoglykany. Při rozvoji jaterní fibrózy se zvyšuje ukládání zejména fibrilárních složek ECM, tedy kolagenu I a III. Remodelace a zmnožení ECM má významný dopad i na funkci jater, neboť vede k redukcii počtu mikroklků na krevním pólu hepatocytů a ke snížení fenestrací jaterních sinusoid (tzv. kapilarizace



Obr. 5.1 Jaterní fibróza: Jaterní fibróza je reparativní odpověď jater na chronické poškození. Bez ohledu na etiologii vede chronické poškození parenchymových buněk k zánětlivé poškozující odpovědi jater s nadměrným ukládáním extracelulární matrix. (upraveno podle Pellicoro A, et al. Liver fibrosis and repair: immune regulation of wound healing in a solid organ. *Nat Rev Immunol*, 2014; 14: 181–194)

ECM – extracelulární matrix, MASLD – metabolická dysfunkce podmíněná steatotickým onemocněním jater, MASH – metabolická dysfunkce podmíněná steatohepatitidou

sinusoid), což zhoršuje výměnu látek mezi krví a hepatocyty a může to vést až ke tkáňové hypoxii.

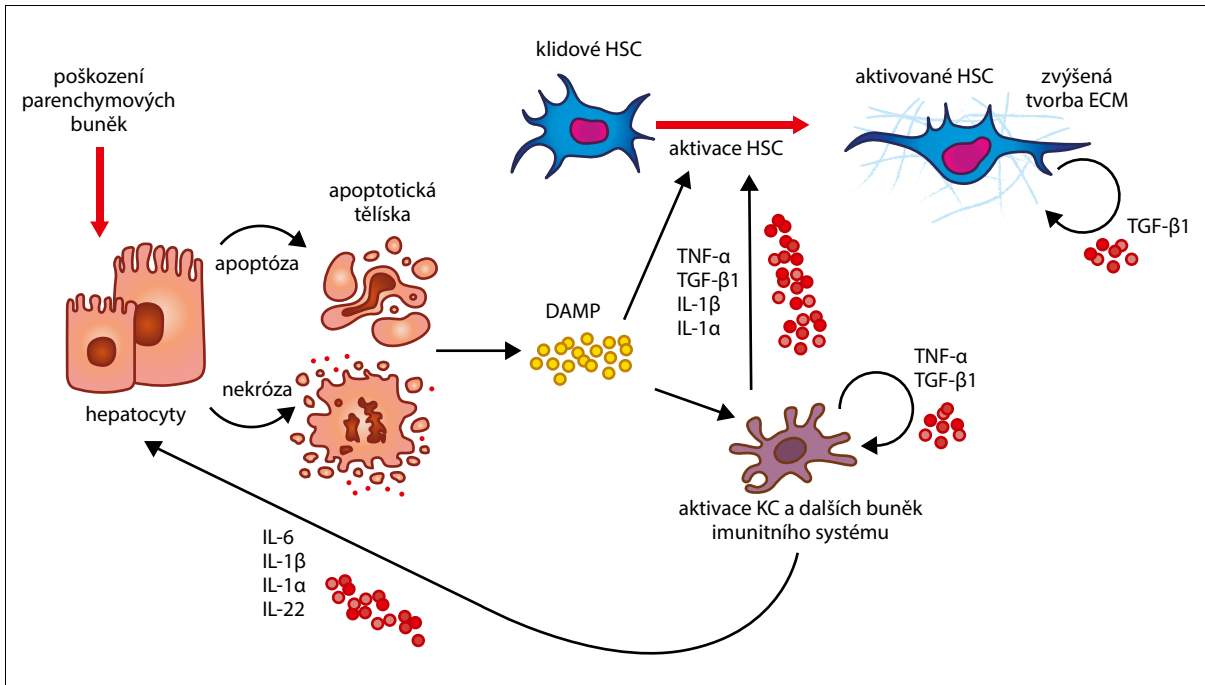
Změny v ECM však ovlivňují i další děje, jako jsou růst a dělení buněk, jejich migrace a exprese řady genů. To souvisí i s tím, že ECM obsahuje řadu růstových faktorů (transformující růstový faktor beta – TGF- β , destičkový růstový faktor – PDGF, fibroblastový růstový faktor – FGF), které se při remodelaci ECM mohou uvolňovat. Zánik hepatocytů stimuluje mechanismy vedoucí k jejich náhradě, nicméně tyto děje mohou být významně limitovány změněnou cytoarchitektonikou jaterní tkáně. Jaterní fibróza může progredovat až do cirhózy se všemi jejími komplikacemi.

Klíčový děj v patogenezi jaterní fibrózy je transdiferenciací HSC na aktivované myofibroblasty. V iniciační fázi jsou HSC aktivovány vlivem parakrinních signálů pocházejících z poškozených hepatocytů, Kupfferových buněk, destiček a endotelu, významnou měrou přispívají i vysoce reaktivní sloučeniny kyslíku (reactive oxygen species – ROS) a dusíku (reactive nitrogen species – RNS) a produkty lipoperoxidace. Následně je aktivovaný fenotyp myofibroblastů dlouhodobě udr-

žován podobnými signály, navíc se významně uplatňují další imunokompetentní buňky a autokrinní a parakrinní profibrogenní a proinflamační signály pocházející přímo z aktivovaných HSC.

Pro přežití a obnovení homeostázy je nezbytná detekce a odstranění ohrožujících faktorů, jako je přítomnost patogenů nebo poškozených buněk. Jedním z důležitých mechanismů této detekce je sekrece endogenních molekul do extracelulární tekutiny (**obr. 5.2**).

Receptory lokalizované na povrchu buněk rozpoznávají tyto molekuly jako signály nebezpečí – damage-associated molecular patterns (DAMP), též nazývané alarmíny. Tyto signální molekuly představují klíčový aspekt zánětlivé odpovědi. Mezi typické DAMP patří jaderná a mitochondriální kyselina deoxyribonukleová (DNA), kyselina ribonukleová (RNA), proteiny tepelného šoku (heat shock proteins – HSP), adenosintri-fosfát (ATP), oxidované lipidy, denaturované proteiny, high-mobility group box 1 (HMGB1), cytoskeletální proteiny, osteopontin a řada dalších. Zdrojem DAMP může být pasivní únik z poškozených buněk v důsledku traumatu, ischemie, infekce či jiného poškození.



Obr. 5.2 Klíčová role DAMP na rozvoji jaterního poškození, aktivaci zánětlivé odpovědi a fibrogeneze: Zánik parenchymových i neparenchymových buněk jater apoptózou či nekrosou vede k uvolňování alaraminů (damage-associated molecular patterns – DAMP). Tyto látky signalizují poškození jater a vedou k aktivaci jaterních makrofágů a k vyplavení prozánětlivých cytokinů. Prozánětlivé cytokiny ovlivňují jak autokrinně samotné Kupfferovy buňky, tak parakrinně parenchymové i neparenchymové buňky jater, včetně jaterních hvězdicových buněk (HSC), které mohou aktivovat. Aktivace HSC může být i přímo prostřednictvím účinku DAMP na HSC (upraveno podle Ignat SR, et al. Cellular interplay as a consequence of inflammatory signals leading to liver fibrosis development. *Cells*, 2020; 18(9): 461)

DAMP – damage-associated molecular patterns, ECM – extracelulární matrix, HSC – jaterní hvězdicové buňky (hepatic stellate cells), IL – interleukin, KC – Kupfferovy buňky (Kupffer cells), TGF-β1 – transformující růstový faktor beta1 (transforming growth factor beta1), TNF-α – tumor nekrotizující faktor alfa (tumor necrosis factor alpha)

V játrech dochází k úniku těchto signálních molekul především ze steatotických, poškozených či zanikajících hepatocytů. K masivnímu uvolnění DAMP dochází typicky při nekróze, nicméně i při apoptotické smrti nastává významné uvolňování apoptotických tělísek a dochází ke stimulaci buněk imunitního systému a HSC. Poslední výzkumy ukazují, že právě dlouhodobě probíhající apoptóza hepatocytů při chronických onemocněních jater je hlavním spouštěčem zánětu a aktivace HSC. Signální molekuly DAMP však mohou být aktivně uvolňovány cestou sekretorického lysozomálního aparátu z buněk imunitního systému nebo poškozených parenchymových a neparenchymových buněk přítomných v jaterní tkáni.

Pokud jsou příčinou poškození buněk infekční inzulty, mohou být patogenní mikroorganismy zdrojem dalších alarmujících molekul nazývaných pathogen-associated molecular patterns (PAMP), mezi něž řadí-

me např. endotoxiny, peptidoglykany, flagelin, bakteriální DNA, dvouvláknovou RNA a další.

Obě tyto skupiny signálních molekul nebezpečí (DAMP a PAMP) jsou na tkáňové úrovni detekovány specifickým systémem receptorů pro rozpoznávání molekulárních vzorů – tzv. pattern recognition receptors (PRR), mezi něž řadíme např. toll-like receptor (TLR), nucleotide oligomerization domain (NOD)-like receptor (NLR) a receptor for advanced glycation end products (RAGE). Receptorové proteiny PRR jsou exprimovány především na povrchu buněk imunitního systému a na povrchu epitelů. Jejich funkcí je modulace imunitního systému, regulují imunitní odpověď, diferenciaci a buněčnou smrt. Aktivace TLR a dalších receptorů vede ke zvýšené produkci cytokinů a chemokinů s následnou aktivací imunitní odpovědi spočívající v indukci iniciální prozánětlivé reakce, jejímž cílem je boj proti infekci a poškození buněk. Zatímco krátkodobě může

být tato reakce prospěšná, trvalé uvolňování DAMP, jako je tomu např. při chronickém onemocnění jater, má velmi nepříznivé dopady. Přetrvávající buněčné poškození vede ke zvýšené produkci ROS a RNS. Oxidační stres přímo poškozuje jaterní buňky, což podporuje další uvolňování alarminů a amplifikaci zánětlivé odpovědi. Tato druhá vlna poškození buněk dále zvyšuje vyloučení alarminů a dochází ke komplexnější a výraznější reakci.

V játrech představuje zánětlivá reakce aktivaci Kupfferových buněk, extravazaci a aktivaci makrofágů, pocházejících z cirkulujících monocytů, a neutrofilů, což vede k uvolnění tumor nekrotizujícího faktoru alfa (tumor necrosis factor alpha – TNF- α) a dalších prozánětlivých cytokinů s následnou aktivací dráhy nukleárního faktoru kappa B (nuclear factor kappa B – NF- κ B) v hepatocytech a exacerbací poškození. Během zánětu dochází v parenchymových i neparenchymových jaterních buňkách (HSC, Kupfferovy buňky) k vytvoření multiproteinových inflamazomových komplexů¹. Nejlépe prostudovaným inflamazomovým komplexem je NLRP3 (NLR family pyrin domain containing 3), k jehož aktivaci dochází stimulací DAMP a PAMP a rovněž při akumulaci lipidů v buňkách. Bylo zjištěno, že aktivace tohoto komplexu hraje významnou roli v rozvoji MASH, neboť indukuje buněčnou smrt hepatocytů a podílí se na amplifikaci zánětlivé odpovědi a fibrogenезi. Aktivace renin-angiotenzinového systému podporuje výstup imunokompetentních buněk z řečiště do poškozených jater a proliferaci myofibroblastů, zvyšuje sekreci prozánětlivých a profibrogenních cytokinů a zhoršuje oxidační stres.

Bylo prokázáno, že koncentrace cirkulujících DAMP odráží tíži jaterního poškození. Lze tedy předpokládat, že by tyto molekuly mohly v budoucnosti sloužit jako slibný biomarker míry jaterního poškození, popřípadě jako potenciální cíl terapeutického zásahu.

Volné reaktivní molekuly ROS a RNS jsou průběžně vytvářeny hepatocyty ve zdravých játrech a jsou jejich účinku také exponovány, přičemž fyziologické hladiny volných radikálů jsou nepostradatelné nejen pro zachování imunitní odpovědi vůči různým patogenům, ale také pro řízení buněčné proliferace. Zdrojem reaktivních molekul je mitochondriální metabolismus a aktivace membránově vázané nikotinamidadeninukleotidofosfát (NADPH) oxidázy, cytoplazmatické inducibilní syntázy oxidu dusnatého a mikrozomálního cytochromu P450. Pro buněčnou homeostázu je nezbytné udržet rovnováhu mezi tvorbou volných radikálů a antioxidační

kapacitou. Zvýšená produkce volných radikálů přispívá nejen ke zvýšenému uvolňování DAMP, ale uplatňuje se také v patogenezi řady jaterních onemocnění, jako je alkoholové jaterní poškození, MASH, jaterní fibróza, cirhóza a hepatocelulární karcinom.

Oxidační stres stimuluje tvorbu prozánětlivých a profibrogenních faktorů v aktivovaných HSC a stejně tak v Kupfferových buňkách. Reaktivní formy kyslíku indukují v HSC epigenetické změny, dochází k modifikaci histonů, změnám v metylaci DNA či v koncentracích regulačních mikroRNA. Důležitým mechanismem, který se uplatňuje při aktivaci HSC, je lipotoxické působení intermediátů lipidového metabolismu (volné mastné kyseliny, volný cholesterol, lysofosfatidylcholin, ceramidy). Za hlavní cíl lipotoxického poškození bývají označovány hepatocyty, nicméně i jaterní makrofágy a HSC mohou být tímto mechanismem aktivovány.

Zatímco fyziologické koncentrace ROS a alarminů (HMGB1, HSP a osteopontin) přispívají k udržování jaterní homeostázy, jejich nadměrná tvorba a uvolňování aktivují signální kaskády, které mohou způsobit další zhoršení poškození jater. Reaktivní formy kyslíku a DAMP tak vedou k aktivaci HSC nejen nepřímou cestou přes stimulaci složek nespecifické imunity, ale je prokázán i jejich přímý stimulační vliv na tyto buňky.

Podobně jako DAMP mohou působit i PAMP, jejichž nejdůležitějším zdrojem pro játra jsou střevní mikroorganismy. Střevní dysbióza vede k dekonjugaci žlučových kyselin a k následné zvýšené produkci sekundárních žlučových kyselin, které suprimují signalizaci farnesoid X receptoru (FXR) ve střevě. Tato signalizace je důležitá pro udržování funkčnosti střevní bariéry. Nelze se tedy divit, že střevní dysbióza a s ní spojená zvýšená propustnost intestinální bariéry jsou dávány do souvislosti s progresí jaterní fibrózy.

Klíčovou úlohu v patogenezi jaterních onemocnění provázených steatózou má mitochondriální dysfunkce. Řada faktorů, např. zvýšená koncentrace acetaldehydu při konzumaci alkoholu, způsobuje strukturální a funkční změny mitochondrií s následným poklesem tvorby ATP a zvýšením produkce ROS. Acetaldehyd navíc navozuje sekreci TGF- β a dalších prozánětlivých a profibrogenních cytokinů a je schopen indukovat apoptózu hepatocytů a v HSC přímo stimulovat expresi genů pro kolagen I. Dieta západního typu s vysokým obsahem tuků a fruktózy spolu s inzulínovou rezistencí zvyšují přísun volných mastných kyselin do mito-

¹ Inflamazomy jsou intracelulární multiproteinové komplexy, které jsou součástí neadaptivní imunity v odpovědi na poškození buňky. Inflamazomy aktivují zánětlivou kaskádu, podílejí se na maturaci proinflamačních cytokinů a mohou indukovat apoptózu (typ programované buněčné smrti).

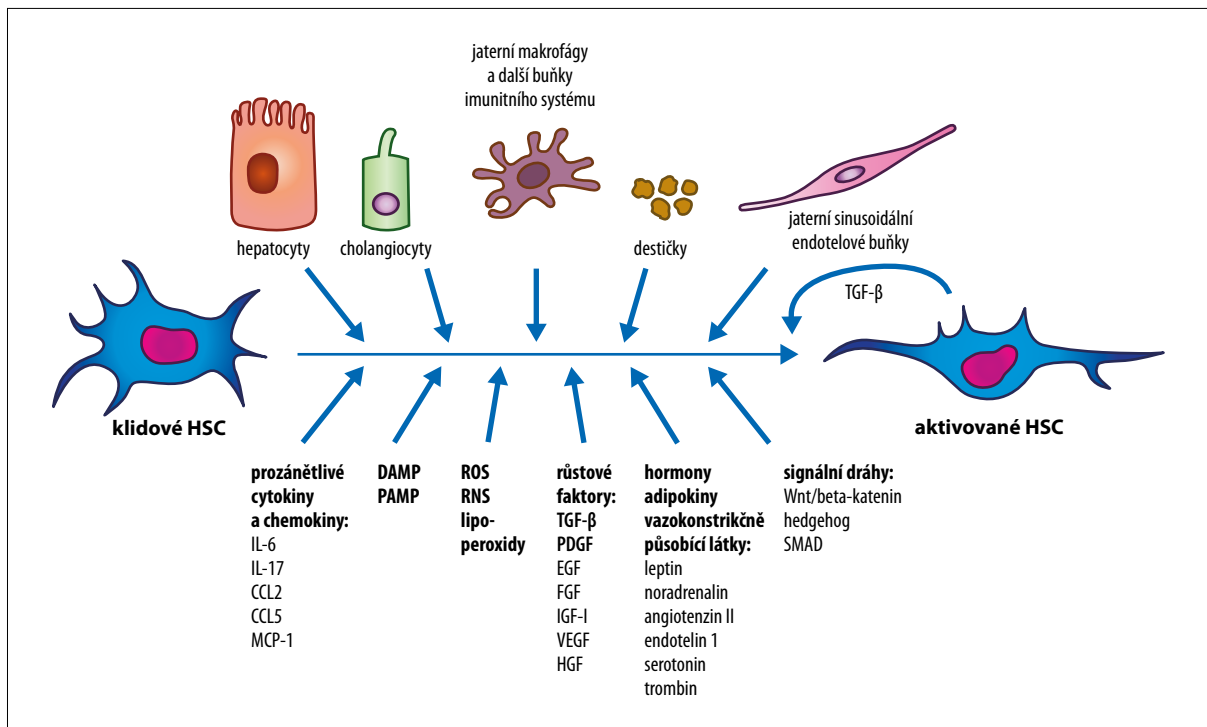
chondrií, kde probíhá beta-oxidace. Nadbytek volných mastných kyselin vede ke zvýšení permeability mitochondriální membrány, úniku protonů, zvýšení tvorby ROS a snížení produkce ATP.

5.2 Buňky podílející se na tvorbě extracelulární matrix

Hlavními efektorovými buňkami fibrogeneze jsou bezesporu **myofibroblasty**, které nejčastěji vznikají aktivací HSC. Aktivace a udržení myofibroblastů v aktivovaném stavu vyžaduje celou řadu interakcí. Jde o interakce s okolními buňkami, cytokiny a dalšími solubilními faktory a složkami ECM (obr. 5.3). Mezi nejdůležitější buň-

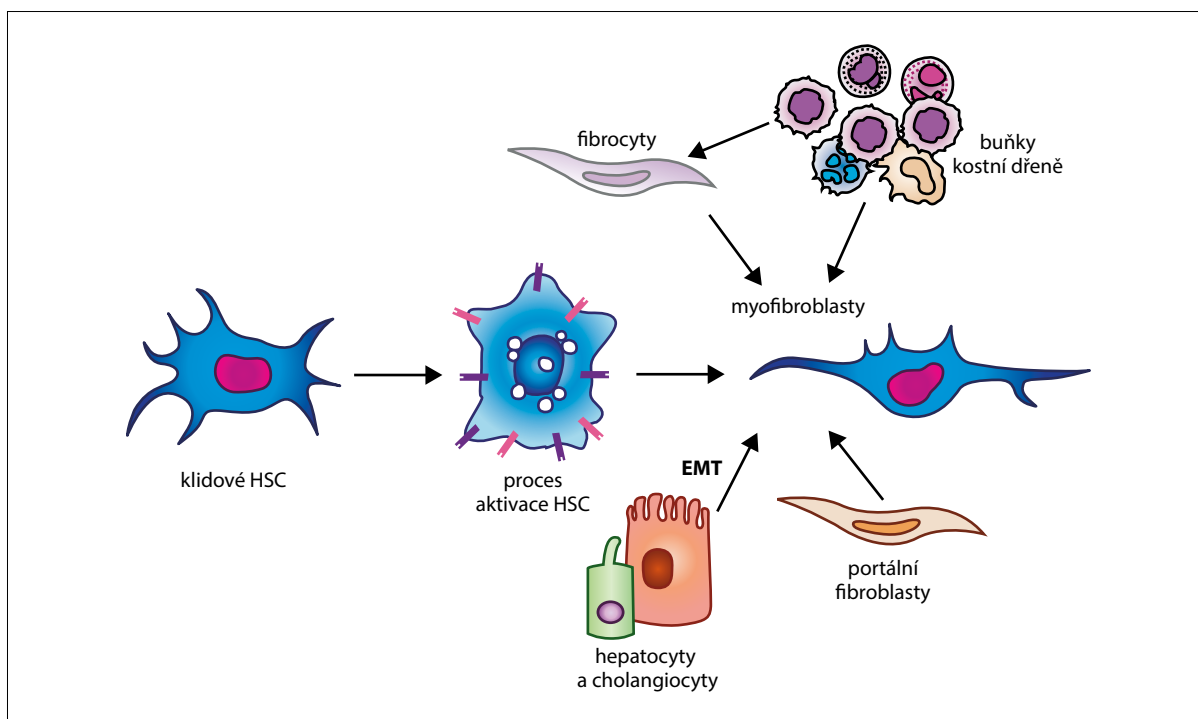
ky, které ovlivňují fibrogenezi, patří Kupfferovy buňky, infiltrující makrofágy a další imunokompetentní buňky, poškozené hepatocyty, endotel sinusoid a krevní destičky. Fyziologicky se při tvorbě ECM uplatňují i endotelové buňky, které produkují zejména její nefibrilární složky (fibronektin, proteoglykany a kolagen IV), nicméně význam endotelových buněk v produkci ECM při fibrogenezi není zcela jasný. Je zřejmé, že výše uvedené změny vedou k vytvoření profibrogenního mikroprostředí.

Chronické poškození jater provázené zánětem vede k aktivaci myofibroblastů, které vytvářejí nadměrné množství proteinů ECM, čímž generují fibrózu. Primárním zdrojem těchto myofibroblastů jsou rezidentní jaterní hvězdicové buňky (obr. 5.4). Za tvorbu ECM jsou však odpovědní také myofibroblasty z jiných zdrojů. Objasnění jejich původu a aktivace byla věnována řada studií.



Obr. 5.3 Podněty vedoucí k aktivaci jaterních hvězdicových buněk na aktivní myofibroblasty: Jaterní hvězdicové buňky (HSC) mohou být aktivovány na aktivní myofibroblasty komunikací s řadou parenchymových i neparenchymových buněk jater, včetně již aktivovaných HSC (horní část obrázku). Aktivaci HSC navozuje celá řada faktorů a signálních drah (dolní část obrázku).

CCL – CC chemokine ligand, DAMP – damage-associated molecular patterns, EGF – epidermální růstový faktor (epidermal growth factor), FGF – fibroblastový růstový faktor (fibroblast growth factor), HGF – růstový faktor hepatocytů (hepatocyte growth factor), HSC – jaterní hvězdicové buňky (hepatic stellate cells), IGF – inzulínu podobný růstový faktor (insulin-like growth factor), IL – interleukin, MCP-1 – monocyte chemoattractant protein-1, PAMP – pathogen-associated molecular patterns, PDGF – destičkový růstový faktor (platelet derived growth factor), RNS – reaktivní formy dusíku (reactive nitrogen species), ROS – reaktivní formy kyslíku (reactive oxygen species), SMAD – rodina důležitých transkripčních faktorů (proteinů), které zajišťují nitrobuňčnou signalizaci po vazbě TGF- β na příslušné receptory, TGF- β – transformující růstový faktor beta (transforming growth factor beta), VEGF – vaskulární endoteliální růstový faktor (vascular endothelial growth factor)



Obr. 5.4 Zdroje jaterních myofibroblastů: Hlavním zdrojem jaterních myofibroblastů jsou aktivované jaterní hvězdicové buňky. Při poškození jater biliárního původu se důležitým zdrojem stávají portální fibroblasty. Alternativními zdroji myofibroblastů mohou být i buňky původu z kostní dřene (fibrocyty a mezenchymální kmenové buňky), event. přímo hepatocyty či cholangiocyty transdiferencované při epitelo-mezenchymální tranzici. (upraveno podle Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology*, 2008; 134: 1655–1669)

EMT – epitelo-mezenchymální přechod (tranzice), HSC – jaterní hvězdicové buňky (hepatic stellate cells)

Mimo HSC se do myofibroblastů mohou diferencovat rovněž portální fibroblasty a buňky původu z kostní dřene, kam řadíme fibrocyty a mezenchymální kmenové buňky. Hlavní zdroje aktivovaných myofibroblastů se mohou lišit podle typu poškození. Zatímco při postižení hepatocytů (např. při chronické hepatitidě) jsou primárním zdrojem myofibroblastů HSC, při biliárním poškození hrají nejdůležitější roli pravděpodobně aktivované portální fibroblasty.

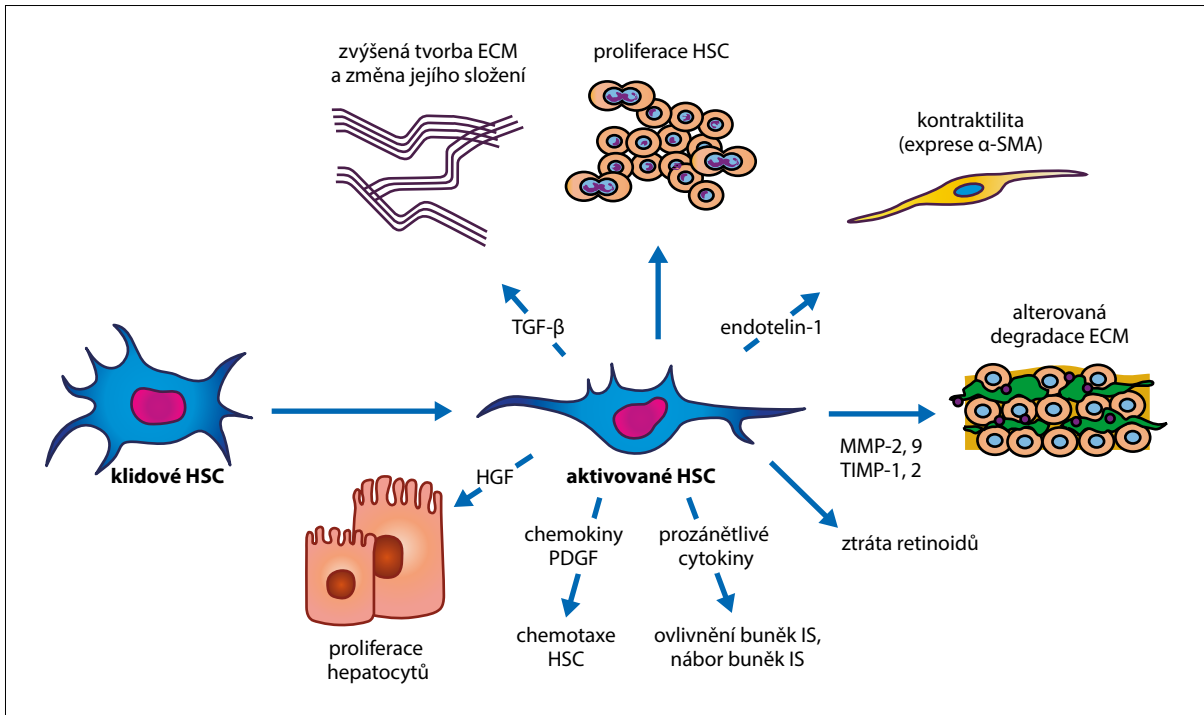
5.2.1 Jaterní hvězdicové buňky

Jaterní hvězdicové buňky se za fyziologických podmínek nacházejí v klidovém stavu v perisinusoidálním Disseho prostoru a obsahují značné množství lipidových kapének s vysokým obsahem retinoidů. Jedná se o pericyty skládající velké množství vitamínu A, který je nezbytný pro zachování klidového fenotypu HSC. V odpovědi na poškození dochází u HSC k poklesu obsahu vitamínu A a down-regulaci exprese genu gliální-

ho fibrilárního kyselého proteinu (glial fibrillary acidic protein – GFAP) a receptorů aktivovaných peroxizomovým proliferátorem gama (peroxisome proliferator activated receptor gamma – PPAR- γ) a k diferenciaci do tzv. aktivovaných hvězdicových buněk (aHSC), které jsou ekvivalentní myofibroblastům produkujícím zejména kolagen typu I (obr. 5.5). Tyto buňky jsou označovány jako fibrogenní a prozánětlivé a nabývají schopnost proliferace. Aktivované HSC exprimují alfa-aktin hladkého svalstva, který je často využíván k jejich imunodetekci.

Myofibroblasty migrují do místa poranění, kde proliferují a zvýšeně tvoří komponenty ECM a současně secernují prozánětlivé a profibrogenně působící cytokiny. Při jaterním poškození aktivují myofibroblasty novotvorbu cév sekrecí angiogenních faktorů (vaskulární endoteliální růstový faktor – VEGF, angiopoetin-1). Zdá se, že podpora angiogeneze aHSC významně ovlivňuje progresi jaterní fibrózy.

K aktivaci hvězdicových buněk může docházet řadou cest. Mezi fibrogenní signální cesty patří růstové faktory,



Obr. 5.5 Hlavní fenotypové změny při aktivaci jaterních hvězdicových buněk

ECM – extracelulární matrix, HGF – růstový faktor hepatocytů (hepatocyte growth factor), HSC – jaterní hvězdicové buňky (hepatic stellate cells), IS – imunitní systém, MMP – matrixová metaloproteináza, PDGF – destičkový růstový faktor (platelet derived growth factor), TGF- β – transformující růstový faktor beta (transforming growth factor beta), TIMP – tkáňový inhibitor metaloproteinázy (tissue inhibitor metalloproteinase), α -SMA – alpha-smooth muscle actin

cytokiny, chemokiny, adipokiny, neurotrofní faktory, imunitní interakce a také genetické regulace. Naopak k důležitým faktorům, které udržují HSC v klidovém stavu, patří kontakt s funkčním endotelem sinusoid. Nejde jen o přímé mezibuněčné interakce, ale i o produkci oxidu dusnatého či prostaglandinu E_2 . Ztráta fenestrací při kapilarizaci sinusoid a zmnožení ECM podporuje aktivaci HSC.

■ Cytokiny

Několik cytokinů může přímo stimulovat transkripci genu pro kolagen I v aktivovaných HSC. Pravděpodobně nejdůležitějším cytokinem, který aktivuje HSC, je **transformující růstový faktor beta**. V játrech jsou exprimovány všechny tři izoformy tohoto cytokinu (TGF- β 1, TGF- β 2 a TGF- β 3), i když míra exprese jednotlivých izoform se liší. V procesu jaterní fibrogenese se uplatňuje především TGF- β 1; TGF- β 2 hraje významnější roli pravděpodobně při fibrogenezi biliární etiologie. Zdrojem TGF- β jsou Kupfferovy buňky,

endotel, hepatocyty a trombocyty. Po aktivaci HSC začínají samy tyto buňky produkovat TGF- β .

V ECM je TGF- β skladován v inaktivní formě a pro aktivaci je třeba štěpení specifickými proteázami. Aktivovaný TGF- β se váže na receptory na povrchu HSC, čímž dochází k aktivaci hlavní signální dráhy a následné aktivaci transkripčních faktorů SMAD (rodina důležitých transkripčních faktorů, které zajišťují nitro-buněčnou signalizaci po vazbě TGF- β na příslušné receptory). Nejdůležitější izoformou těchto proteinů v procesu fibrogenese je SMAD-3. Jiné izoformy SMAD (SMAD-6, SMAD-7) jsou považovány za antifibrogenní faktory.

Při aktivaci HSC se významně uplatňují rovněž nekanonické dráhy (např. proteinová kináza aktivovaná mitogeny [mitogen-activated protein kinase – MAPK], savčí rapamycinový cílový receptor [mammalian target of rapamycine receptor – mTOR], fosfatidylinositol-3-kináza/proteinkináza B [PI3K/Akt], c-Jun N-terminal kinase [JNK] či Janus kinase 1/signal transducer and activator of transcription 3 [JAK1/STAT3]). Tyto dráhy jsou nad rámec tohoto textu, nicméně jsou zde zmíněny, protože řada moderních terapeutických pří-

stupů na tyto dráhy cílí. Geny pro kolagen I, aktivin a inhibitor aktivátoru plazminogenu 1 (plasminogen activator inhibitor 1 – PAI-1) byly identifikovány jako cíle účinku TGF- β v aHSC u myši.

Receptory pro TGF- β se nacházejí i na jiných buňkách než HSC. Vazba TGF- β na hepatocyty vede ke zvýšení akumulace lipidů a k indukci smrti hepatocytů v játrech postižených MASH. Při pokročilé jaterní fibróze či cirhóze dochází ke tkáňové hypoxii, při které se hepatocyty stávají významným zdrojem TGF- β . Tento cytokin má rovněž schopnost aktivovat jaterní makrofágy. Zásadní úlohu TGF- β v procesu fibrogenese potvrzují experimentální studie, jež prokázaly zlepšení fibrózy jater při genetické delecii nebo farmakologickém blokování účinku TGF- β . Naopak nadměrná exprese TGF- β vyvolává spontánní fibrózu v různých orgánech včetně jater. Dlouhodobá inhibice účinku TGF- β je spojena se závažnými nežádoucími účinky, jako je porucha hojení ran. Proto se výzkum zaměřuje na selektivní modulace této dráhy s cílem omezit fibrogenese s minimem negativních vedlejších účinků.

Existují i další cesty aktivace HSC nezávislé na TGF- β (např. Wnt/ β -kateninová signalizace), které se mohou významně uplatňovat při reparačních a regenerativních procesech a rovněž při rozvoji jaterní fibrózy.

K dalším významným profibrogenním faktorům patří **destičkový růstový faktor** (platelet derived growth factor – PDGF). Tento růstový faktor velmi účinně aktivuje HSC (dráha JNK–SMAD-3), stimuluje jejich proliferaci a expresi kolagenu I, tkáňového inhibitoru metaloproteinázy (tissue inhibitor metalloproteinase – TIMP) a anti-apoptotických faktorů. Je považován za nejúčinnější mitogenní faktor pro aHSC. Fyziologicky jsou hlavním zdrojem PDGF krevní destičky. Při jaterním poškození jsou trombocyty v játrech zvýšeně vychytávány. Dalším zdrojem PDGF v průběhu fibrogenese mohou být rovněž Kupfferovy buňky, endotel či samotné aHSC. Aktivované destičky jsou rovněž zdrojem jiných profibrogenních látek (např. lysofosfatidové kyseliny).

Bylo prokázáno, že proliferaci aHSC mohou stimulovat i **další růstové faktory** – epidermální růstový faktor (epidermal growth factor – EGF), fibroblastový růstový faktor (fibroblast growth factor – FGF), inzulinu podobný růstový faktor (insulin-like growth factor – IGF), vaskulární endoteliální růstový faktor (vascular endothelial growth factor – VEGF).

Leptin a interleukiny IL-6 a IL-17 mohou rovněž indukovat transkripci genu pro kolagen I, a to prostřednictvím signální dráhy JAK1-STAT3. Adipokiny, především leptin, přispívají k manifestaci symptomů metabolického syndromu v játrech; leptin je považován za klíčový fibrogenetický faktor při rozvoji MASLD. Kromě výše

uvedené stimulace transkripce pro kolagen I stimuluje leptin též proliferaci aHSC a sekreci chemokinů a vykazuje profibrotický účinek také cestou suprese PPAR- γ . Současná down-regulace adiponektinu, adipokinu s antagonistickými účinky, může vést u obézních jedinců k zesílení profibrogenní aktivity leptinu. Podobný účinek na fibrogenese jako leptin vykazuje i **rezistin**.

Další cytokiny a mediátory se mohou podílet na aktivaci HSC přímo, nebo nepřímo prostřednictvím modulace zánětlivé odpovědi či vlivu na mikroprostředí v játrech. Významné profibrogenní účinky vykazuje rovněž řada vazokonstrikčně působících látek, k nimž patří např. endothelin-1, trombin, noradrenalin či angiotenzin II.

■ Chemokiny

Chemokiny představují skupinu malých chemotaktických molekul vykazujících obdobné funkce jako cytokiny. Uplatňují se při řízení zánětlivé reakce. Při jaterní fibróze je řada buněk potenciálním cílem i zdrojem chemokinů, přičemž v různých buňkách dochází k ovlivnění exprese rozdílné kombinace receptorů a ligandů. V případě HSC vede přítomnost chemokinů k expresi několika receptorů (CXC chemokine receptor 3 – CXCR3, CC chemokine receptor – CCR5 a CCR7) a sekreci řady chemokinů (CC chemokine ligand – CCL2, CCL3 a CCL5, CXC chemokine ligand – CXCL1, CXCL8, CXCL9 a CXCL10).

Specifické funkce chemokinů v procesu fibrogenese jsou předmětem usilovného studia s ohledem na přesnější pochopení patogeneze jaterní fibrózy i možné klinické využití. Obecně je známo, že chemokiny podporují migraci fibrogenních buněk do místa poranění, čímž lokálně zvyšují nejen počet buněk, ale také zánětlivou odpověď. Zejména receptor CCR5, jehož ligand RANTES (regulated upon activation, normal T-cell expressed and presumably secreted; CCL5) je indukovan signálací NF- κ B, vykazuje stimulační účinek na migraci a proliferaci HSC. Některé chemokinové receptory mají naopak antifibrotický účinek. Je proto nezbytné definovat roli každého chemokinu samostatně i v kombinaci pro lepší porozumění dopadu na progresi a regresi fibrózy.

■ Neurochemické a neurotropní faktory

Fibrogenní funkce HSC je ovlivněna také neurochemickými a neurotropními faktory. Při chronickém poškození jater dochází k up-regulaci místního neuroendokrinního systému a aHSC exprimují specifické receptory, především ty, které regulují kanabinoidní signalizaci.

Navíc jsou samy zdrojem endokanabinoidu 2-arachidonoylglycerolu, který směřuje ke zvýšení signalizace prostřednictvím receptoru CB1. Stimulace receptoru CB1 je profibrogenní, zatímco receptor CB2 je antifibrotický a hepatoprotektivní.

■ Interakce s imunitním systémem

Aktivované jaterní hvězdicové buňky vylučují prozánětlivé cytokiny, interagují s imunokompetentními buňkami prostřednictvím exprese různých molekul a moduluji tak imunitní odpověď. Existuje pozitivní zpětná vazba, při které se vzájemně stimulují zánětlivé a fibrogenní buňky s následnou akcelerací fibrogenese. Klíčovou roli v patogenezi jaterní fibrózy hrají **makrofágy**. V játrech se nacházejí dvě hlavní populace makrofágů – rezidentní makrofágy (Kupfferovy buňky) a infiltrujiící makrofágy. Kupfferovy buňky mají důležitou roli v časně fázi jaterního poškození, kdy zvyšují sekreci proinflammárních cytokinů (IL-1 β , TNF- α) a chemokinů (CCL2, CCL5), což vede k vycestování cirkulujících monocytů do postižených jater. Tyto infiltrujiící nezralé makrofágy (LY6C^{high}) jsou, na rozdíl od Kupfferových buněk, typicky profibrogenní. Bylo prokázáno, že hlavním zdrojem TGF- β jsou makrofágy pocházející z cirkulujících monocytů, nikoli Kupfferovy buňky.

Infiltrujiící makrofágy se nacházejí blízko HSC a secernují v reakci na poškození i další profibrogenní (PDGF) a prozánětlivé cytokiny (IL-1 β) a chemokiny (CCL2). Situace ohledně jaterních makrofágů je však pravděpodobně složitější, neboť byly identifikovány dvě subpopulace infiltrujiících makrofágů s opačným efektem na fibrogenesi. Jaterní makrofágy vykazují pozoruhodnou plasticitu, kdy se profibrogenní a prozánětlivá subpopulace (Ly6C^{high}) může později, po dokončení fagocytózy, měnit na antifibrogenní a protizánětlivou subpopulaci zralých makrofágů (Ly6C^{low}). Fagocytární schopnost mají i samotné aktivované myofibroblasty, které pohlcují apoptotická tělíška zanikajících hepatocytů, což je dále udržuje v aktivovaném stavu.

Významnou roli v progresi fibrózy hrají i **pomocné T (Th) lymfocyty**. Zatímco Th1 lymfocyty podporují regresi fibrózy, Th2 a Th17 lymfocyty vykazují stimulační vliv na fibrogenesi. Lymfocyty Th2 produkují typicky IL-13, který v aHSC zvyšuje expresi TGF- β a dalších genů fibrogenese (např. genů pro kolagen I, TIMP). Faktor TGF- β spolu s IL-1 β regulují diferenciaci naivních Th-lymfocytů do Th17. Ty produkují vysoce profibrogenní IL-17 a dále IL-22, který může v závislosti na okolnostech působit jak prozánětlivě, tak i protizánětlivě.

Interleukin IL-17 zvyšuje v aHSC syntézu kolagenu I a produkci dalších prozánětlivých a profibrogenních cytokinů.

Míru fibrogenese ovlivňují i další prozánětlivé cytokiny, jako jsou IL-6 či TNF- α , které působí synergicky s TGF- β . Naopak interferon gama (IFN- γ), produkováný Th1 lymfocyty, a IL-10 vykazují antifibrogenní působení.

5.2.2 Alternativní zdroje myofibroblastů ve fibrotických játrech

Portální fibroblasty představují málo početnou populaci buněk, která obklopuje portální venuly a přispívá k udržení integrity portálního traktu. Původně byly popsány jako mezenchymové buňky odlišné od endotelových buněk jaterních sinusoidů. Dříve byly označovány jako periduktulární fibroblasty nebo portální (periportální) mezenchymové buňky. Portální fibroblasty mohou být aktivovány chronickým poškozením jater a obdobně jako v případě HSC je hlavním faktorem TGF- β . Aktivované portální fibroblasty (myofibroblasty) proliferují a vytvářejí kolagen typu I a další součásti ECM. Taurocholová kyselina při cholestáze přímo stimuluje expresi genu pro kolagen typu I v aktivovaných portálních fibroblastech. Dále dochází k sekreci molekul, které mohou aktivovat HSC a zvýšit tak fibrotickou reakci. Ačkoliv funkční vlastnosti a mechanismy, kterými periportální fibroblasty přispívají k fibróze, nebyly dosud detailně popsány, je zřejmá jejich klíčová role v patogenezi jaterní fibrózy při cholestatickém poškození jater.

Fibrocyty pocházející z hemopoetických kmenových buněk jsou vřetenovité CD45⁺ buňky, které exprimují kolagen typu I a účastní se tak obnovy tkání. Mohou diferencovat na myofibroblasty a podílet se na zmnožení ECM. Podíl fibrocytů na tvorbě ECM se liší v závislosti na typu orgánu i druhu poškození. V játrech je při toxickém i cholestatickém poškození jejich příspěvek k rozvoji fibrózy malý.

V poslední době se rovněž diskutuje možnost epitel-mezenchymální tranzice (EMT) hepatocytů a cholangiocytů do buněk s myofibroblastovým fenotypem. Epitel-mezenchymální tranzice je proces, při kterém buňky epitelového původu nabývají fenotypové znaky mezenchymálních buněk (ztráta buněčné polaritity, změna tvaru buňky, změny v buněčných interakcích apod.). Přestože právě TGF- β je velmi silným induktorem EMT, význam tohoto děje v procesu jaterní fibrogenese bude spíše okrajový.

5.3 Regrese fibrotických změn

Dřívější názor, že fibrotické změny jsou ireverzibilní, je v současné době již opuštěn. Jak již bylo výše uvedeno, fibróza vzniká na podkladě chronického jaterního poškození interakcí mezi poškozenými hepatocyty, zánětlivými buňkami a jaterními myofibroblasty. Pokud dojde k odstranění faktoru či faktorů vyvolávajících poškození, může dojít i k regresi jaterní fibrózy. To bylo potvrzeno jak na zvířecích modelech jaterní fibrózy, tak i v klinických studiích. Výsledky opakovaných bioptických vyšetření či vysoce citlivých zobrazovacích metod ukázaly, že jaterní fibróza, alespoň do určitého stupně, je děj plně či částečně reverzibilní. K regresi tak může dojít například při včasné a úspěšné léčbě chronických virových hepatitid (HBV, HCV) a autoimunitních hepatitid, abstinenci alkoholiků nebo po bariatrických operacích či redukci hmotnosti u obézních pacientů s MASH.

Základním předpokladem pro regresi jaterní fibrózy je redukce složek extracelulární matrix a následná náhrada hepatocytů, což bývá spojeno s obnovením normální jaterní histologie a funkce jater (obr. 5.6).

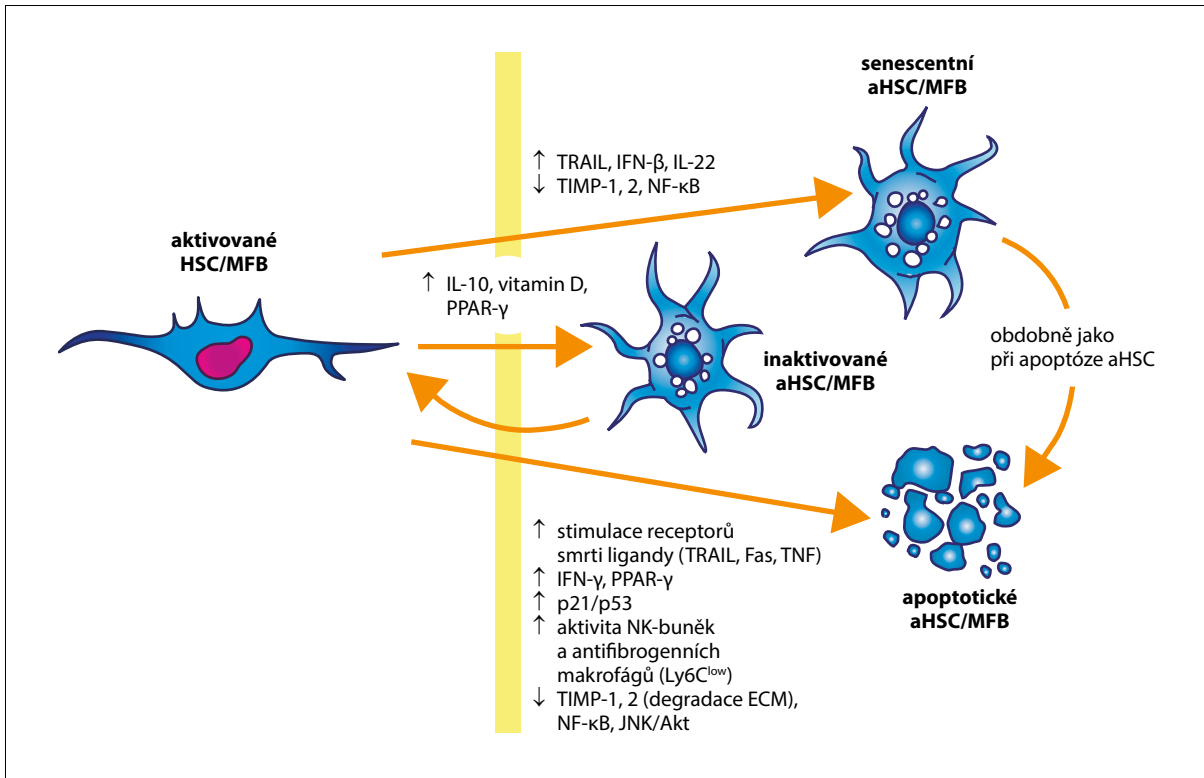
Rovnováha mezi tvorbou a degradací složek ECM je dána produkcí složek ECM a jejich degradací matrixovými metaloproteinázami (MMP). Stupeň aktivity MMP nezávisí jen na absolutním množství a typech MMP, ale i na přítomnosti jejich tkáňových inhibitorů, TIMP. Rovněž struktura a zastoupení jednotlivých složek ECM hraje důležitou roli v procesu degradace ECM. Při delším trvání fibrózy se zvyšuje podíl elastinu, dochází k zesíťování kolagenu vznikem příčných kovalentních vazeb mezi kolagenními vlákny (transglutaminázou a lysyloxidázou) a snižuje se podíl buněk v ECM. Všechny tyto děje významně snižují možnosti MMP rozkládat ECM a jsou to pravděpodobně hlavní důvody, proč regrese pokročilejší fibrózy trvá měsíce až roky a proč je fibróza od určitého stupně a doby trvání jen částečně reverzibilní či zcela nevratná.

Mezi hlavní kategorie MMP patří kolagenázy, gelatinázy, stromelysiny, matrilysiny a membránové MMP. Hlavním zdrojem MMP jsou jaterní makrofágy, nicméně na jejich produkci se mohou podílet i hepatocyty, HSC a neutrofilové. Tkáňové inhibitory metaloproteinázy jsou produkovány hlavně aHSC, v časných fázích rozvoje jaterní fibrózy k jejich tvorbě přispívají navíc i hepatocyty a Kupfferovy buňky. Po odeznění vyvolávající příčiny poškození je k odbourávání zmožené ECM velmi důležitá aktivita MMP-1, MMP-9 a MMP-13, které jsou secernovány spolu s protizánětlivým IL-10 antifibrogenní subpopulací makrofágů. Makrofágy tak hrají klíčovou roli nejen v iniciaci a progresi jaterní fibrózy, ale i při její regresi.

Odstranění vyvolávajícího činitele poškození vede k redukcí prozánětlivé a profibrogenní signalizace. Snížení TGF- β vede nejen k poklesu aktivity myofibroblastů, ale i k redukcí jejich počtu, čímž se redukuje tvorba ECM a TIMP a převáží aktivita matrixových metaloproteináz. To ve svém důsledku vede k úbytku nahromaděného vaziva. Ke snížení počtu aktivovaných myofibroblastů dochází apoptózou či přechodem do klidového stadia. Zdá se, že po odeznění poškození se v játrech vedle sebe nacházejí jak inaktivované, dediferencované myofibroblasty, které původně produkovaly nadměrná množství ECM, tak i „naivní“ HSC. Obě tyto formy HSC se odlišují expresí řady genů a lze je od sebe imunohistochemicky odlišit.

Důležitým poznatkem je, že inaktivované myofibroblasty jsou zvýšeně citlivé k opakovaným profibrogenním stimulům (např. TGF- β), na které reagují rychleji a efektivněji díky tzv. epigenetické paměti. Klíčový nukleární faktor, který se uplatňuje při inaktivaci myofibroblastů, je PPAR- γ , tedy stejný nukleární faktor, který je vysoce exprimovaný u klidových HSC. V experimentech *in vitro* bylo potvrzeno, že nízká exprese PPAR- γ vedla v tkáňových kulturách u HSC k fenotypovým změnám, které jsou typické pro aktivované myofibroblasty. Naopak zvýšená exprese PPAR- γ vedla k jejich regresi do klidového stavu.

Apoptózu aHSC mohou indukovat přirození zabíječi (natural killers – NK-buňky) granzymem B či produkcí IFN- γ (viz obr. 5.6). Role NKT-buněk (subpopulace NK-buněk, natural killers T) v indukci apoptózy HSC není zcela objasněna. K apoptóze může docházet rovněž stimulací receptorů smrti (receptoru Fas – FasR, receptoru pro tumor nekrotizující faktor 1 – TNFR1, receptoru pro TNF-related apoptosis-inducing ligand – TRAILR) na povrchu aHSC. Apoptóza aHSC vede k poklesu tkáňových koncentrací TIMP a zvýšení aktivit MMP. Pokles tkáňové koncentrace TIMP má vedle odstranění inhibice MMP i další významný důsledek. Tkáňové inhibitory metaloproteinázy aktivují NF- κ B v aHSC, který je významným signálem přežití pro tyto buňky, neboť má vliv na up-regulaci antiapoptotických a down-regulaci proapoptotických genů. Snížení dostupnosti TIMP tak usnadňuje indukci apoptózy u aHSC. Citlivost myofibroblastů k proapoptotickým signálům zvyšuje také snížení koncentrace proinflamačních a profibrogenních cytokinů po odeznění jaterního poškození. Zdá se, že důležitou úlohu v indukci apoptózy aHSC má i redukce množství ECM, neboť dochází ke snížení interakcí mezi aHSC a ECM, kde je zejména interakce fibrilárního kolagenu s myofibroblasty důležitým signálem přežití. Opačný účinek na citlivost aHSC k indukci apoptózy má doba trvání fibrózy. Bylo zjištěno, že s časem se zvyšuje



Obr. 5.6 Inaktivace a odstranění aktivovaných hvězdicových buněk: Po odeznění vyvolávající příčiny jaterního poškození jsou postupně aktivované hvězdicové buňky odstraňovány apoptózou, resp. dochází ke snížení jejich aktivity přechodem do klidového stavu nebo jejich senescencí. Snížení počtu a aktivity aHSC může vést postupně k částečné či úplné regresi jaterní fibrózy.

aHSC – aktivované jaterní hvězdicové buňky (activated hepatic stellate cells), Akt – proteinkináza B, ECM – extracelulární matrix, HSC – jaterní hvězdicové buňky (hepatic stellate cells), IFN-β – interferon beta, IFN-γ – interferon gama, IL – interleukin, JNK – c-Jun N-terminal kinase, Ly6C^{low} – antifibrogenní a protizánětlivá subpopulace jaterních makrofágů, MFB – myofibroblasty, NF-κB – nukleární faktor kappa B (nuclear factor kappa B), NK-buňky – přirození zabijáci (natural killers), PPAR-γ – receptor aktivovaný peroxizomovým proliferátorem gama (peroxisome proliferator activated receptor gamma), TIMP 1, 2 – tkáňový inhibitor metaloproteinázy 1, 2 (tissue inhibitor metalloproteinase 1, 2), TNF – tumor nekrotizující faktor (tumor necrosis factor), TRAIL – TNF-related apoptosis-inducing ligand

šuje odolnost myofibroblastů k apoptotickým signálům i k inaktivaci do klidového stadia.

Nově popsaným mechanismem, který u chronických jaterních postižení vede ke zpomalení progresu jaterní fibrózy, je senescence aktivovaných myofibroblastů. U senescentních myofibroblastů se snižují jejich proliferční schopnosti, mění se exprese řady genů (např. genů regulujících apoptózu) i tvorba a sekrece celé škály cytokinů. Z klinického pohledu je však nejdůležitější změnou pokles sekrece složek ECM a zvýšení sekrece MMP. V experimentu na myších bylo zjištěno, že stárnutí aHSC může být spouštěno některými interleukiny

(IL-22 a IL-10) a že tento proces je závislý na přítomnosti tumor supresorových proteinů p53 a p16.

K plnému obnovení jaterních funkcí při regresi fibrózy je třeba doplnit redukovanou efektivní masu hepatocytů. Velmi dobře je popsána regenerační kapacita hepatocytů po akutních poškozeních jater, nicméně při chronických stavech může být tato unikátní schopnost hepatocytů snížena, a to zejména vlivem senescence hepatocytů. V takových případech mohou být k repopulaci jater využity progenitorové buňky.

(Poznámka: absolutní počty hepatocytů bývají sniženy jen marginálně.)

5.4 Experimentální modely jaterní fibrózy

Studium jaterní fibrózy a její regrese vyžaduje vhodné experimentální modely, které odpovídají jejím různým etiopatogenetickým příčinám. Využívají se jak *in vivo* modely na laboratorních zvířatech, tak *in vitro* modely na buněčných kulturách. Každý model má své výhody i omezení, proto je důležité volit ho s ohledem na konkrétní výzkumné otázky.

■ *In vivo* modely

Mezi nejčastěji používané *in vivo* modely se řadí toxické modely, kde je fibróza indukována hepatotoxickými látkami. Tetrachlormetan (CCl_4), jako jedna z nejčastěji využívaných látek, je metabolizován enzymem CYP2E1 na vysoce toxické metabolity, které způsobují poškození hepatocytů a aktivaci HSC, což vede k fibróze především v centrilobulární oblasti (nejvyšší exprese CYP2E1). Podobně působí thioacetamid (TAA), který vyvolává progresivní a oproti CCl_4 méně regredující fibrózu. Z tohoto důvodu je tato látka vhodná pro studium regrese léčbou. Dimethylnitrosamin (DMN) indukuje závažnou fibrózu s dominantním ukládáním kolagenu typu III. Tento model se často využívá v asijských laboratořích pro studium mechanismů pokročilé fibrózy.

Modely fibrózy ke studiu metabolicky asociovaného steatotického onemocnění jater (MASLD) zahrnují různé typy diet s vysokým obsahem tuku, který v nich obvykle tvoří 40–60 % energie. Dlouhodobá expozice (desítky týdnů) této stravě vede k rozvoji fibrózy, přičemž její progresi lze urychlit přidáním cholesterolu do diety či fruktózy a glukózy do vody. V minulosti byla hojně využívána methionin/cholin-deficientní dieta, která rychle indukuje fibrózu, avšak neodráží systémové metabolické změny MASLD. Kombinací deficitu cholinu s vysokotukovou dietou lze významně urychlit progresi fibrózy se zachováním metabolických změn MASLD.

Pro studium biliární fibrózy se využívají modely cholestázy. Nejčastěji jde o podvaz společného žlučovodu, při kterém mechanická obstrukce navodí intrahepatální cholestázu provázenou zánětem v portobiliárních prostorech, proliferací žlučovodů a rozvojem fibrózy. Ligací žlučovodu dochází i k narušení střevní bariéry, proto lze tento model využít i ke studiu osy střeva-játra u fibrózy. Dieta obsahující 3,5-diethoxykarbonyl-1,4-dihydrokolidin (DDC) je dalším modelem cholestatické jaterní fibrózy, zejména pro studium primární biliární

cholangitidy, eventuálně primární sklerozující cholangitidy. DDC indukuje hromadění porfyrinů ve žlučových kanálcích, což narušuje jejich strukturu a vede k jejich poškození.

Geneticky modifikované modely umožňují studium specifických molekulárních mechanismů jaterní fibrózy. Například myši $\text{Mdr2}^{-/-}$ představují model primární sklerozující cholangitidy, jelikož mají defekt v sekreci fosfolipidů do žluči, což vede k periportální fibróze. Další genetické modely se zaměřují na modulaci specifických signálních drah spojených s fibrogenezí (např. delece TGF- β aktivované kinázy 1, mitogenem aktivované proteinkinázy či kinázy aktivované interleukinem 1).

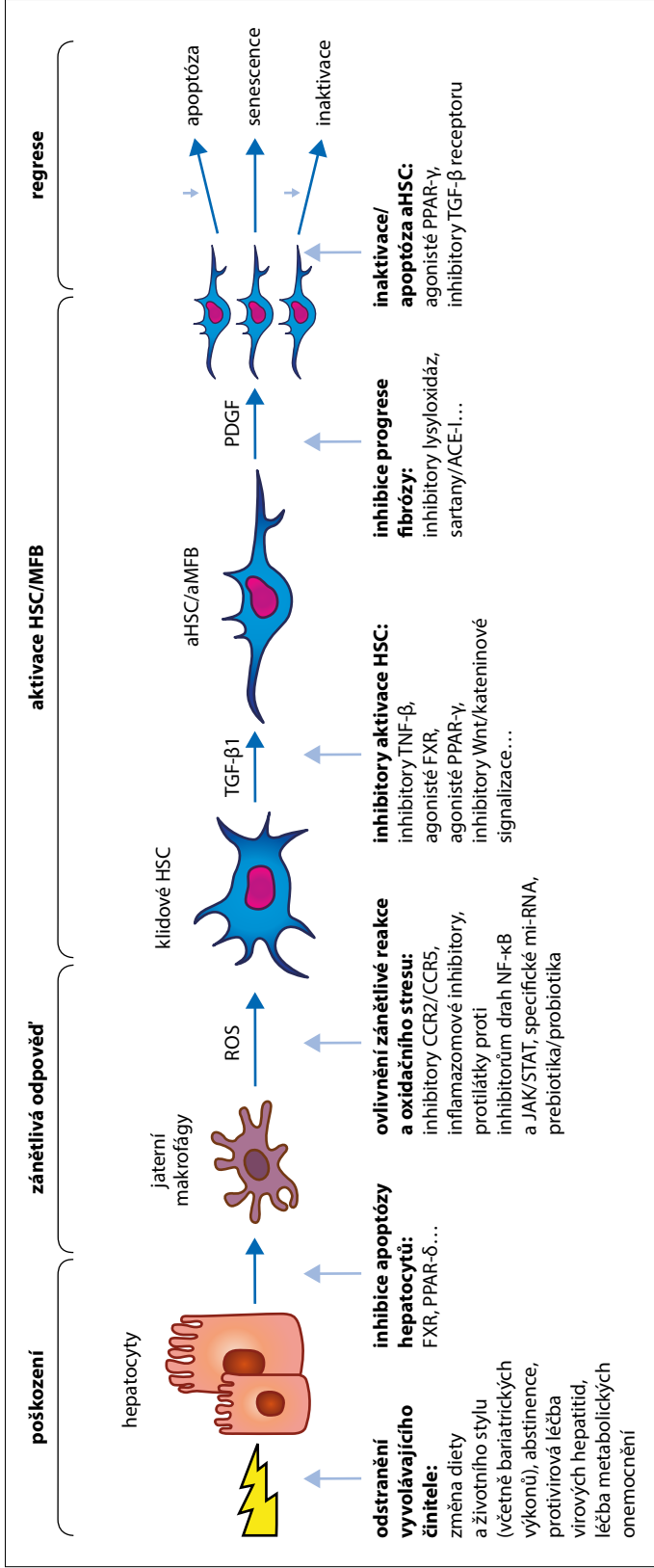
■ *In vitro* modely

Kromě *in vivo* modelů se stále více využívají *in vitro* modely fibrózy, které umožňují zejména detailní studium mechanismů aktivace HSC a testování terapeutických intervencí. Primární HSC izolované z lidských či hlovdavčích jater se považují za zlatý standard, ačkoliv lze využít i stabilizované buněčné linie nebo HSC odvozené z kmenových buněk. K aktivaci HSC se v *in vitro* podmínkách nejčastěji využívá TGF- β .

V posledních letech se rozvíjejí trojrozměrné modely, jako jsou jaterní organoidy, které lépe napodobují buněčné interakce a mikroprostředí jater. Další inovativní technologií jsou „játra na čipu“, kde se v mikrofluidních systémech kultivují různé typy jaterních buněk, což do určité míry modeluje *in vivo* podmínky. Jinou možností jsou tenké řezy jaterní tkáně (intaktní i fibrotické), které zachovávají přirozenou strukturu zdravých či postižených jater, a jsou proto vhodné jak pro studium mechanismů fibrogeneze, tak pro testování antifibrotických látek.

5.5 Výhledy nových terapeutických možností

Porozumění procesu indukce fibrogeneze, její progresi a reverzibility může významnou měrou přispět k odhalení nových terapeutických cest léčby tohoto klinicky závažného stavu. Základem léčby však jistě vždy zůstane včasné odstranění etiologických činitelů. Další možností zůstává transplantace jater. V posledních letech je upřena velká pozornost výzkumu k novým potenciálně účinným antifibrogenním látkám. Obecně se tyto látky dělí na přímá antifibrotika, látky cílené na HSC, fibroblasty a ECM a nepřímá antifibrotika, která



Obř. 5.7 Možnosti terapeutického ovlivnění fibrózy (upraveno podle Kisseleva T, Brenner D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021; 18: 151–166)

ACE-I – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (angiotensin converting enzyme inhibitors), aHSC – aktivované jaterní hvězdčicové buňky (activated hepatic stellate cells), aMFB – aktivované myofibroblasty, CCR2, CCR5 – CC chemokine receptor 2, 5, FXR – farnesoid X-aktivovaný receptor, HSC – jaterní hvězdčicové buňky (hepatic stellate cells), MFB – myofibroblasty, ROS – reaktivní formy kyslíku (reactive oxygen species), PDGF – destičkový růstový faktor (platelet derived growth factor), PPAR-γ – receptor aktivovaný peroxizomovým proliferátorem gamma (peroxisome proliferator activated receptor gamma), PPAR-δ – receptor aktivovaný peroxizomovým proliferátorem delta (peroxisome proliferator activated receptor delta), TGF-β1 – transformující růstový faktor beta1 (transforming growth factor beta1), TIMP – tkáňový inhibitor metaloproteinázy (tissue inhibitor metalloproteinase), TNF-β – tumor nekrotizující faktor beta (tumor necrosis factor beta), Wnt – Wingless/int-1 (signalizační dráha)

ovlivňují ostatní děje fibrogeneze. Možné cíle antifibrotik s příklady látek jsou schematicky znázorněny na obrázku 5.7.

První skupinou látek s antifibrogenními účinky jsou inhibitory apoptózy hepatocytů (např. pankaspázové inhibitory, PPAR- δ agonisté).

Dalšími skupinami jsou látky interferující s oxidačním stresem (např. inhibitory NADPH oxidáz). Výzkum se zaměřuje i na cílené ovlivnění zánětlivé reakce v játrech (např. agonisté nukleárních receptorů FXR, PPAR- γ , inhibitory CCR2/CCR5, inflamazomové inhibitory, terapie pomocí mi-RNA, inhibitory zánětlivých signálních drah NF- κ B a JAK/STAT). Jednou z možností je modulace polarizace jaterních makrofágů z prozánětlivého/profibrogenního fenotypu směrem k protizánětlivému/prorezolučnímu fenotypu. Prebiotika, probio-

tika, eventuálně mikrobiomová terapie, mohou příznivě ovlivnit střevní dysbiózu a tím i progresi fibrózy. Velice slibnou skupinou jsou látky, které inhibují aktivaci HSC, indukují apoptózu aktivovaných myofibroblastů, popř. urychlují jejich senescenci (např. inhibitory Wnt/ β -kateinové signalizace, inhibitory TGF- β receptoru I, ligandy nukleárního receptoru FXR, agonisté PPAR- γ či inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu).

Další skupinou jsou inhibitory exprese genů pro kolagen (small interfering RNA – siRNA). Poslední skupinou látek jsou fytofarmaka (např. silymarin, resveratrol, kurkumin), jejichž účinek je často víceúrovňový. Přestože řada látek v *in vitro* studiích nebo experimentech na zvířatech přináší nadějně výsledky, jejich účinnost v klinické praxi bývá obvykle daleko nižší a vyžaduje další výzkum.

SOUHRN

- Jaterní fibróza vzniká na podkladě chronického poškození jater, kdy dlouhodobě probíhající zánět nevede k hojení poškozené tkáně, ale k zániku jaterních buněk a jejich progresivní náhradě zmoženou ECM. Klíčovou roli v procesu fibrogeneze hraje aktivace HSC na aktivované myofibroblasty, které jsou zdrojem nadměrného množství ECM. Na procesu aktivace se podílí komplexní interakce mezi HSC a jaterními parenchymovými i neparenchymovými buňkami, imunokompetentními buňkami, celou řadou solubilních mediátorů i složkami ECM.
- V současné době se na jaterní fibrózu nahlíží jako na děj částečně či plně reverzibilní. Stupeň vratnosti je dán vyvolávající příčinou, tíží a dobou trvání chronického postižení jater. Po odstranění vyvolávající příčiny poškození mohou převládnout antifibrogenní mechanismy nad profibrogenními. K regresi fibrotických změn dochází odbouráváním zmožené ECM matrixovými metaloproteinázami, jejichž hlavním zdrojem jsou jaterní makrofágy. Velmi důležitý je přechod myofibroblastů do klidového stadia, jejich senescence a zánik apoptózou.
- Detailní porozumění molekulárním mechanismům vedoucím k jaterní fibrogenezi je základním předpokladem vývoje nových léčebných postupů nezávislých na vyvolávající příčině. Přes intenzivní výzkum a slibné výsledky řady látek v *in vitro* podmínkách a v experimentech na zvířatech neexistuje v současné době žádná univerzální účinná látka k léčbě jaterní fibrózy. Základem terapie tak i nadále zůstává včasná diagnóza a odstranění vyvolávající příčiny, případně transplantace jater.

Literatura

- Akkiz H, Gieseler RK, Canbay A. Liver Fibrosis: From Basic Science towards Clinical Progress, Focusing on the Central Role of Hepatic Stellate Cells. *Int J Mol Sci*, 2024; 25: 7873.
- Campana L, Iredale JP. Regression of liver fibrosis. *Semin Liver Dis*, 2017; 37: 1–10.
- Friedman SL. Liver fibrosis – from bench to bedside. *J Hepatol*, 2003; 38 (Suppl. 1): 38–53.
- Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology*, 2008; 134: 1655–1669.
- Gao J, Wei B, de Assuncao TM, Liu Z, Hu X, Ibrahim S, Cooper SA, Cao S, Shah VH, Kostallari E. Hepatic stellate cell autophagy inhibits extracellular vesicle release to attenuate liver fibrosis. *J Hepatol*, 2020; 73: 1144–1154.
- Han H, Desert R, Das S, Song Z, Athavale D, Ge X, Nieto N. Danger signals in liver injury and restoration of homeostasis. *J Hepatol*, 2020; 73: 933–951.
- Higashi T, Friedman SL, Hoshida Y. Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017; 121: 27–42.

- Ignat SR, Dinescu S, Hermenean A, Costache M. Cellular interplay as a consequence of inflammatory signals leading to liver fibrosis development. *Cells*, 2020; 18(9): 461.
- Kisseleva T, Brenner D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021; 18: 151–166.
- Lee UE, Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2011; 25: 195–206.
- Lee Y-S, Seki E. In Vivo and In Vitro Models to Study Liver Fibrosis: Mechanisms and Limitations. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2023; 16: 355–367.
- Pellicoro A, Ramachandran P, Iredale JP, Fallowfield JA. Liver fibrosis and repair: immune regulation of wound healing in a solid organ. *Nat Rev Immunol*, 2014; 14: 181–194.
- Roehlen N, Crouchet E, Baumert TF. Liver fibrosis: Mechanistic concepts and therapeutic perspectives. *Cells*, 2020; 9(4): 875.
- Seki E, Brenner DA. Recent advancement of molecular mechanisms of liver fibrosis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2015; 22: 512–518.
- Trautwein C, Friedman SL, Schuppan D, Pinzani M. Hepatic fibrosis: Concept to treatment. *J Hepatol*, 2015; 62 (Suppl. 1): S15–24.
- Weiskirchen R, Weiskirchen S, Tacke F. Organ and tissue fibrosis: Molecular signals, cellular mechanisms and translational implications. *Mol Aspects Med*, 2019; 65: 2–15.
- Zoubek ME, Trautwein C, Strnad P. Reversal of liver fibrosis: From fiction to reality. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2017; 31: 129–141.

