

 GRADA

KRITICKÉ STAVY V HEPATOLOGII

Jan Lata
Tomáš Vaňásek
a kolektiv

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

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

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





Copyright © Grada Publishing, a.s.

Obsah

Seznam zkratk	13
Předmluva	15
1 Fyziologické poznámky (Z. Červinková)	17
Funkční morfologie jater	17
Metabolické funkce jater	18
Metabolismus sacharidů	18
Metabolismus bílkovin	18
Metabolismus lipidů	19
Játra a hormony	19
Biotransformační funkce jater	20
Vybraná Literatura	21
2 Akutní jaterní selhání	23
2.1 Úvod (<i>J. Lata</i>)	23
2.2 Patofyziologické dopady akutního jaterního onemocnění (<i>V. Šafka</i>)	24
2.3 Obecný přístup k nemocným s akutním jaterním selháním (<i>J. Lata</i>)	26
Vyšetření	26
Klinické příznaky	26
Nespecifická léčba	26
Komplikace mozkové	26
Kardiovaskulární	27
Renální	27
Sepse	27
Koagulopatie	28
Hypoglykemie	28
Vodní a elektrolytové poruchy	28
N-acetylcystein	28
Extrakorporální podpora	28
Bioarteficiální játra	28
Molecular Adsorbents Recycling System (MARS)	29
Kombinace technik	29
Transplantace jater	29
Vybraná literatura	29
2.4 Akutní jaterní selhání způsobené	
virovými infekcemi (<i>M. Volfová, T. Vaňásek</i>)	30
Fulminantní hepatitidy způsobené enteroviry - viry hepatitidy A a E	30
Fulminantní hepatitida způsobená viry hepatitidy B, D a C	31
Fulminantní hepatitida způsobená systémovými virovými infekcemi	32
Fulminantní hepatitida způsobená sporadickými non-ABCDE hepatitidami	32
Vybraná literatura	33
2.5 Akutní jaterní selhání z toxických příčin (<i>J. Lata</i>)	33
Etiopatogeneze	33

Otrava paracetamolem	34
Klinický průběh	34
Pomocná vyšetření	35
Terapie	35
Otrava muchomůrkou zelenou (hlíznatou) - <i>Amanita phalloides</i>	35
Klinický průběh	36
Pomocná vyšetření	36
Terapie	36
Otrava tetrachlormetanem (karbon tetrachloridem)	37
Klinický průběh	37
Pomocná vyšetření	38
Terapie	38
Idiosynkratické hepatotoxiny	38
Diagnostika a terapie	38
Nejčastější léky způsobující dlouhodobé jaterní poškození	39
Vybraná literatura	39
2.6 Akutní jaterní selhání z cévních příčin (<i>T. Vaňásek</i>)	41
Onemocnění jaterní tepny	41
Onemocnění jaterních žil a portální žíly	42
Akutní trombóza portální žíly u necirhotiků	42
Venookluzivní nemoc	42
Buddův-Chiariho syndrom	43
Vybraná literatura	44
2.7 Akutní jaterní selhání v důsledku metabolických chorob jater a akutní porfyrie (<i>Z. Mareček</i>)	44
Fulminantní forma Wilsonovy choroby	44
Průběh onemocnění	46
Terapie	46
Reyeův syndrom	47
Epidemiologie	47
Diagnostická kritéria	47
Galaktozemie	47
Hereditární fruktózová intolerance	48
Hereditární tyrozinemie	48
Akutní porfyrie	48
Akutní intermitentní porfyrie (AIP)	49
Terapie	50
Porphyria variegata	50
Hereditární koproporfyrie	50
Závěr	50
Vybraná literatura	51
Metabolismus alkoholu	53

3	Akutní jaterní poškození	53
3.1	Poškození jater alkoholem (<i>T. Fejfar</i>)	53
	Mechanismus poškození hepatocytu a jater	54
	Morfologické změny	54
	Akutní alkoholická steatohepatitida a hepatitida	55
	Rizikové faktory	55
	Vyšetření	55
	Klinické příznaky	56
	Terapie	56
	Vybraná literatura	57
3.2	Jaterní selhání v těhotenství (<i>P. Hůlek</i>)	58
	HELLP syndrom	58
	Spontánní ruptura jater	58
	Akutní steatóza jater v těhotenství	59
	Vybraná literatura	60
3.3	Bakteriální a jiné neviróvé infekce jater (<i>S. Plíšek, J. Galský, V. Dostál</i>)	60
	Pyogenní jaterní absces	60
	Amébový absces	61
	Leptospiróza	62
	Granulomatózní hepatitidy	62
	Tuberkulóza	63
	Lepra	63
	Aktinomykóza	63
	Syfilida	64
	Lymeská borrelióza	64
	Q-horečka	64
	Mykózy	64
	Schistosomóza (bilharzióza)	64
	Leishmaniózy	65
	Echinokokóza (hydatidóza)	65
	Larvová toxokaróza	65
	Ostatní parazitózy	66
	Vybraná literatura	66
3.4	Poranění jater (<i>Z. Hajžman</i>)	66
	Anatomie	66
	Diagnóza	67
	Konzervativní léčba	68
	Chirurgická léčba	68
	Nekomplikovaná poranění	68
	Komplexní poranění	68
	Vybraná literatura	69
3.5	Akutní onemocnění žlučových cest a žlučníku (<i>I. Novotný, T. Vaňásek</i>)	69
	Vybraná literatura	72

4	Kritické stavy u chronických jaterních onemocnění	73
4.1	Patofyziologické dopady chronického jaterního onemocnění (<i>V. Šafka</i>)	73
4.2	Krvácení z gastrointestinálního traktu při portální hypertenzi	75
4.2.1	Diagnostika a nechirurgická léčba akutního krvácení (<i>T. Vaňásek, J. Lata</i>)	75
	Diagnostika	75
	Standardní nechirurgická léčba	76
	Přednemocniční péče	76
	Nemocniční péče a endoskopie	77
	Farmakologická léčba	80
	Ostatní léčebná opatření	84
	Vybraná literatura	84
4.2.2	Chirurgická léčba portální hypertenze (<i>V. Král</i>)	85
	Typy chirurgických výkonů	85
	Centrální úroveň	85
	Úroveň portálního řečiště	85
	Úroveň mezi portálním řečištěm a jícnem	86
	Chirurgická léčba krvácejících varixů	86
	Portosystémové spojky - jejich rozdělení a technika	86
	Azygoportální dekonexe - devaskularizace	89
	Vybraná literatura	91
4.2.3	Léčba refrakterního krvácení (<i>T. Vaňásek</i>)	92
	Selhání léčby	92
	Chirurgická léčba	92
	Balonková tamponáda	92
	Transjugulární intrahepatální portosystémová spojka - TIPS	93
	Výkony a opatření spojené s indikací a provedením TIPS	96
	Sledování nemocných po TIPS	96
	Limitace a kontraindikace TIPS	98
	Specifické rysy péče o nemocné s krvácením v České republice	99
	Vybraná literatura	100
4.2.4	Prevence krvácení z jícnových varixů (<i>P. Drastich</i>)	101
	Prevence prvního krvácení z jícnových varixů	101
	Rizikové faktory prvního krvácení	101
	Farmakologická léčba	102
	Endoskopická terapie	104
	Role portosystémových zkratů v primární prevenci krvácení	104
	Sekundární prevence krvácení z jícnových varixů	105
	Farmakologická léčba	105
	Endoskopická terapie	105
	TIPS a chirurgické portosystémové zkraty	106
	Vybraná literatura	106
4.3	Jaterní encefalopatie (<i>R. Brůha</i>)	109
	Etiologie a patogeneze	109
	Mozkový edém	110

Klinický obraz	110
Laboratorní a pomocná vyšetření	111
Psychometrické testy	111
Neurofyziologické vyšetření a zobrazovací metody	112
Léčba	112
Jaterní kóma	113
Léčba	113
Prognóza nemocných s jaterní encefalopatií	113
Vybraná literatura	113
4.4 Ascites (<i>J. Lata, T. Vaňásek</i>)	114
Patofyziologie	114
Klinický obraz	115
Diagnostika	115
Terapie	116
Klid na lůžku	116
Vyloučení nefrotoxické medikace	116
Omezení příjmu sodíku	116
Diuretika	116
Paracentéza	117
Refrakterní ascites	117
Paracentéza	117
Koncentrace a reinfuze ascitu	118
Peritoneovenózní spojka	118
Portosystémové spojky	118
Transplantace	119
Komplikace ascitu	119
Vybraná literatura	119
4.5 Spontánní bakteriální peritonitida (<i>J. Lata</i>)	119
Patofyziologie	120
Klinický obraz	121
Diagnostika	121
Terapie	121
Vybraná literatura	122
4.6 Hepatorenální syndrom (<i>J. Lata</i>)	122
Patogeneze	122
Klinický obraz	123
Diagnostika	123
Terapie	123
Vybraná literatura	126
4.7 Akutní psychiatrické stavy spojené s jaterním selháním (<i>J. Pokora</i>)	126
Stavy kvalitativně narušeného vědomí	127
Deliriózní syndrom	127
Klinické příznaky	127
Terapie	128
Vybraná literatura	130

4.8	Kardiovaskulární systém a plicní řečiště u nemocných s jaterní cirhózou (<i>A. Herman, V. Rozsival, I. Varvařovský</i>)	130
	Kardiovaskulární systém a plicní řečiště po provedení portosystémové spojky	131
	Vybraná literatura	132
4.9	Specifika farmakologické léčby nemocných s chronickým onemocněním jaterním (<i>T. Sechser</i>)	133
	Primárně nebo potenciálně hepatotoxická farmaka	133
	Změny farmakokinetických a farmakodynamických vlastností farmak u jaterních onemocnění	133
	Chronická onemocnění jater a poruchy funkce jater	134
	Vybraná literatura	135
4.10	Specifika anestezie u nemocných s chronickým onemocněním jater (<i>M. Pavlík, P. Ševčík</i>)	135
	Fyziologie a patofyziologie jater z pohledu anesteziologa	135
	Předoperační (anestetická) příprava	136
	Vlastní anestezie	137
	Regionální anestezie	137
	Celková anestezie	137
	Udržovací fáze	138
	Vybraná literatura	138
4.11	Komplikace po jaterní biopsii (<i>T. Vaňásek</i>)	139
	Krvácení	139
	Biliární peritonitida	140
	Pneumotorax	140
	Arteriovenózní píštěle	140
	Přenos infekce	140
	Vybraná literatura	140
5	Transplantace jater	141
5.1	Transplantace jater pro akutní jaterní selhání (<i>P. Trunečka, K. Filip</i>)	141
	Indikace k transplantaci pro akutní jaterní selhání	142
	Prognóza vývoje akutního selhání jater	142
	King's College kritéria a kritéria Clichy	144
	Nedostatky stávajících kritérií prognózy akutního selhání jater	145
	Kontraindikace transplantace jater	146
	Indikace k transplantaci jater u náhlého zhoršení chronického jaterního onemocnění	147
	Vybraná literatura	149
5.2	Pozdní komplikace po transplantaci jater s akutním průběhem (<i>P. Trunečka, K. Filip</i>)	149
	Akutní rejekce	149
	Toxicita imunosupresiv	150
	Cévní komplikace	151

Biliární komplikace	151
Infekce	152
Infekce cytomegalovirem	152
Infekce virem Epstein-Barróvé	154
Infekce plic a neuroinfekce	155
Rekurence onemocnění	155
Ostatní komplikace	155
Vybraná literatura	156
6 Standardy	157
6.1 Doporučený postup České hepatologické společnosti pro léčbu krvácení	157
6.2 Doporučený postup České hepatologické společnosti pro léčbu jaterní encefalopatie	159
6.3 Doporučený postup České hepatologické společnosti pro léčbu ascitu	161
Rejstřík	165

Seznam zkratek

ADH.....	antidiuretický syndrom
AH.....	alkoholická hepatitida
AIP.....	akutní intermitentní porfyrie
AJS.....	akutní jaterní selhání
ALA.....	kyselina delta-aminolevulová
ALDH.....	aldehyddehydrogenáza
ALP.....	alkalická fosfatáza
ALT.....	alanin aminotransferáza
AST.....	aspartát aminotransferáza
ATB.....	antibiotická (léčba)
CDT.....	karbohydrát deficitní transferin
CMV.....	cytomegalovirus
DDV.....	dolní dutá žíla
DIC.....	diseminovaná intravaskulární koagulace
ERCP.....	endoskopická retrográdní cholangiopankreatikografie
GIT.....	gastrointestinální trakt
GMT.....	sérová aminotransferáza
HCC.....	hepatocelulární karcinom
HELLP.....	haemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count
HGF.....	hepatocyte growth factor
HRS.....	hepatorenální syndrom
HVPG.....	hepatic venous pressure gradient
INR.....	international normalization ratio
ISMN.....	isosorbid-5-mnonitrát
JE.....	jaterní encefalopatie
MCV.....	střední objem červené krvinky
MEOS.....	microsomal ethanol oxidizing system
MEOS.....	nikotinamid adenin dinukleotid fosfát
MRCP.....	cholangiopankreatikografie pomocí magnetické rezonance
MRI.....	magnetická rezonance
NAD.....	nikotinamidadeninnukleotid
NCT.....	number connection test
NK.....	natural killer
NMR.....	nukleární magnetická rezonance
NSAID.....	steroidní antiflogistika
PH.....	portální hypertenze
PSC.....	primární sklerotizující cholangitida
PSS.....	portosystémové spojky
PTD.....	pekutánní transhepatální drenáž
PTLD.....	asociovaná potransplantační lymfoproliferace
PVS.....	peritoneální spojka

RES	retikuloendoteliální systém
SAAG	albuminový gradient séra ascitu
SBP	spontánní bakteriální peritonitida
TIPS	transjugulární intrahepatální portosystémová spojka
TIVA	totální intravenózní anestezie
TPA	tkáňový polypeptidový antigen

Předmluva

Monografie doc. MUDr. Jana Laty, CSc. a kolektivu je ojedinělou monografií v oblasti hepatologie na českém lékařském trhu a nejen u nás, neboť tato problematika byla v ucelené formě zpracována i v zahraničním písemnictví spíše výjimečně.

Na více než 150 stranách je čtenář seznámen s fyziologickými funkcemi a morfologií jaterní a v následujících kapitolách jsou velice přehledně podány informace o akutním jaterním selhání, o problematice portální hypertenze a jejích komplikací, o vztahu infekčních agens k jaternímu selhání a o problematice jaterního selhávání u těhotných žen. Neobyčejně zdařilou je kapitola věnující se jaterní encefalopatii a nechybí ani kapitola týkající se jaterní transplantace v důsledku akutního selhání jater.

Pro čtenáře je neobyčejně cennou kapitola šestá, uvádějící standardy u akutních stavů v hepatologii.

Doc. MUDr. Jan Lata, CSc. měl neobyčejně šťastnou ruku při výběru spoluautorů díla, protože celá kniha je napsána na vysoké úrovni nejen odborné, ale zvláště je třeba vyzdvihnout úroveň didaktickou.

I proto je úroveň předložené monografie skutečně vysoká a internistům, gastroenterologům, hepatologům a všem, kteří se zabývají intenzivní medicínou přináší neobyčejně cenné informace.

Věřím, že se stane knihou, která nemůže v lékařských knihovnách chybět.

Prof. MUDr. Petr Dítě, DrSc.

1 Fyziologické poznámky

Z. Červinková

Játra jsou největším orgánem těla, u dospělého člověka váží přibližně 1,5 kg a představují tak asi 1/50 celkové tělesné hmotnosti. Vykonávají celou řadu funkcí, které je pro přehlednost možné rozdělit na:

- a) metabolické funkce,
- b) tvorba a vylučování žluči,
- c) biotransformační funkce,
- d) vaskulární funkce,
- e) imunitní funkce.

Funkční morfologie jater

Kromě parenchymových buněk - hepatocytů, které představují asi 60 % všech buněk jaterní tkáň, jsou v játrech také Kupfferovy buňky (25–30 %), endotelové buňky, epitelové buňky žlučových cest, Itoovy buňky (hvězdčovitě buňky) a pit buňky. Základní funkční jednotkou jater je acinus - nepravidelný mikroskopický útvar, který je uspořádaný kolem osy tvořené terminální jaterní arterioulou, terminální portální venulou, žlučovodem, nervem a lymfatickou cévou. Takto definovaný acinus je uložen mezi dvěma nebo více centrálními žilami, které se nacházejí na periférii acinu. Ten je členěn na 3 zóny:

1. zóna: nejbližší přírodním cévám - převaha oxidačních dějů,
2. zóna: střední - přechodná,
3. zóna: nejvzdálenější (na periférii acinu) - převaha biotransformačních dějů.

Zonální heterogenita hepatocytů vykazuje značnou dynamiku, to znamená, že se významně mění v závislosti na metabolickém stavu. Regulace je zajištěna buď na pretranslační úrovni (např. v případě fosfoenolpyruvátkarboxykinázy), nebo

na posttranslační úrovni (pyruvátkináza). Exprese genů je řízena především dostupností substrátů a hormonů jednotlivým hepatocytům.

Neparenchymové buňky jsou pro komplexní funkce jater velmi důležité. Kupfferovy buňky hrají významnou úlohu v imunitních reakcích organismu. Přicházejí do styku s portální krví, která kromě vstřebaných živin ze střeva obsahuje také řadu škodlivých látek (mikroorganismy, endotoxin atd.). Úlohou Kupfferových buněk je fagocytovat tyto látky a zabránit tak tomu, aby se dostaly do systémové cirkulace. Kupfferovy buňky fagocytují také imunokomplexy, staré erythrocyty či zbytky rozpadlých buněk. Kromě fagocytární funkce produkují také signální molekuly sloužící k intercelulární komunikaci (interleukiny - IL-1 a IL-6, tumor nekrotizující faktor - TNF α a interferon α a β). Cytotoxické působení Kupfferových buněk je zajištěno produkcí superoxidu a látek s protinádorovým působením.

Řadu funkcí vykonávají také endotelové buňky. Vedle bariérové funkce mezi krví a hepatocyty zajišťují receptorem zprostředkovaný záchyt HDL, LDL a glykoproteinů, mají schopnost syntézy efektorových molekul, např. prostacyklinu, prostaglandinu E a řady cytokinů a jsou schopny endocytózy částic do velikosti 0,1 mm.

Hvězdčovitě buňky skladují vitamin A, tvoří bílkoviny extracelulární matrix, jsou schopny kontraktility, podílejí se tak na regulaci průtoku krve jaterními sinusoidy a tvoří řadu růstových faktorů.

Pit buňky patří mezi NK (natural killer) buňky a slouží k ochraně proti virovým infekcím a metastatickým nádorovým buňkám.

Metabolické funkce jater

Metabolismus sacharidů

Játra hrají esenciální úlohu v udržení přiměřené hladiny glukózy v krvi - glukostatická funkce jater. V případě nadbytku glukózy dochází v játrech k syntéze a uskladnění glykogenu, stimulaci glykolýzy a lipogeneze. Naopak při poklesu glykemie játra udržují přiměřenou hladinu glukózy v krvi pomocí glykogenolýzy a glukoneogeneze. Glukóza je transportována přes cytoplazmatickou membránu hepatocytů obousměrně facilitovanou difuzí pomocí glukózového transportéru Glut 2. Metabolismus glukózy v játrech je regulován především přítomností hormonů a koncentrací substrátů, uplatňuje se také nervová regulace, změny objemu hepatocytů v důsledku osmoticky podmíněného transportu vody a významnou roli hraje také zonální heterogenita hepatocytů.

Syntéza glykogenu je stimulována především vzestupem koncentrace glukózy v portální krvi spolu s inzulinem, stimulačně působí rovněž aktivace parasympatického nervového systému. Periportální hepatocyty tvoří glykogen také z glukoneogenních substrátů, především laktátu. Glykogenolýza je aktivována především glukagonem a katecholaminy. Při hladovění se zvyšuje koncentrace glukagonu, katecholaminů a glukokortikoidů. Tyto hormony jsou zodpovědné za zvýšení aktivit fosfoenolpyruvátkarboxylázy, fruktóza-1,6-bifosfatázy a glukóza-6-fosfatázy a současný pokles aktivit pyruvátkinázy, 6-fosfofrukto-1-kinázy a glukokinázy. Důsledkem těchto změn je stimulace glukoneogeneze. Déle trvající hladovění (24 hodin) vede k vyčerpání zásob glykogenu. V takovém případě dochází k adaptaci metabolismu neuronů centrálního nervového systému

a důležitým energetickým substrátem se stávají ketolátky. Přísun energetických substrátů zajišťují játra glukoneogenezí a ketogenezí.

Metabolismus bílkovin

Játra hrají důležitou úlohu při udržování konstantní hladiny aminokyselin v plazmě, uplatňují se však také jiné orgány. Při poklesu plazmatické koncentrace aminokyselin je uvolňován glukagon a ten stimuluje proteolýzu v játrech, naopak vzestup koncentrace inzulínu a aminokyselin v plazmě tlumí proteolýzu v jaterní tkáni. Játra zachycují velmi účinně především glukoplastické aminokyseliny (alanin, serin a treonin). Většina esenciálních aminokyselin je degradována v játrech. Výjimku tvoří aminokyseliny s rozvětveným řetězcem (leucin, valin a izoleucin). Ty mohou být v játrech využity pro proteosyntézu, ale nejsou v játrech katabolizovány. V játrech však může být oxidována α -ketoanaloga aminokyselin s rozvětveným řetězcem uvolněná z kosterní svaloviny.

V játrech je značné množství amoniaku různého původu. Portální krev je přiváděn amoniak, který vzniká činností střevní mikroflóry, a amoniak tvořený střevní sliznicí z glutaminu. Přimo v játrech je amoniak produkován deaminací aminokyselin. Amoniak je detoxikován ornitinovými cyklem za vzniku močoviny, druhou cestou je syntéza glutaminu. Neschopnost jater eliminovat účinně amoniak přispívá k rozvoji jaterní encefalopatie. Detoxikace amoniaku je důležitá také pro udržení acidobazické rovnováhy.

Syntéza proteinů

Plazmatické proteiny s výjimkou imunoglobulinů jsou syntetizovány v játrech. Všechny proteiny jsou tvořeny v hepatocytech, jedinou výjimkou je von Willebrandův faktor produkováný endoteliál-

ními buňkami. Nicméně i neparenchymové buňky mohou přispívat tvorbě plazmatických proteinů. Např. retionol vázající protein a α_1 -antitrypsin se tvoří také v Kupfferových buňkách a hvězdicovitých buňkách. Poločas plazmatických proteinů je značně rozdílný a pohybuje v rozmezí hodin (srážecí faktory) až 14 dní (albumin, cholinesteráza). Akutní jaterní selhání se manifestuje s ohledem na plazmatické proteiny jako porucha hemokoagulace. Kromě albuminu a C-reaktivního proteinu jsou všechny plazmatické proteiny tvořeny v játrech 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 je inhibována glukagonem, vazopresinem a poklesem koncentrace aminokyselin v krvi. Stimulačně naopak působí inzulin, hormony štítné žlázy, růstový hormon a zvýšený přísun aminokyselin. Játra jsou také hlavním místem tvorby proteinů akutní fáze (např. C-reaktivní protein, ceruloplazmin, komplement C3, α_1 -antitrypsin, α_1 -antichymotrypsin). Indukce tvorby proteinů akutní fáze je zprostředkována cytokiny - interleukin 1, interleukin 6, tumor nekrotizující faktor.

Metabolismus lipidů

Játra se velmi významně podílejí na metabolismu lipidů. Funkce jater spočívá v tvorbě apoproteinů, které nejsou pouze nezbytnou solubilizační složkou lipoproteinových částic, ale uplatňují se v procesu receptorem zprostředkované endocytózy lipoproteinů a jako aktivátory enzymů lipidového metabolismu. V játrech se tvoří také některé enzymy lipidového metabolismu (lecitin-cholesterolacyltransferáza - LCAT a jaterní triacylglycerollipáza). Při nadměrném přísunu glukózy do jater

dochází ke konverzi na mastné kyseliny a následné esterifikaci s glycerolem. Ve formě VLDL jsou pak tyto lipidy vyloučeny do krve a zpracovány v tukové tkáni či kosterní svalovině. VLDL obsahují apoB-100, apoC-II a apo E. Jejich zbytky - IDL obsahující apoB-100 a apo E jsou částečně vychytávány játry prostřednictvím LDL receptorů, popř. jsou v plazmě přeměněny na LDL (po ztrátě apo E). LDL poskytuje cholesterol extrahepatickým tkáním. Játra jsou také vybavena LDL receptory, cholesterol tak může být znovu v játrech zpracován. Klíčovým enzymem syntézy cholesterolu je hydroxymetylglutaryl-CoA-reduktáza. Dojde-li k poklesu obsahu cholesterolu v hepatocytech, dojde k upregulaci LDL receptorů a současně stimulaci hydroxymetylglutaryl-CoA-reduktázy.

Hlavním metabolitem cholesterolu jsou primární žlučové kyseliny (cholová a chenodeoxycholová) tvořené výhradně v játrech. 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 do jater. Většina solí žlučových kyselin je absorbována v terminálním ileu kotransportem se sodíkem. Účinkem střevních bakterií vznikají sekundární žlučové kyseliny - deoxycholová a lithocholová. Množství produkovaných žlučových kyselin závisí na koncentraci 7α -cholesterolu, jehož tvorba je katalyzována mikrozomální cholesterol- 7α -hydroxylázou.

Játra a hormony

Játra jsou nejen cílovým orgánem hormonů, ale také místem, kde dochází k degradaci, popřípadě aktivaci a uskladnění některých hormonů. Řada peptidových hormonů je více než z poloviny vychytána a degradována játry při jednom prů-

toku. Například koncentrace inzulinu a glukagonu je mnohem vyšší v portální krvi ve srovnání s koncentrací ve venózní krvi opouštějící játra. Také steroidní hormony jsou degradovány v játrech. Glukokortikoidy, mineralokortikoidy a pohlavní hormony jsou po hydroxylaci, popř. redukci a následné konjugaci s kyselinou glukuronovou, vyloučeny do žluči. Hydroxylační produkty estrogenů podléhají enterohepatálnímu oběhu a mohou vykazovat hormonální aktivitu často odlišnou od původní aktivity estrogenů. Katecholaminy jsou v játrech inaktivovány především metylací, oxidativní deaminací a oxidací. Velmi významnou úlohu hrají játra v metabolismu hormonů štítné žlázy. Dochází zde ke konverzi tyroxinu na biologicky mnohem aktivnější trijodtyronin, ten je pak po vazbě na plazmatické transportní proteiny dopraven k cílovým tkáním. Játra jsou rovněž místem tvorby somatomedinů (IGF-1 - insulin-like growth factor). IGF-1 vykazuje 50% homologii s proinzulinem a má proinzulinové a růstové účinky na játra zprostředkované autokrinně. Podmiňuje také růstové účinky, především somatotropního hormonu, na extrahepatální cílové tkáně.

Biotransformační funkce jater

Řada potenciálně toxických látek endogenního i exogenního původu je detoxikována v játrech. Často jsou pak z organismu vyloučeny jako součást žluči. Jedná se většinou o látky lipofilní povahy, které pro svou špatnou rozpustnost ve vodném prostředí nemohou být vyloučeny ledvinami. Biotransformace těchto látek na polární, hydrofilní formu probíhá ve dvou fázích.

Nejprve dochází k reakcím generujícím více polární produkty. Ve fázi I se uplatňuje především oxidace, méně často redukce nebo hydrolyza. Většina látek je oxidována enzymatickým systémem oxidáz se smíšenou funkcí (MFO). Hlavní roli zde zaujímá cytochrom P-450. Cytochrom P-450 (CYP) se fylogeneticky vyvinul jako prostředek k eliminaci xenobiotik. Jedná se o skupinu více než dvaceti izoenzymů. Společné oxidační centrum je tvořeno hemem. 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 nízkého množství enzymů vzhledem k obrovskému množství substrátů, jejichž přeměny katalyzují.

Izoenzymy se liší i svou genovou lokalizací. Například CYP 2E1 (ale i řada dalších xenobiotik), který oxiduje alkoholy, 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. Již zmíněný CYP 2D6, oxidující více než 25 terapeuticky důležitých léků, jako jsou β -blokátory, 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 9 mutantních alel, z nichž především tři (CYP 2D6A, B, D) jsou zodpovědné za defekty. Tyto defekty mohou vést k poruše biotransformace metabolizované látky a k hromadění substrátu s toxickým účinkem, zejména když není k dispozici

žádná jiná alternativní metabolická cesta. V takových případech může již při podání běžné terapeutické dávky léku docházet k závažným vedlejším účinkům. Genetické mutace jsou tedy spoluzodpovědné za interindividuální rozdíly v reakci na xenobiotika.

Cytochrom P-450 je enzymem NADPH-cytochrom P-450 reduktázou nejprve redukován, což umožňuje vázat molekulární kyslík, jako 6. 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 flavinadenindinukleotid. Výsledkem fáze I jsou obvykle méně lipofilní premetabolity.

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

Vybraná Literatura

BOUWENS, L., De BIESER, P., VANDERKERKEN, K., GEERTS, B., WISSE, E. Liver cell heterogeneity: functions of non-parenchymal cells. *Enzyme*, 46, 1992, p. 155–168.

JUNGERMANN, K., KATZ, N. Functional specialisation of different hepatocyte populations. *Physiol. Rev.*, 69, 1989, p. 708–764.

KMIEC, Z. Cooperation of liver cells in health and disease. *Adv. Anat. Embryol. Cell. Biol.*, 161, 2001, p. 1–151.

2 Akutní jaterní selhání

2.1 Úvod

J. Lata

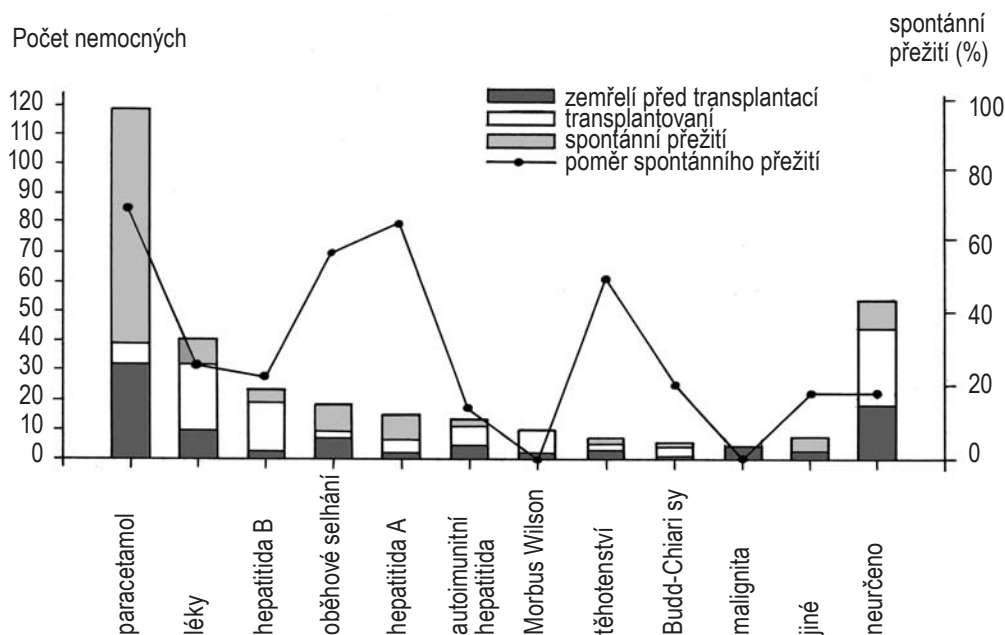
Akutní jaterní selhání (AJS), někdy se užívá pojem fulminantní jaterní selhání, je nepříliš častým, ale velmi závažným stavem, který je charakterizován náhlým rozvojem známek jaterního selhání u nemocných bez předchozí anamnézy jaterní choroby. Dochází při něm k výrazné poruše jaterní funkce v relativně krátkém období. Porucha funkce je důsledkem zániku hepatocytů, ke kterému může dojít z nejrůznějších příčin. Je charakterizována rychlým vznikem encefalopatie spolu s výrazným poškozením jaterních funkcí, především syntetických. Průběh je velmi krátký (dny až měsíce), a pokud nemocný tento stav přežije, obvykle nedochází k chronickému jaternímu poškození. Prevalence onemocnění v různých zemích kolísá, obvykle se v Evropě a v USA uvádí mezi 15–20/100 000 obyvatel. Vzhledem k charakteru choroby je však vhodnější její výskyt vyjadřovat incidencí. Přesná data u nás ani ve světě nejsou k dispozici, v USA byla extrapolací z transplantačního programu, zpráv z větších nemocnic a některých programů, věnovaných především virovým hepatitidám, stanovena incidence 2300–2800 případů za rok.

AJS je definováno jako rozvoj encefalopatie do 8 týdnů od vzniku ikteru a někdy bývá děleno na hyperakutní (do 7 dnů), akutní (1–4 týdny) a subakutní (4–8 týdnů). Je těžkým onemocněním vyžadujícím spolupráci anesteziologů, hepatologů a mnohdy i chirurgů.

Přežití závisí do značné míry na etiologii AJS a obecně se dá říci, že velmi rychlý nástup onemocnění, pokud je řádně léčeno a lze ovlivnit etiologické faktory, má lepší prognózu, neboť nedochází k výraznému morfologickému poškození hepatocytu a jaterní funkce se mohou reparovat ad integrum. V případě AJS v důsledku hepatitidy A eventuálně intoxikace paracetamolem je relativně vysoká možnost i spontánního přežití (více než 50%), naopak např. při AJS v důsledku Wilsonovy choroby je možnost spontánního přežití nulová. Obecně je při pouze konzervativní léčbě přežití asi 25%, možnost transplantace je zvýšila na 70 %. V USA je však ročně z těchto nemocných indikováno k transplantaci jen cca 30 % a transplantaci skutečně podstoupí jen 10–15 % (graf 2.1).

V posledních letech se změnila etiologie AJS. V osmdesátých letech bylo příčinou především akutní selhání v důsledku virových hepatitid, v devadesátých letech se výrazně zvýšil počet AJS v důsledku intoxikací, především paracetamolem.

Náhlé zhoršení funkční schopnosti jater u nemocných s chronickým jaterním onemocněním nebývá mezi AJS řazeno, ale poslední dobou se objevuje termín akutní jaterní selhání u nemocných s kompenzovanou chronickou chorobou jater, kdy léčebné postupy bývají podobné.

Graf. 2.1 Závislost přežití na etiologie, AJS (dle Fontana J., Lee W.)

2.2 Patofyziologické dopady akutního jaterního onemocnění

V. Šafka

Mezi typické příčiny akutního jaterního poškození patří akutní toxické poškození a akutní virové hepatitidy. Při každém procesu zasahujícím funkční jaterní parenchym, ať už akutním, či chronickým, je ovšem nutno brát v úvahu dva základní patofyziologické děje: jaterní selhání (hepatocelulární insuficienci) a portální hypertenzi. Zcela výjimečně se tyto děje mohou uplatnit izolovaně, v typických případech jsou však úzce provázané a navzájem se posilují, přičemž v různých situacích ten či onen nabývá převažujícího klinického významu.

V případě akutní jaterní léze typicky převažuje význam **hepatocelulární insuficiencie**. Ta se vzhledem k velké funkční rezervě jater projeví až při rozsáhlém

úbytku jaterní tkáně, tedy v pokročilé fázi onemocnění. Projeví se ikterem, poklesem syntézy krevních bílkovin (jednak albuminů, jednak koagulačních faktorů), poruchou metabolismu cholesterolu, tuků a glukózy, poruchou inaktivace různých splachnických i systémových mediátorů a hormonů. V neposlední řadě se projevuje poruchou detoxifikačních a komplexních metabolických funkcí, jejichž důsledkem je jaterní encefalopatie s vyvrcholením v podobě jaterního kómatu. Je-li jaterní léze kombinovaná s poruchou jaterní sekrece - s cholestázou, přidává se ke komplexní poruše metabolismu ještě malabsorbce tuků a v tucích rozpustných vitaminů.

Ikterus představuje hromadění bilirubinu, odpadního produktu krevního hemu, v organizmu. Zvýšená koncentrace bilirubinu organizmus dospělého člověka neohrožuje, jde však o velmi významný klinický příznak. Jeho denní produkce představuje cca 390 μmol . Ve vodě nerozpustný bilirubin, transportovaný v nespecifické vazbě na albumin,