

extrahepatic biliary ducts and strong association with inflammatory bowel disease, especially ulcerative colitis is typical for PSC. Endoscopic therapy with dilatation of dominant structure is crucial. The effect of pharmacotherapy is still being discussed and ursodeoxycholic acid could be used. During follow up patients are in the risk of bacterial cholangitis and malignant tumor development (cholangiogenic and colorectal carcinoma mainly). In PSC patients the severe pruritus and recurrent bacterial cholangitis could be an indication for the liver transplantation.

Key words: biliary cholangitis, diagnostics, cholangitis, cholestasis, sclerosing cholangitis, treatment.

Úvod

Cholestáza je definována jako porucha tvorby a vylučování žluči nebo selhání schopnosti organismu dodat do duodena dostačující množství žluči odpovídajícího složení (1). Onemocnění (porucha) tedy může být lokalizováno jak v hepatocytu nebo cholangiocytu, tak i v primárních žlučovodech či vývodných žlučových cestách až po Vaterovu papilu. Hlavní organické složky žluče jsou žlučové lipidy, tj. primární, sekundární a terciární žlučové kyseliny, fosfatidylcholin a neesterifikovaný cholesterol. Žlučové proteiny a pigmenty jsou v menšině a představuje je hlavně konjugovaný bilirubin (1). Z jaterních buněk jsou secernovány pomocí řady specifických transportních proteinů a v kanalikulární žluči se spojují v micely, které umožňují transport cholesterolu, sterolů a vázou žlučové kyseliny na svém povrchu a tím omezují jejich toxicitu. K dalším změnám složení žluče dochází v důsledku sekrece bikarbonátu a směny dalších složek specifickými receptory umožňujícími i obrácený tok ze žluče do krevního řečiště. Hromadění složek žluče v organismu, tedy zejména bilirubinu a žlučových kyselin, se odehrává zejména v játrech, druhotně pak v séru a vede k poruše funkce žlučových cest, jater, CNS a poruše trávení a vstřebávání tuků. Dochází k narušení fyziologické signální funkce žlučových kyselin a absenci jejich detergenčního efektu ve střevě. Vysoké koncentrace žlučových kyselin vedou k aktivaci cholangiocytů a způsobují jejich chronické zánětlivé změny, proliferaci, apoptózu a fibrózu.

Fyziologicky jsou primární žlučové kyseliny, tj. kyselina cholová a chendeoxycolová, syntetizovány z cholesterolu v játrech enzymem CytochromP4507A1-hydroxylázou (CYP7A1), před sekrecí jsou konjugovány s taurinem anebo glycinem a tvoří sole bránící pasivní reabsorpci. V tračníku podstupují dehydroxylaci a dekonjugaci střevní mikroflórou, čímž tvoří sekundární a terciární žlučové sole (deoxycholová, lithocholová a ursodeoxycholová). Ačkoliv existuje i pasivní střevní reabsorpce, drtivá část žlučových kyselin je reabsorbována v terminálním ileu specifickým přenašečem (Apical Sodium Dependent Bile Acid Transporter – ASBT) a portální krví se dostávají zpět do jaterních buněk. Tento děj podléhá řadě zpětnovazebných regulačních mechanismů s cílem omezit dopad cytotoxicity žlučových kyselin. Jejich popis přesahuje rámec našeho sdělení. Hlavní negativní zpětnou vazbu cestou FGF 19 (fibroblast growth factor) zprostředkuje farnesoid X nukleární receptor (FXR) spouštějící kaskádu omezující transkripci CYP7A1 i ASBT, receptory ovlivňující jejich sekreci, reabsorpci z portální krve do hepatocytu a zvyšují funkci pump exportujících žlučové kyseliny. Další ochranné děje vyvažující toxický dopad cholestázy jsou zejména tzv. bikarbonátový deštník a cholehepatální shunting a signální cesty tlumící zánětlivou odpověď. Takto dochází ke změně pH a ionizaci žlučových kyselin, což snižuje jejich schopnost difuze a toxicitu. Změny zkratující krve mezi hepatocyty a cholangiocyty peridukturními kapilárními pleteněmi

zlepšují tok žluče a ochrannou bikarbonátovou cholerézu. Vazba žlučových kyselin na řadu nukleárních a membránových receptorů mění zánětlivé kaskády, kde zejména FXR, TGR5 a PXR receptory mohou zánětlivou reakci snižovat. Právě na tyto signální cesty a nukleární receptory se upírá pozornost moderní léčby stavů zapříčiněných či spojených s cholestázou.

Z klinického hlediska se však stále zachovává základní dělení etiopatogeneze cholestázy na 4 okruhy, tj. **nezánětlivý typ** (hormonální léčba, hormonální a paraneoplastické změny, totální parenterální výživa), **zánětlivé cholestázy** (virové hepatitidy, sepse, alkoholem navozená zánětlivá reakce), **cholestázy při primárním poškození žlučovodů** (PBC, PSC, syndrom mizejících žlučovodů) a **mechanické cholestázy** (nádory, benigní striktury, zevní útlak žlučovodů, obstrukce konkrementy) (1).

Z hlediska terapeutického postupu je zásadní dělení cholestázy na **intrahepatální** a **extrahepatální typ**.

Základní vyšetření

Diferenciální diagnostika cholestatických stavů je velmi široká (Tab. 1) a vyšetření by mělo probíhat podle určitého algoritmu (Obr. 1) (2).

Tab 1. Základní diferenciální diagnostika cholestatických stavů (2, 44)

Alkoholová a nealkoholová steatohepatitida
Benigní infiltrativní postižení jater (amyloidóza, sarkoidóza)
Polékové postižení (DILI)
Genetické vady (BRIC 1–3, PFIC 1–3, ICP, erytrocytická protoporfyrie)
Maligní infiltrace
Nodulární regenerativní hyperplazie
Paraneoplastická cholestáza (lymfom, karcinom ledviny)
Sepse
Totální parenterální nutrice
Vaskulární choroby jater (Buddův-Chiariho syndrom, syndrom sinusoidální obstrukce kongestivní jaterní léze)
Virová hepatitida
Cholangiocelulární/biliární cholestáza
Primární biliární cholangitida
Primární sklerozující cholangitida
IgG4 asociovaná cholangitida
Sekundární sklerozující cholangitida
Cystická fibróza
Polékové postižení (DILI)
Malformace dukturní ploténky (von Meyenburgův komplex, Caroliho syndrom, kongenitální jaterní fibróza)
Graft versus Host Disease
Idiopatická duktopenie
Histiocytóza z Langerhansových bb.
<i>DILI – drug induced liver injury, polékové postižení jater, BRIC – benigní rekurentní intrahepatální cholestáza, PFIC – progresivní familiární intrahepatální cholestáza, ICP – intrahepatální cholestáza těhotných</i>