Cholestáza

Cholestáza znamená poruchy v mechanizmu tvorby a vylučování žluče. Může být způsobena pestrým množstvím vyvolávajících faktorů od toxického vlivu různých sloučenin po autoimunitní onemocnění. Chronická cholestáza bývá spojena s chronickými cholestatickými hepatitidami a rozvojem jaterní cirhózy.

Tvorba žluči

Žluč je sekretována z hepatocytů do primárních žlučových kanálků cestou membránových transportérů. Ty zahrnují **MRP2** (bilirubin, organické anionty), **BSEP** (žlučové kyseliny) a **MDR3** (fosfolipidy). Speciální přenašeče pak slouží k transportu organických sloučenin ze sinusoid do hepatocytů (např. **NTCP** pro žlučové kyseliny, **OCT** pro organické kationty a **OATS** pro organické anionty).

Dojde-li k poruše tvorby a odtoku žluče, reagují hepatocyty snížením aktivity zevně membránových transportních systémů, např. NTCP a OATS a to sníží vychytávání žlučových kyselin ze sinusoid. Tento mechanizmus má zabránit toxické kumulaci těchto sloučenin v hepatocytech.

Příčiny cholestázy

Cholestázu můžeme rozdělit na **intrahepatální** a **extrahepatální**, na **akutní** a **chronickou** a na **vrozenou** a **získanou**. Mezi nejčastější příčiny cholestázy patří:

Poškození jater alkoholem

Poléková cholestáza

Primární biliární cirhóza

Intrahepatální cholestáza těhotných

Primární sklerózující cholangitida

Cholestáza způsobená estrogeny

Cholestáza při septickém stavu

Autoimunitní hepatitida (může mít cholestatickou složku)

Infekční hepatitidy

NASH

Obstrukce zevních žlučových cest (striktury, tumory, extrahepatální projevy PSC)

Většina těchto stavů je zmíněna v příslušných textech, některé zmiňuji krátce níže:

Progresivní familiární intrahepatální cholestáza

Existují 3 typy této vrozené poruchy. Jsou autozomálně recesivní, projevují se v dětském věku. Projevují se již v prvním roce života těžkou cholestázou.

Poléková cholestáza

Léky mohou hepatotoxicky způsobovat hepatocelulární poškození a cholestázu. Příkladem je lék chlorpromazin. Cholestáza může vzniknout akutně, nebo postupně progredovat. Léky mohou interferovat s přenašečovými systémy hepatocytu, narušovat funkci žlučovodů, nebo způsobit imunopatologickou reakci proti jaterní tkáni.

Estrogeny vyvolaná cholestáza

Cholestáza může vzniknout u některých žen po nasazení hormonální antikoncepce, nebo postmenopauzální estrogenové terapie. Prognóza je velmi dobrá a cholestáza většinou vymizí po vysazení hormonů.

Cholestáza při septickém stavu

Vzniká v důsledku působení bakteriálních endotoxinů na membránové transportní proteiny hepatocytů.

Cholestáza při alkoholovém poškození jater

Cholestáza většinou doprovází nežádoucí efekt alkoholu na jaterní tkáň a bývá součástí akutní alkoholové hepatitidy.

Intrahepatální těhotenská cholestáza

V ČR je relativně vzácná a kombinuje jistý genetický předpoklad matky a hormonálních změn v těhotenství. Objevuje se spíše v druhém trimestru, v klinických symptomech dominuje pruritus, plod je ohrožen akumulací žlučových kyselin s následnými arytmiemi a je vyšší riziko předčasného porodu, nebo potratu. Terapií je ursodeoxycholová kyselina (viz. níže).

Cholestáza po transplantaci jater

Cholestáza se může objevit po transplantaci jater z důvodů rejekce, recidivy jaterních onemocnění, pro které byla transplantace provedena, posttransplantační sepse apod.

Projevy cholestázy

Cholestáza se primárně projevuje únavou, ikterem a pruritem (svědění kůže). Další příznaky mohou vzniknout při chronické cholestáze jako symptomy jaterního poškození a jaterní cirhózy. Cholestáza může být spojena s nálezem tmavé moči, acholické stolice a příznaky deficience vitaminů A, D, E, K.

Diagnostika cholestázy

Klinické obtíže při cholestáze musí být podpořeny dalšími vyšetřovacími metodami. V biochemickém vyšetření nalezneme elevaci obstrukčních markerů jako je ALP a GGT, hladina bilirubinu může a nemusí být zvýšena. Další biochemická vyšetření včetně sérologie pak slouží k určení příčiny cholestázy. Zobrazovací metody zahrnují ultrazvuk břicha (ideálně na extrahepatální cholestázu) a případně cholangiogram (ERCP, MRCP, PTC). Zejména u intrahepatální cholestázy má velký význam jaterní biopsie s histologickým vyšetřením.

Terapie cholestázy

Ursodeoxycholová kyselina

Tato sloučenina je základem terapie cholestázy. Jedná se o hydrofilní žlučovou kyselinu, která změní složení žluči a zvýší obsah hydrofilních žlučových kyselin, snižuje toxické postižení epitelu žlučových cest, blokuje apoptózu cholangiocytů, působí imunomodulačně a protizánětlivě, nemá výrazné vedlejší účinky.

Terapie svědění

Svědění je důležitým aspektem cholestatických onemocnění a je způsobeno depozity žlučových kyselin v kůži. Kromě ursodeoxycholové kyseliny se podává cholestyramin. Jedná se o pryskyřici, která se váže ve střevě na žlučové kyseliny a blokuje jejich enterohepatální oběh. Jistý protisvědivý efekt byl popisován i u rifampicinu, antagonistů opiátových receptorů a selektivních inhibitorů vychytávání serotoninu.

Podpůrná terapie

Podpůrná terapie by měla zahrnovat podávání vitaminů rozpustných v tucích, kterých může být nedostatek. Důležité je zejména kostní postižení dané malabsorpcí vitaminu D, které se projevuje jako osteoporóza. U autoimunitní hepatitidy léčené kortikoidy se navíc může kombinovat s kortikoid-induced osteoporózou. Řešením je pravidelná denzitometrická monitorace a pravidelné podávání vitaminu D a kalcia.

Mechanické uvolnění obstrukce žlučových cest

Tato problematika se týká cholestázy při obstrukci velkých žlučovodů. Mechanické uvolnění je možno provést ERCP, či PTC, případně chirurgickým zákrokem.