

CHOLELITIÁZA

prof. MUDr. Jiří Ehrmann, CSc.

II. interní klinika LF a FN Olomouc

Žlučové kameny, cholecystolitíáza a choledocholitíáza, jsou stálým a pro svoji asi 10% prevalenci i nákladným zdravotnickým problémem v celém světě. Velkého pokroku bylo dosaženo poznáním, že supersaturace žluči cholesterolem je sice ne jediným, ale přesto základním předpokladem pro vznik cholesterolových nebo smíšených kamenů. Ty jsou alespoň v Evropě a USA nejčastější (90%). Zbývajících 10% jsou kameny pigmentové. Podle některých údajů 30%, podle jiných dokonce 70% nemocných se žlučovými kameny je bez klinických obtíží. Mezi typické příznaky cholelitiázy patří biliární dyspepsie a biliární kolika. Hlavními komplikacemi jsou cholecystitida a cholangitida. Ta poslední je provázená syndromem cholestázy, jedním z nejobtížnějších diferenciálně diagnostických stavů. To je také důvodem vývoje celé řady zobrazovacích vyšetřovacích metod, a to nejen k diagnostice kamenů, ale zejména odlišení extrahepatální od intrahepatální cholestázy, poněvadž není známa žádná laboratorní metoda, která by odlišení umožnila. Ze zobrazovacích metod jsou pro klinickou praxi tč. nejvýznamnější USG a ERCP. Kauzální léčba žlučových kamenů je v jejich odstranění laparoskopickou cholecystektomií nebo endoskopickými metodami (ERCP), pokud jsou kameny ve žlučových cestách. Jiné metody užíváme při řešení takzvané obtížné cholelitiázy. Bezpříznakovou cholecystolitíázu není třeba léčit. Perorální disoluční léčba (žlučové kyseliny chenodeoxycholová a ursodeoxycholová) nesplnila naděje do ní vkládané a je omezena jen na nemocné, kteří nejsou schopni podstoupit léčbu chirurgickou.

Klíčová slova: žlučové kameny, tvorba, klinický obraz, diagnostika, léčba.

CHOLELITHIASIS

Gallstones, cholelithiasis and choledocholithiasis are a common and costly health problem in the world. The prevalence of gallstones is approximately 10% and increases with age in all racial groups. The description of the principles of cholesterol solubility and cholesterol supersaturation was fundamental for understanding of a cholesterol gallstone formation. The prevalence of cholesterol or mixed gallstones ranges around 90% or 10% of pigment gallstones respectively. Asymptomatic cholelithiasis ranges from 30 to 70%. The typical symptoms of gallstones are biliary indigestion and biliary colic, on the other hand cholecystitis and cholangitis are the most often complications. Cholestasis the concomitant syndrom of choledocholithiasis constitutes a general differential diagnostic medical problem. There are no laboratory tests to differ extrahepatic from intrahepatic cholestasis. This is the main reason for so many imaging diagnostic methods for example USG, ERCP and others. Laparoscopic cholecystectomy is an usual treatment of cholecystolithiasis (with acute and chronic cholecystitis), ERCP for removing of stones in choledocholithiasis. Dissolution therapy (oral bile acids – chenodeoxycholic or ursodeoxycholic acids) has limited value, except in patients who are poor candidates for surgery.

Key words: gallstones, gallstones formation, clinical cours, diagnosis, treatment.

Interní Med. 2008; 10(1): 19–24

Úvod

Žlučnickové kaménky u mrtvých našel Vesal a Fallopius již v 16. století, avšak klinická historie cholelitiázy se datuje až od století osmnáctého. Patologové prokazovali žlučnickové kameny u každé 10. až 12. pitvy, a jak napsal ve své monografii z roku 1921 J. Thomayer (15): „žluční kameny jsou nemocí všední a vedle tuberkulózy nejčastější“. Profesor Thomayer dále píše: „Kameny jsou různé velikosti, i jako holubí vejce, a nejčastěji se nacházejí ve žlučnicku. Co do složení jsou buď smíšené, hnědé, žlutavé nebo červenavé barvy, obsahující cholesterol a žlučové barvivo, a nebo kameny světlé, poloprůsvitné tvořené pouhým cholesterolem.“ Uvádí pak také různé teorie vzniku kamenů, z nichž nejčastěji byla v té době přijímána představa tvorby kamenů v „terénu“ chronického zánětu žlučnicku, či poruchy jeho motility. Již tehdy klinici vyzorovali častější výskyt žlučnickových kamenů u starších osob a u žen, na druhé straně časté první projevy onemocnění v graviditě. Povšimli si rodinného výskytu a také stravovacích návyků, zejména stravy bohaté na cukr. Pozorovali sdružení cholelitiázy s úplavicí cukrovou, dnou a obezitou. Sdružení žlučnickových

kamenů s hiátovou hernií a s divertikly tračníku bylo tak nápadné, že se tato triáda ujala jako **syndrom Saintův**, podle jeho autora. Klinický obraz, včetně mechanismu vzniku biliární koliky, tehdy nazývané kolika jaterní, popisuje Thomayer ve zmíněné monografii tak přesně, že je možno jej téměř doslovně uvést v nejmodernějších učebnicích. Uvádí například termín febris intermitens hepatica, známý jako součást tzv. **Charcotovy triády** (septický typ teploty, bolest a ikterus) nebo Reynoldovy pentády (Charcotova trias + hypotenze + zmatenost), které jsou charakteristické pro cholangitidu.

Poznání, že nejvýznamnější složkou většiny žlučových kamenů je cholesterol, vedlo ke studiu mechanismu jeho precipitace a vzniku kamenů. Dřívější práce zdůrazňovaly, že k ní dochází zejména v důsledku prolongované stáze žluči v poškozeném žlučnicku. Byl to zejména významný německý patolog Naunyn, který již více než před 100 lety podporoval tuto teorii, a stejnou myšlenku podporovali někteří chirurgové, například C. Langenbuch, který provedl první cholecystektomii v roce 1882. Tak se stalo, že do té doby prováděná cholecystostomie, mající význam diagnostický a léčebný, byla opuš-

těna. Důvodem však nebyla jen rekurence kamenů v ponechaném žlučnicku, ale hlavně objev perorální cholecystografie Grahamem a Colem v roce 1924. Tato rentgenologická zobrazovací metoda umožnila neinvazivní diagnostiku cholecystolitíázy a cholecystektomie a stala se na dlouhá léta chirurgickým triumfem v její léčbě (4).

Nicméně někteří komplexněji přemýšlející chirurgové, například C. Johnson, vyzorovali, že u osob s bohatším obsahem žlučových kyselin v potravě nemusí k tvorbě žlučnickových kamenů dojít i přes porušený žlučník. Johnson se svým spolupracovníkem, též chirurgem F. Nakayamou, testovali podávání chenodeoxycholové kyseliny v prevenci vzniku kamenů u takových osob. Bohužel s malým nebo žádným efektem, poněvadž jimi podávaná žluč obsahovala jen malé množství chenodeoxycholové kyseliny, a tak jejich atraktivní myšlenka zapadla (4).

Byla to až práce W. Admiranda a D. Smalla, publikovaná v roce 1968, která změnila zásadním způsobem představu, které o tvorbě cholesterolových žlučových kamenů do té doby panovaly (1). Práce je považovaná nejen za zlomovou ve výzkumu cho-

lelitíazy, ale také za jednu z milníkůvých vědeckých publikací v oblasti hepatobiliárních chorob druhé poloviny 20. století.

Práce je postavena na velmi dobře vyjádřených fyzikálně chemických principech, vycházejících ze znalosti chování tzv. žlučových lipidů, tj. žlučových kyselin, lecitinu (fosfolipid) a cholesterolu v různých vzájemných koncentracích, z nichž supersaturace, přesycení žluči cholesterolem, je klíčovým předpokladem ke vzniku žlučnickových kamenů. Autoři vyšetřili koncentrace žlučových kyselin, lecitinu a cholesterolu ve žluči u 66 osob se žlučovými kaménky a u 25 osob bez jejich průkazu. Když pak hodnoty jejich koncentrací nanесли do plochy trojúhelníku, prokázali, že nemocní se žlučnickovými kameny a nemocní bez nich měli odlišný prostor v jeho ploše. Ukázali, že různé poměry koncentrací žlučových lipidů vedou k vzniku buď micelárního roztoku, tedy žluče, ve které cholesterol zůstává v micelách a „nevypadá“ z roztoku, a nebo dochází k jeho „vypanutí“ z roztoku a krystalizaci, kterou je tvorba cholesterolových kamenů započata. Také se ukázalo, že žádné jiné součásti žluči, například bilirubin, nemají vliv na udržení cholesterolu v roztoku. Práce Admiranda a Smalla se tak stala nejen základem nového pohledu na vznik žlučových kamenů, ale také otevřela prostor pro jejich nechirurgickou léčbu. Avšak i přes významnost objevu, že supersaturovaná, nebo jak dnes říkáme **litogenní žluč** hraje klíčovou roli při vzniku žlučových kamenů, zůstává stále celá řada otázek vzniku kamenů neobjasněna (4, 7, 12).

Vznik žlučových kamenů

Existují dva, respektive tři druhy žlučových kamenů: cholesterolové a pigmentové, ty jsou pak dvojí: z černého a hnědého pigmentu.

Cholesterolové kameny se skládají hlavně z cholesterolu (50 až 99%), další jejich součástí jsou glykoproteiny, mukopolysacharidy, fosfolipidy, uhličitán vápenatý, bilirubinát vápenatý a jiné látky. Vznikají hlavně ve žlučniku. Jednotlivé jejich vrstvy se tvoří postupnou agregací cholesterolových krystalů. Jsou spíše tužší, světlé, ale i tmavší, pokud jde o **smíšené cholesterolové kameny**. Ty obsahují cholesterolu méně než 50%, ale zato více výše popsaných organických nebo anorganických komponent. Radioopacita cholesterolových kamenů se pohybuje kolem 15%.

K lepšímu pochopení tvorby cholesterolových kamenů je třeba krátce zmínit vznik, složení a funkci žluči. Vytváří se v hepatocytech a je z nich secernovaná do žlučových kanálků, ležících vždy mezi dvěma sousedními jaterními buňkami (bazolaterální membrány hepatocytů). Obsahuje, kromě vody a elektrolytů, žlučové kyseliny (soli), cholesterol a lecitin (fosfatidylcholin), nazývané dohromady žlučový-

mi lipidy. Dále žluč obsahuje bilirubin, steroidní hormony a další látky, včetně žlučí vylučovaných léků. Sekrece žluči je podporována zvýšeným prokrvením jater, drážděním n. vagus, zvýšenou koncentrací solí žlučových kyselin v krvi, sekretinem a jinými podněty. Trvale produkováná jaterní žluč je skladována a zahušťována ve žlučniku, a sice odnímáním vody až na 1/5 – 1/10 původního objemu. Vlivem cholecystokinických působků dochází k vyprazdňování žluči žlučovými cestami do dvanáctníku, kde účinkem i dalších trávicích fermentů začíná digesce a resorpce tuků a v tucích rozpustných vitaminů A, D, E a K. Takzvané **primární žlučové kyseliny**, kyselina cholová a kyselina chenodeoxycholová, vznikají v játrech z cholesterolu. **Sekundární žlučové kyseliny**, např. kyselina deoxycholová nebo litholová, vznikají až působením bakterií ve střevě, odkud, stejně jako kyseliny primární, jsou resorbovány a dostávají se znovu do jater. V hepatocytech jsou konjugovány s taurinem, glycinem či jinými látkami a vylučovány opět do žluči. Hovoříme o **enterohepatálním oběhu žluči**. Výtok žluči, tzv. **choleréza**, je dvojí – závislá na solích žlučových kyselin a druhá, na nich nezávislá. První typ cholerézy se vysvětluje tak, že když stoupne koncentrace žlučových kyselin v plazmě, jsou ve zvýšené míře akumulovány v hepatocytech, a tím se aktivně zvyšuje hnací síla jejich transportu hepatocytem do žlučových kanálků. Voda, významná součást žluči, následuje po osmotickém spádu. Choleréza na solích žlučových kyselin nezávislá je důsledkem aktivního transportu NaCl přes membrány jaterních buněk. Průtokem dalšími žlučovými cestami se složení žluči modifikuje, například vlivem sekretinu se obohacuje o HCO_3 a další (7, 13).

Cholesterol, látka ve vodě nerozpustná, je ve žluči „rozpuštěn“ stejně jako ve střevě v micelách, které jsou tvořeny dále lecitinem a žlučovými kyselinami. Změny vzájemného poměru těchto tří látek, tedy hlavních funkčních součástí žluči, vedou k vzniku supersaturované, litogenní žluči, ve které cholesterol vypadá z roztoku ve formě cholesterolových krystalů. Tento děj, tedy tvorbu cholesterolového jádra, nazýváme nukleací. Tu, mimo ostatní, ovlivňuje také složení žlučových kyselin ve žluči. Například zvýšený obsah deoxycholové kyseliny, vzniklý v důsledku změn v enterohepatálním oběhu, nejen že zvyšuje extrakci cholesterolu z krve na kanalikulární (sinusoidální) membráně hepatocytů a zvyšuje tak sycení žluči cholesterolem, ale také urychluje jeho nukleaci (7).

Obecně lze faktory při tvorbě cholesterolových kamenů rozdělit do čtyř skupin (6, 7, 12).

Přesycená, supersaturovaná, litogenní žluč.

Její podíl narůstá s věkem a je větší u žen. Do věku 75 let má 20% mužů a 35% žen žlučové kameny. Dále dědičnost. ApoE4 alela apolipoproteinu E

predisponuje k tvorbě cholesterolových kamenů. Supersaturovaná žluč je také častěji u obézních. Na druhé straně ale i rychlé hubnutí může být příčinou litogenní žluči, například po bypasových žaludečních operacích pro obezitu nebo resekčních výkonech na tenkém střevě. Pochopitelně, dietní faktory mohou zvyšovat přesycení žluči cholesterolem. Jsou to nedostatek vlákniny a delší střevní tranzitní čas, strava bohatá na uhlohydráty, dlouhá doba nočního půstu. Kauzální vztah cholesterolu ve stravě ke vzniku cholelitiázy však není studiemi na úrovni EBM prokázán.

Faktory nukleace, uplatňující se při tvorbě cholesterolového jádra. Ty jsou ještě méně probádané než tvorba litogenní žluči. Ta by sama o sobě, tedy bez přítomnosti „pronukleárních“ faktorů, ke vzniku kamenů nestačila. Toho důkazem je, že mnozí mají sice litogenní žluč, ale k vzniku kamenů u nich nedojde. K hlavním „pronukleátorům“ patří žlučový mucin, α_2 -kyselý glykoprotein a imunoglobuliny, ale ještě řada dalších, které všechny ve své komplexnosti rozhodují nejen o tvorbě kamenů, ale také o rychlosti jejich vzniku o jejich velikosti a počtu (6, 7, 12).

Porušená funkce žlučniku. Stahy žlučniku jsou kontrolovány cholinergně a hormonálně. Podporují je zejména cholecystokinin, ale také motilin, opačně působí atropin nebo somatostatin. Ve světle současných poznatků lze obecně konstatovat, že porušené vyprazdňování žlučniku usnadňuje tvorbu žlučových kamenů, nicméně mechanismy motility biliárního systému nejsou úplně objasněny.

Enterohepatální cirkulace žlučových kyselin. Zejména tvorba a střevní resorpce deoxycholové kyseliny se uplatňují při vzniku litogenní žluči. Tu podporuje mimo ostatní dlouhá doba střevního tranzitu a nebo naopak zmenšení resorpční střevní plocha např. po resekci, dále charakter fekální flóry, užívání některých léků např. cholestyraminu nebo dlouhodobá parenterální výživa.

Zatímco smíšenými kameny myslíme ty, které obsahují cholesterolu 30 až 50%, pigmentové konkrémenty jej obsahují méně než 30%.

Pigmentové kameny jsou černé a hnědé.

Černé pigmentové kameny jsou tvrdé, neobsahují cholesterol a jsou tvořeny hlavně bilirubinovým pigmentem s fosfátem a uhličitánem vápenatým. Jejich radioopacita je kolem 60%. I když mechanismus jejich vzniku není zcela objasněn, roli hraje přesycení žluči nekonjugovaným bilirubinem. Proto jejich prevalence doprovází stavy s vrozenou nebo získanou hemolýzou, nebo také jaterní, zejména alkoholovou cirhózou (11, 12).

Hnědé pigmentové kameny obsahují bilirubinát, stearat a palmitát vápníku a dále cholesterol. Jejich radioopacita je nulová. Tvoří se hlavně ve žlučových cestách, ve žlučniku jen zřídka. Jejich vznik

je dáván do souvislosti s infekcí a městnáním žluči. Bakteriální γ -glukuronidáza způsobuje dekonjugaci bilirubinu, který coby nerozpustný bilirubinát vápenatý ve žluči precipituje. Jsou ale i jiné mechanismy vzniku. Kameny se mohou tvořit i v intrahepatálních žlučovodech. Příčiny stázy žluči ve žlučových cestách mohou být rozmanité, od těch častějších, jakými je jejich zúžení nejrůznějšího původu, včetně parazitární infekce, až po raritní, jakými je například cizí těleso ve žlučových cestách (10).

Epidemiologie žlučových kamenů

Odhaduje se, že ve Spojených státech amerických v populaci mezi 20–75 lety má žlučové kameny 6,3 milionů mužů a 14,2 milionů žen. Obdobná situace je i v Evropě. Prevalence žlučových kamenů se tedy pohybuje kolem 10 %. U žen je 2x vyšší než u mužů a s věkem narůstá. V uvedených zemích je také výrazná převaha kamenů cholesterolových, 90 i víceprocentní, zatímco v asijských zemích převažují kameny pigmentové. Změny životního stylu charakteru litíazy mění. Například v Japonsku je přechod z tradiční stravy na západní provázen nárůstem cholesterolových kamenů na úkor pigmentových. Jedna z nejvyšších prevalencí cholelitiázy, více než 30 %, je u amerických indiánů. Nicméně někdy proklamovaný nárůst cholelitiázy coby civilizační nemoci až tak dramatický nebude, když uvážíme, že již na přelomu 19. a 20. století nacházeli patologové žlučové kameny u každého 10. až 12. pitvaného člověka (4, 6, 7, 12, 15).

Klinický obraz a diagnostika žlučových kamenů

Symptomatologie žlučových kamenů závisí na jejich lokalizaci a velikosti. Pokud jsou kameny jen ve žlučníku, případně v ductus cysticus, hovoříme o **cholecystolitíaze**. Když jsou ve žlučových cestách, mluvíme o **choledocholitíaze**, s upřesněním místa nalezeného kamene nebo kamenů (suprapapilární, v pravém či levém hepatálním duktu nebo intrahepatálně). Zvláštní formou také „žlučových kamenů“ je tzv. „bláto“ ve žlučníku, i u nás často uváděné pod anglickým **biliary sludge** nebo mikrolitiáza. Je tvořeno směsí cholesterolových mikrokryсталů a vápníkového bilirubinátu. Proto je často vizualizováno při abdominální ultrasonografii. Tvoří se obvykle v důsledku zmenšené hybnosti žlučníku, často v souvislosti se sníženým příjmem potravy nebo u nemocných s parenterální dlouhodobou výživou. Obvykle při úpravě stravy vymizí vyplavením přes žlučové cesty do dvanácterníku. Někdy však i za cenu biliární koliky, akutní cholecystitidy či cholangitidy, včetně akutního zánětu slinivky břišní. V klinické praxi se občas setkáváme s podceněním tohoto nálezu, ale právě naopak, u takových osob je

namísto zdůraznit význam pravidelného stravovacího a pitného režimu a pátrat po případných dalších faktorech, podporujících vznik mikrolitiázy. Otázka její medikamentózní léčby nebo prevence není jednoznačně vyřešena (7).

Charakteristickým klinickým obrazem žlučových kamenů jsou biliární dyspepsie a biliární kolika. Podle některých údajů však 20 až 30 %, podle jiných až 70 % nemocných se žlučovými kameny jsou bezpříznakoví nebo mají jen zanedbatelné a necharakteristické obtíže. Mluvíme o **němých žlučových kamenech**. Když jsou u nemocného náhodně, například při břišní ultrasonografii, zjištěny, může být otázka, co s nimi dále. Zejména větší solitární kámen nebo kameny ve žlučníku nemusí být až do konce života příčinou žádných zdravotních problémů. Podle jedné studie jen asi u 10 % nemocných s asymptomatickou, bezpříznakovou cholecystolitíazou došlo v průběhu 5 roků k rozvoji typických příznaků. Nedoporučuje se ani disoluční terapie perorálními žlučovými solemi, ani preventivní cholecystektomie, poněvadž její plošné riziko je větší než případná klinická manifestace cholelitiázy až ve stáří nebo nebezpečí vzniku rakoviny žlučníku. Nebezpečí němých kamenů však může být opačné. Jejich nálezem mohou být mylně vysvětleny obtíže jiného původu a případná cholecystektomie nejen že je zbytečná, ale ztrácí se čas k odhalení správné diagnózy (7, 9, 12).

Biliární dyspepsie je charakterizovaná souborem příznaků, vznikajících zejména po požití smaženého, pečeného, grilovaného tučného jídla, vajíčka, česneku, máku, kávy, na tuky a ořechy bohatých zákusků, ale i jiných potravin, často individuálních pro nemocného. Mezi takové příznaky patří nadýmání, říhání, regurgitace, flatulence, pocit plnosti, nechutenství, sklon k průjmům nebo naopak zácpě. Druhým typickým příznakem je **biliární kolika**. Obvykle za několik hodin po požití výše uvedených jídel, často v noci, ale jindy také v nezávislosti na jídle, např. po rozrušení, rozčilení, po fyzické námaze vznikne náhle křečovitá, kolikovitá bolest, nejčastěji lokalizovaná do pravého podžebří s propagací pod pravou lopatku. Je způsobena stahy hladkého svalstva žlučníku, které mají uvolnit kamínek, obvykle uvázlý v ductus cysticus. Pokud se vrátí do žlučníku, kolika ustane. Pokud vycestuje do společného žlučovodu, kolika dostane jiný charakter, maximum bolesti je ve středním epigastriu s propagací do zad, do páteře. Nemocný někdy udává, že je sevřen jako v kruhů. Pokud takový kámen vycestuje do dvanácterníku, obtíže ustanou (6).

Akutní cholecystitida je nejčastější komplikací cholecystolitíazy. Vzniká ve více než 90 procentech v důsledku uzavření ductus cysticus žlučovým kamínkem, obvykle po biliární kolice. Nahromaděné

žlučové soli, ale zejména zmnožená bakteriální flóra, jsou příčinou zánětu stěny žlučníku. Kolika obvykle pomine a je vystřídána stálou bolestí v pravém hypochondriu, která se při dráždění peritonea mění z bolesti viscerální, jakou byla biliární kolika, na bolest somatickou. Pacient je febrilní, žlučník obvykle nehmatáme, ale je pozitivní Murphyho příznak. Nemocný může trpět nevolností a zvracet. Z laboratorních vyšetření jsou přítomny známky akutního zánětu, tj. vysoká sedimentace krve, vysoké hodnoty C-reaktivního proteinu přes 200 mg/l a leukocytóza s posunem doleva. Tzv. jaterní testy, tj. bilirubin, ALT, AST, ALP a GMT, jsou obvykle normální. Klíčovým zobrazovacím vyšetřením je abdominální ultrasonografie, která jednak prokáže kameny, ale také zesílenou stěnu zvětšeného, hydropického žlučníku s případným pericholecystickým infiltrátem. Konziliární chirurgické vyšetření je u nemocných s akutní cholecystitidou nezbytné. V diferenciální diagnostice je nutné vyloučit akutní břišní příhodu jiného původu (např. retroperitoneální apendicitidu, perforovaný žaludeční vřed, pankreatitidu), ale i plicní procesy, zejména pleuritidu, a je nutné myslet i na koronární nebo vertebrogenní původ obtíží. Vystupňovaný zánětlivý proces, zejména když kamínek v ductus cysticus přetrvává, vede k vzniku **empyému žlučníku**. Je to vlastně uzavřený absces v dutině břišní se všemi klinickými a laboratorními důsledky. Takový žlučník je hmatný, výrazně bolestivý. Empyém probíhá pod obrazem sepse, u starých osob se ale stav může zdát relativně dobrý, tím však horší důsledky mohou být při jeho nepoznání. Může dojít k **perforaci žlučníku** do volné dutiny břišní se vznikem závažné biliární peritonitidy, nebo k rozvoji **biliodigestivní píštěle**, kterou kámen může odejít. Pokud je takový kámen větší než 3 cm, může způsobit tzv. **biliární ileus**. Nekalkulózní cholecystitida je vzácná. Nejčastěji je s ní sdružená tzv. **emfyematózní cholecystitida**, charakterizovaná přítomností plynu ve žlučníku, který je produkovan nejčastěji clostridiovou infekcí. Průběh onemocnění je těžký, už také proto, že asi polovina nemocných má současně diabetes mellitus (6, 7, 9, 12).

Chronická cholecystitida. Spojení cholecystolitíazy s chronickou cholecystitidou je tak časté, že můžeme hovořit o pravidelnosti. Otázkou však zůstává stupeň a míra poškození stěny žlučníku a jeho funkce. Svráštělý, malý žlučník se zesílenou stěnou, zjištěný při abdominální ultrasonografii, nenechá nikoho na pochybách, že je afunkční, a pokud je provázen biliární dyspepsií nebo dokonce kolikami a recidivujícím akutním zánětem, je plně indikován k odstranění. V 70. letech minulého století se diskutovala otázka žlučových kamenů ve stáří. Námí v té době publikované výsledky ukázaly, že jen u jedné čtvrtiny nemocných se zjištěnou cholelitiázou star-

ších 60 roků se první vážnější potíže objevily před dosažením tohoto věku. Celkový počet komplikací cholelitiázy však u nich byl téměř 60%. Je velmi pravděpodobné, že mnozí z těch, kteří do 60 let byli bezpříznakoví nebo měli jen málo výrazné potíže, již trpěli chronickým zánětem žlučníku, i když kliniky méně vyjádřeným. Otevřela se tak již v té době otázka preventivní cholecystektomie u nemocných s chronickou kalkulózní cholecystitidou. Již tehdy se doporučovalo individuální zvažování cholecystektomie u každého takového nemocného a i dnes ji indukujeme, jen když nemocný má potíže, tj. zejména koliky a výraznější dyspepsii. V každém případě ale nemocného s chronickou cholecystitidou upozorňujeme na nutnost pravidelného stravovacího režimu a vyloučení stravovacích excesů (5). Žlučnickové kameny jsou také nacházeny u 65 až 95% nemocných s karcinomem žlučníku. Není ale jasné, zda samy o sobě jsou kauzálním faktorem v jeho onkogenezi. Nicméně, riziko vážných komplikací při plošné cholecystektomii pro chronickou cholecystitidu s litiázou by bylo větší než riziko rakoviny (7, 12).

Cholangitida. Jde o akutní nebo chronický zánět extrahepatálních, ale i intrahepatálních žlučových cest, nejčastěji podmíněný choledocholitiázou. Kámen do žlučových cest nejčastěji vstupuje ze žlučníku přes ductus cysticus. Mluvíme o **sekundární choledocholitiáze**. Ta komplikuje chronickou kalkulózní cholecystitidu asi v 15 až 20%. Kameny se ale mohou ve žlučových cestách tvořit **primárně**, zejména v asijské populaci v důsledku parazitárních infekcí. V americké nebo evropské populaci se primárně ve žlučových cestách tvoří pigmentové kameny, hlavně při chronických hemolytických stavech. Další možností choledocholitiázy a vzniku akutní nebo chronické cholangitidy je neodstraněný, zapomenutý, přehlédnutý kámen při cholecystektomii, který může narůst a stát se zdrojem obtíží, třeba až za více roků po jejím provedení. Ale i sekundární choledocholitiáza může být léta symptomatická. Není tak úplnou vzácností, že se nemocný po proběhlé biliární kolice domnívá, že kámen žlučovými cestami vycestoval a stolicí odešel, o čemž ho i lékař může ubezpečit poukazem na zcela normální laboratorní nález. Když pak i při abdominální ultrasonografii nejsou žlučové cesty výrazněji rozšířeny, na asymptomatickou sekundární choledocholitiázu se nepomýšlí.

Jinak je ale choledocholitiáza nejčastěji provázená cholangitidou. Ta je klinicky charakterizovaná tzv. Charcotovou triádou, tj. septickou teplotou (remitentní nebo intermitentní teplota s třesavkou), bolestí a ikterem – žloutenkou. Teplota nechybí prakticky nikdy, jde o sepsi, nicméně zejména u starších osob nemusí být tak vysoká, což pak může ztížit včasnou diagnostiku zejména chronické cholangitidy.

Rovněž bolest nemusí být někdy tak intenzivní a navíc je na rozdíl od zánětu žlučníku lokalizovaná do středního epigastria s propagací do páteře a může imitovat jiná onemocnění, včetně spondylogenního původu. Jestliže pak i hodnoty bilirubinu séra nedosáhnou 50 μmol/l, lze i ikterus nebo jen nažloutnutí sklér, kůže a sliznic snadno přehlédnout. Klasický průběh akutní cholangitidy však obvykle není diagnostickým problémem. Zejména anamnestický údaj, že nemocný trpí cholelitiázou nebo již měl biliární koliky a přítomnost kompletní Charcotovy triády samy o sobě činí diagnózu akutní cholangitidy téměř jistou. Tu si pak potvrdíme laboratorním vyšetřením. Kromě výrazných laboratorních známek akutního zánětu, typických pro sepsi, tj. zejména vysoké sedimentace krve, již za hodinu přes 100, leukocytózy s posunem doleva a vysoké, přes 200 mg/l hodnoty CRP, prokazujeme rovněž známky cholestázy. K průkazu infekčního agens je třeba opakovaného bakteriologického vyšetření krve – hemokultury. Vážnou komplikací cholangitidy je akutní pankreatitida, **biliární pankreatitida**. Proto vyšetření amylázy séra a moči je vždy nezbytné (6, 7, 9, 12).

Cholestázou rozumíme stav porušené tvorby a vylučování žluči, která ve sníženém množství, nebo dokonce vůbec nedosáhne duodena. Pacient je výrazně ikterický, odstín žlutého zbarvení je dozelená, říkáme tomu verdinový ikterus. Moč je tmavá, stolice světlá. V moči nacházíme obě žlučová barviva, tedy urobilinogen a bilirubin. Pokud vznikne cholestáza úplná, kompletní, stolice změní barvu na bílou a v moči nacházíme pouze bilirubin, nikoliv urobilinogen. Typickým klinickým projevem cholestázy je svědění kůže a rozvoj příznaků, pramenících z nedostatku v tucích rozpustných vitamínů A, D, E a K.

Laboratorně je charakterizovaná, mimo zvýšenou nebo vysokou hodnotu převážně konjugovaného bilirubinu séra, také zvýšenou katalytickou aktivitou alkalické fosfatázy (ALP) a gama-glutamyltransferázy (GGT nebo GMT). Oba posledně jmenované enzymy nazýváme exkrečními, poněvadž provázejí cholestázu. Na druhé straně testy integrity membrán hepatocytů, zejména aminotransferázy ALT (alaninaminotransferáza) a AST (aspartátaminotransferáza) jsou při prosté cholestáze obvykle normální. Při cholangitidě nebo při těžké cholestáze však mohou dosáhnout hodnot obvyklých při akutní hepatitidě. Mimo uvedené laboratorní nálezy nacházíme v krvi nemocných s cholestázou zvýšenou hladinu cholesterolu a žlučových kyselin. Další laboratorní patologie odvisí od původu cholestázy (3, 6, 8, 12).

Podle místa vzniku ji dělíme na **extrahepatální** a **intrahepatální**. Na tomto místě je třeba výrazně zdůraznit, že ikterus – žloutenka není totéž co cholestáza a že cholestáza může být bez žloutenky, tedy anikterická. Prakticky všechna akutní nebo chronic-

ká parenchymatózní jaterní poškození, tj. zejména hepatitidy nejrůznějšího původu, mohou probíhat s klinickým a laboratorním nálezem cholestázy, i když jinak netypičtějším příkladem intrahepatální cholestázy je primární biliární cirhóza. Diferenciální diagnostika cholestázy tak patří mezi nejobtížnější v lékařství vůbec. Nejen že možných příčin je dlouhá řada, klinická symptomatologie je často podobná, ale hlavně **nejsou žádné laboratorní testy, které by odlišily extrahepatální a intrahepatální cholestázu**. Dříve, před zavedením endoskopických diagnostických a léčebných metod do klinické praxe (zejména ERCP), jsme nazývali extrahepatální cholestázu „chirurgickou cholestázou“, poněvadž ji léčil chirurg, a intrahepatální cholestázu „interní cholestázou“, poněvadž o takové nemocné pečoval internista. Celý vtip kauzy „cholestáza“ spočívá na prvním místě v jejím zjištění na základě klinického a laboratorního nálezu a za druhé v průkazu nebo vyloučení jejího mimojaterního, extrahepatálního původu užitím zobrazovacích vyšetřovacích metod. Při rozhodování o užití té či oné metody, kterých je dnes již řada, je nutné zohlednit na prvním místě jejich riziko/prospěch, dále cenu a dostupnost. Některé metody jsou neinvazivní, jiné invazivní, dokonce s výrazným podílem tzv. expertdependencie. Pro jednotlivé příčiny cholestázy je odlišná jejich senzitivita a specifita a dále je třeba při volbě metod zvažovat nejen diagnostické, ale i současné terapeutické možnosti.

Pro účely tohoto článku jsou zmíněny jen zobrazovací metody klíčové pro diagnostiku žlučových kamenů. Břišní **ultrasonografie** (USG) odhalí **cholecystolitiázu** v 90 až 95% a je v její diagnostice metodou první volby. **Počítačová tomografie** (CT) nedosahuje přesnosti USG, lze jí ale s úspěchem využít k průkazu emfyzematózní cholecystitidy a porcelánového žlučníku. Naopak, příčinu obstrukce žlučových cest, tedy také **choledocholitiázu**, odhalí USG jen v méně než 50%. Senzitivita USG může dosáhnout 75%, pokud nalezneme společný žlučovod širší než 6 mm a můžeme kámen předpokládat. To stejné platí o CT. **Magnetická rezonanční cholangiografie** (MRC), jedna z nejmodernějších technologií, má proti CT hned několik výhod. Nevýžaduje podání kontrastní látky, nezatěžuje nemocného ionizujícím zářením a v diagnostice obstrukce žlučových cest je velmi přesná, vyrovnávající se ERCP. Nese však s sebou nevýhody neinvazivního vyšetření. Neumožňuje odběr tkáně a materiálu k cytologickému, histologickému, mikrobiologickému a biochemickému vyšetření (biochemické vyšetření žluči a mikroskopické vyšetření žluči na přítomnost žlučového bláta), ale zejména nedává možnost přímého vyšetření duodena či Vaterovy papily a neumožňuje bezprostřední léčebný výkon. Jsou ale i další me-

tody – **endoskopická ultrasonografie** (EUS), **cholescintigrafie**, **pozitronová emisní tomografie** (PET), **perkutánní transhepatální cholangiografie** (PTC), **endoskopická cholangioskopie**, z nichž některé užíváme zejména při řešení takzvané **obtížené choledocholitíazy** (nepříznivé anatomické poměry, velký kámen nebo kameny, hepatikolitiáza, Mirizziho syndrom – obstrukce společného ductus hepaticus kamenem v krčku žlučníku a okolním zánětem (typ I) nebo vznik cholecystocholedochální píštěle v důsledku litíazy (typ II) (2, 7, 8, 12).

Pro průkaz extrahepatální příčiny cholestázy je v současné praxi bezesporu nejvýznamnější a nej přesnější diagnostickou metodou, umožňující navíc bezprostřední léčebný výkon, **endoskopická retrográdní cholangiopankreatikografie** (ERCP). Jde ale také o vyšetření invazivní, které s sebou přináší i komplikace. Zkušený endoskopista identifikuje Vaterovu papilu v 98 % a cholangiografie a pankreatografie se podaří v 90 až 95 %. Na druhé straně interpretace cholangiogramu nemusí být vždy snadná. Úspěšnost odstranění, stažení kamene se pohybuje kolem 85 %. Další informace o této, v pravdě milníkové diagnostické a léčebné endoskopické metodě, která zásadním způsobem ovlivnila osud nemocných s extrahepatální obstrukcí, a tedy i choledocholitíazou, přesahuje rámec tohoto článku (8, 12).

Léčba žlučových kamenů

Elektivní laparoskopická cholecystektomie je indikovaná u nemocných se symptomatickou cholecystolitíazou. Jestliže více než před 100 lety byla provedena první otevřená cholecystektomie a stala se na dlouhá desetiletí chirurgickým triumfem v léčbě žlučnickových kamenů, dnes **laparoskopická cholecystektomie**, zavedená na konci 80. let minulého století, je součástí „továrny“ mnohamilionového průmyslu. Například v USA se provádí kolem 1/2 milionů laparoskopických cholecystektomií ročně. Úspěšná je asi u 95 % nemocných a jen v 5 % je nutná konverze na otevřenou cholecystektomii. S přibývajícím zkušenostmi chirurga klesá počet

komplikací, zejména poškození žlučových cest, které je pod 1 %, úmrtnost je pod 0,1 %. Na tomto místě je třeba zmínit souvislost žlučových kamenů s jinými nemocemi. V první řadě, asi 30 % diabetiků, zejména II. typu, má žlučové kameny a s věkem jejich počet narůstá. Pooperační průběh komplikované cholelitiázy u staršího nemocného, navíc s ne dobře kompenzovaným diabetem, je horší, než by byl u stejného nemocného po elektivním výkonu. Další otázkou je sdružení žlučových kamenů s rakovinou. Druhou uvažovanou malignitou je karcinom tlustého střeva, a sice pro někdy uváděný častější výskyt u nemocných po cholecystektomii. Choledocholitíazu řeší v 98 % endoskopista užitím **ERCP**. Může tomu předcházet **extrakorporální biliární litotripse rázovou vlnou**, nicméně ta, případně další metody spadají do kategorie diagnostiky a léčby takzvané obtížné choledocholitíazy.

Od **disoluční terapie žlučnickových kamenů** bylo větší očekávání, než později potvrdila klinická praxe. Jedná se o perorální, dlouhodobé, nejméně 2 roky trvající podávání kyseliny chenodeoxycho-

lové nebo kyseliny ursodeoxycholové (nebo jejich kombinace) s cílem „rozpustit“ žlučnickové kameny. Mechanismus účinku je v důsledku zvýšeného jejich enterohepatálního oběhu, a tak potlačení biosyntézy cholesterolu v játrech s následným snížením jeho obsahu ve žluči. Tím se zlepší litogenní index žluči s možným postupným „rozpouštěním“ žlučnickových kamenů. Mezi nevýhody a limitaci disoluční terapie žlučnickových kamenů patří v první řadě její omezení na nekalcifikované kameny, pokud možno čistě cholesterolové. Dále je to léčba pomalá, kameny by měly být malé a dobře detekovatelné a ve funkčním žlučníku. Větší, neplovoucí kameny potřebují delší dobu podávání léku nebo se nerozpustí vůbec. Proto disoluční léčbu doporučujeme prakticky jen nemocným, u kterých je chirurgické odstranění kamenů z jakýchkoliv důvodů nevhodné (7, 12).

prof. MUDr. Jiří Ehrmann, CSc.
II. interní klinika LF a FN
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
e-mail: jiri.ehrmann@fnol.cz

Literatura

1. Admirand WH, Small DM. The physicochemical basis of cholesterol gallstone formation in man. *J Clin Invest* 1968; 47: 1043–1052.
2. Cernoch J. Léčba obtížné choledocholitíazy. In: Zavoral M, Dítě P, Špičák J, Bureš J, a kol. Nové trendy v digestivní endoskopické diagnostice a léčbě. Praha: Grada Publishing 2000: 165–176.
3. Ehrmann J, Procházka V, Schneiderka P. Diferenciální diagnostika ikteru. *Postgrad Med* 2001; 3: 912–916.
4. Hofmann AF. Gallstone disease: physicochemical research sheds new light on an old disease and points the way to medical therapy. *J Hepatol* 2004; 41: 195–200.
5. Kojecý Z, Ehrmann J, Güttnerová J. Žlučové kameny ve stáří. *Vnitřní lékařství* 1978; 24: 604–507.
6. Mareček Z. Cholelitiáza a ostatní nenádorové nemoci žlučového ústrojí. In: Mařatka Z. Gastroenterologie. Praha: Nakladatelství Karolinum 1999: 345–361.
7. Persley KM, Jain R. Gallstones and biliary tract disease. *ACP Medicine* 2005; 5: 1–11.
8. Procházka V. Diagnostický postup u ikterických stavů; Zobrazovací metody. In: Ehrmann J. a kol. Ikterus – diferenciální diagnostika. Praha: Grada Publishing 2003: 68–84.
9. Procházka V. Žlučové kameny. In: Ehrmann J. a kol. Ikterus – diferenciální diagnostika. Praha: Grada Publishing 2003: 203–210.
10. Procházka V, Kodousek R, Krausová V, Zámečníková P. Foreign material as a cause of choledocholithiasis. *Endoscopy* 1999; 31: 383–385.
11. Procházka V, Krč I, Zámečníková P. Les complications biliaires des anémies hémolytiques pendant l'enfance. *Acta Endoscop* 1999; (Suppl 2): 433.
12. Sherlock S, Dooley J. Gallstones and biliary tract disease. In: Diseases of the liver and biliary system. London: Blackwell Science Ltd and Blackwell Publishing Company 2002: 597–628.
13. Silbernagl S, Despiopoulos A. Vylučovací funkce jater, tvorba žluči, žloutenka. In: Atlas fyziologie člověka. Praha: Grada Publishing 1993: 214–217.
14. Šmajstřila V, Ehrmann J, Matoušková I. Colicineny in patients after cholecystectomy. *Acta Univ. Palacki Olomou Fac Med* 1988; 120: 245–249.
15. Thomayer J. Žluční kameny. Cholelithiasis. In: Pathologie a Therapie Nemocí Vnitřních. Praha: Nakladatelství Bursík & Kout 1921: 930–937.