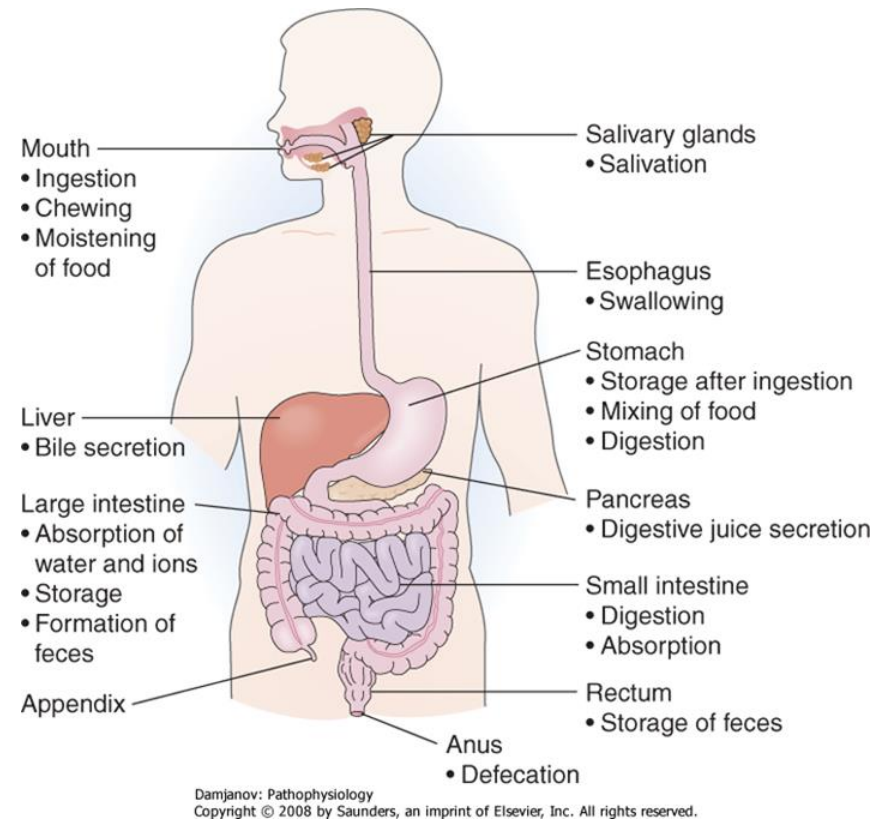


# Patofyziologie GIT

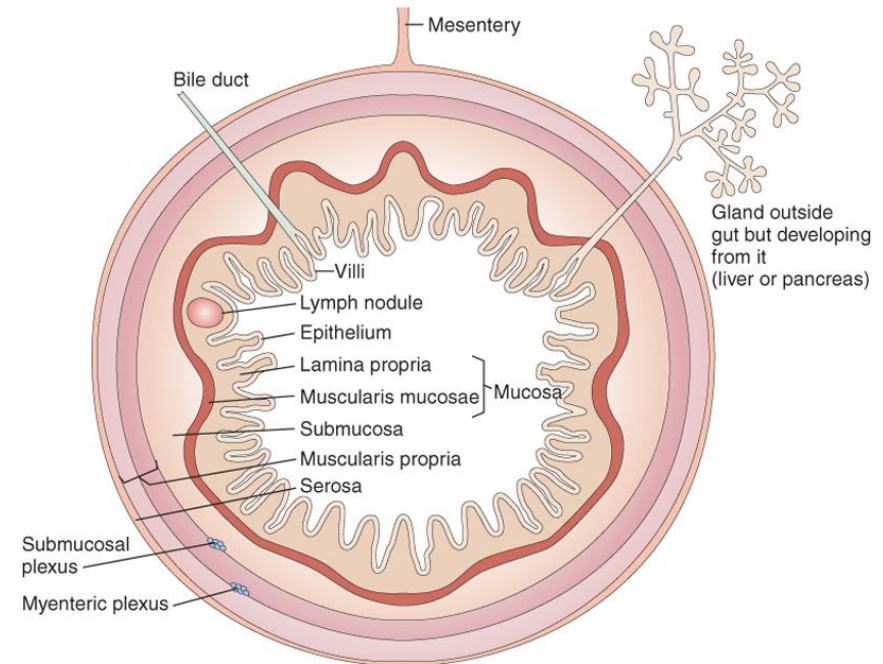
# Struktura a funkce GIT

- horní GIT
  - příjem a iniciální zpracování potravy
  - po duodenum
- dolní GIT
  - finální stadia trávení a vstřebávání
- trávení
  - mechanické
  - enzymy
  - emulgace



# Struktura GIT

- mukóza
  - výstelka, žlázy
  - lamina propria
    - spojovací tkáň, cévy, MALT
- submukóza
  - spojovací tkáň, cévy, nervová pleteň
- svalovina
  - 2 – 3 vrstvy, nervová pleteň
- seróza

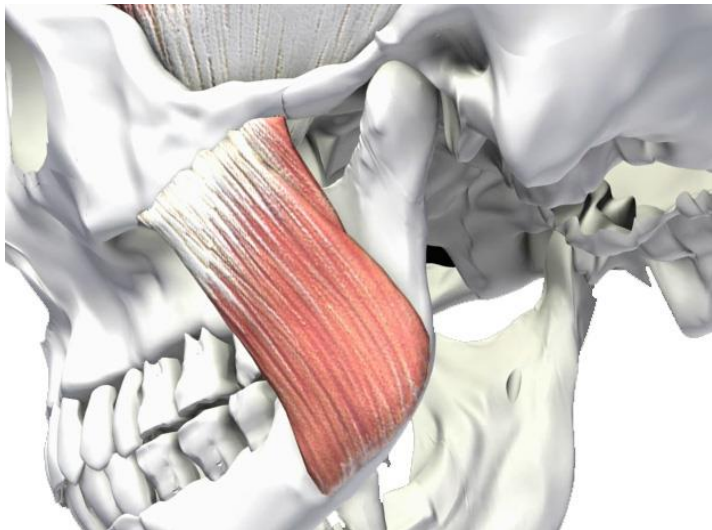
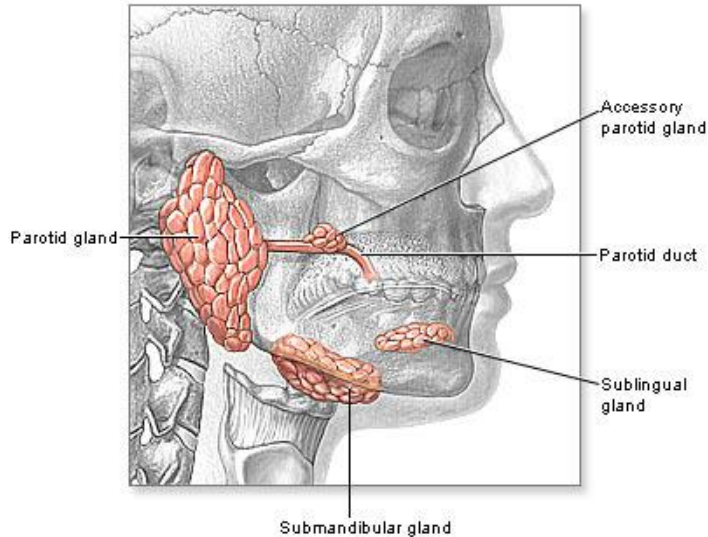


Damjanov: Pathophysiology  
Copyright © 2008 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

# Symptomy chorob GIT

- řada chorob postihujících GIT, ale relativně málo nespecifických symptomů
- zvracení
  - běžný příznak podráždění nebo poruchy funkce
  - koordinace zúčastněných orgánů (řídí centrum zvracení)
    - nevolnost, zástava peristaltiky, pylorický svěrač, hrtanová záklopka
    - kontrakce bránice, mezižebních svalů, žaludku
    - otevření kardie a vypuzení obsahu žaludku
- nauzea, říhání, škytavka, pálení žáhy, plynatost
- průjem
  - zvýšený obsah vody ve stolici, zvětšení objemu lumen střeva, distenze – defekační reflex
    - sekreční – toxiny, viry, mastné kyseliny
    - osmotický – osmoticky aktivní látky v lumen, buď špatné trávení nebo nadměrný příjem
    - malabsorpční – nedostatečná absorpce některých složek potravy

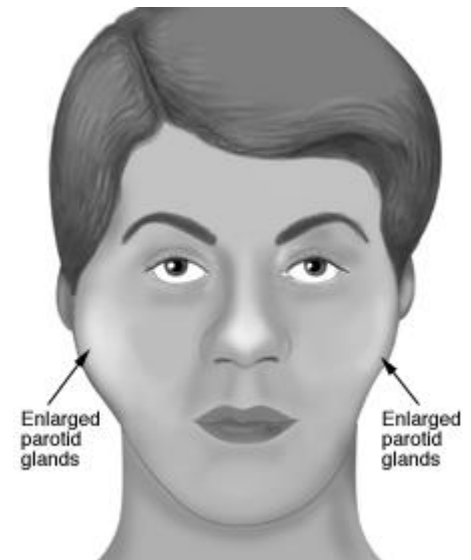
# Patofyziologie ústní dutiny



- slinné žlázy - sliny (1 - 1.5l/den)
  - kontinuální produkce malými slinnými žlázkami
  - velké slinné žlázy secernují sliny na sekreční podnět
    - centrum v prodloužené míše → slinné žlázy (cestou n. facialis)
    - aferentace z vyšších center (kortex, hypotalamus) na podněty (chuť, vůně, žvýkání, ...)
  - enzymy a ionty slin
    - $\alpha$ -amyláza (polysacharidy), lipáza
    - lysozym (baktericidní)
    - $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Cl^-$ ,  $HCO_3^-$
- onemocnění ústní dutiny
  - poruchy sekrece slin
    - $\uparrow$  - záněty (např. tonzilitidy), mechanické dráždění
    - $\downarrow$  (xerostomie) - dehydratace, Sjögrenův syndrom, léky
  - poruchy žvýkání
    - bolestivost čelistního kloubu
    - poranění jazyka
    - onem. zubů
    - zánět sliznice ústní dutiny
  - záněty
    - herpetické (HSV-1), afty, kandidózy (u oslabených jedinců)
  - nemoci temporomandibulárního kloubu
    - bolestivost
    - dislokace
  - prekancerózy a nádory dutiny ústní
    - leukoplakie, erytroplakie
    - karcinom – kuřáci, alkohol
  - projevy systémových nemocí v dutině ústní
    - anémie
    - avitaminózy a karence železa
    - malnutrice
    - cyanóza
    - Crohnova choroba

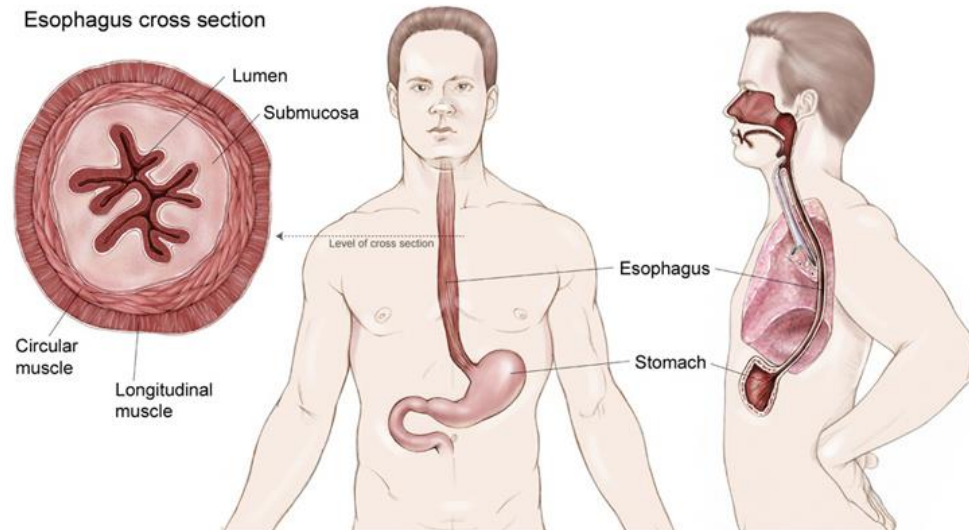
# Sjögrenův syndrom

- autoimunitní postižení slinných (xerostomie) a slzných žláz (xeroftalmie)
  - porucha žvýkání a polykání
    - iniciováno virovou infekcí?
    - lymfocytární infiltrace
  - obtížné mluvení, suchý kašel
  - dráždění, pálení, pocit cizího tělesa a zarudnutí očí
  - někdy rovněž bolesti kloubů a svalů
- někdy se SS vyskytuje společně s jinými autoimun. nemocemi
  - revmatoidní artritida
  - systémový lupus erythematoses
  - thyreopatie

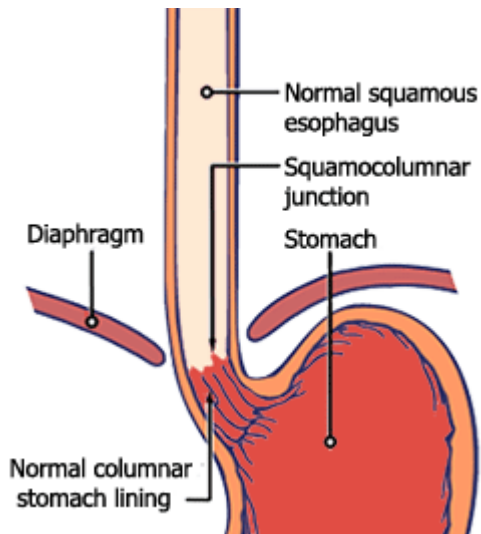
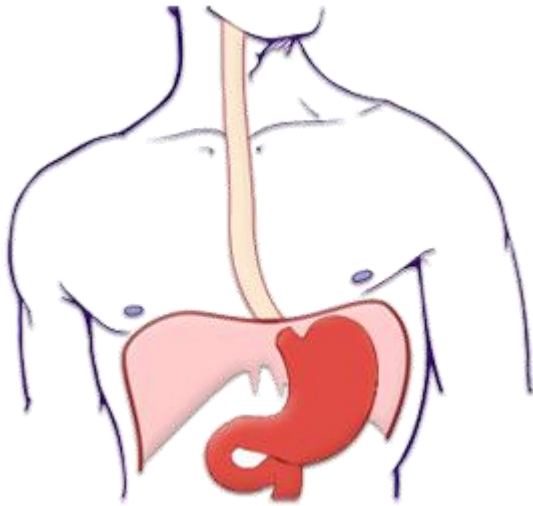


# Jícen

- trubice, 3 úseky – krční, hrudní, břišní
  - prochází skrz hiatus
- funkce
  - transport potravy, bariérová, antirefluxní, příp. umožnění zvracení
- polykání
  - reflexní mechanismy
- motilita jícnu
  - koordinovaná kontrakce a relaxace svaloviny
  - posun sousta k žaludku, relaxace jícnového svěrače



# Patofyziologie jícnu



- anatomie a histologie
  - horní 2/3 příčně pruhovaná svalovina – dlaždicový epitel
    - horní svěrač (m. cricopharyngeus)
  - dolní 1/3 hladká svalovina
    - dolní svěrač (hladký sval)
    - v terminální části cylindrický epitel
  - peristaltika
- poruchy motility jícnu a polykání
  - dysfagie (orofaryngeální n. esofageální)
    - bolestivé polykání (odynofagie) + porucha pasáže
    - funkční
      - např. sklerodermie, amyotrofická laterální skleróza nebo veget. neuropatie u diabetes mellitus, achalazie, záněty (reflux. esofagitida), Chagasova choroba
    - mechanická obstrukce
      - striktury, peptický vřed jícnu, nádory, útlak z okolí, stenóza



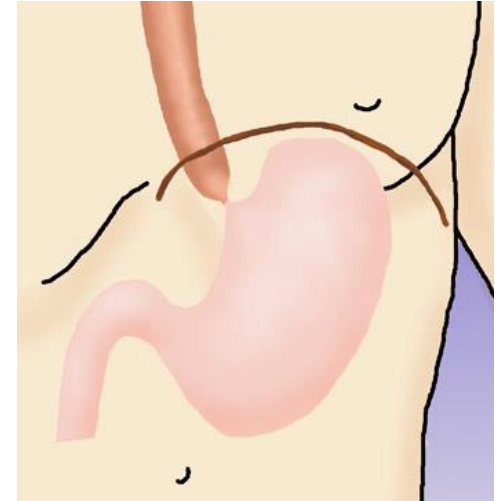
# Poruchy motility jícnu

- achalazie

- neschopnost relaxace dol. jícnového svěrače + zástava peristaltiky, vzácná
  - v důsledku vrozeného nebo získaného postižení myenterického nervového plexu (Meissneri) a produkce NO syntetázou oxidu dusnatého
  - riziko regurgitace a aspirace, dráždění stěny jícnu

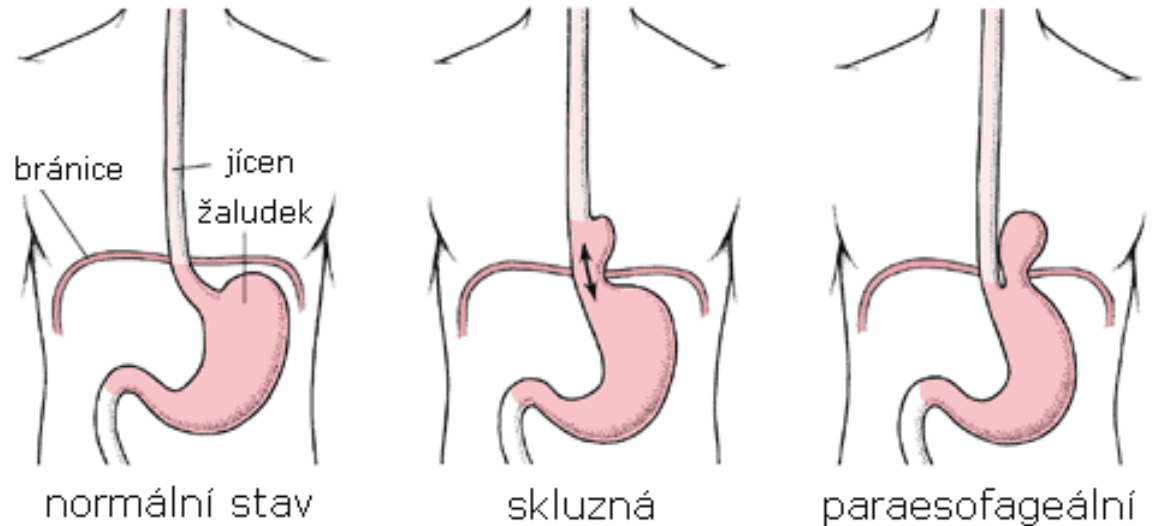
- Chagasova choroba

- velmi častá ve Stř. a Jižní Americe
  - postiženo cca 15 milionů lidí
  - 25% latinskoamerické populace ohroženo
- infekce parazitem *Trypanosoma cruzi*
  - přenášené hmyzem
- v akutním stadiu jen otok v místě infekce
  - např. periorbitálně
- v chron. stadiu postižení GIT
  - megakolon a megaesofagus
- a srdce
  - kardiomyopatie
- v pozdějších stadiích malnutrice a selhání srdce, možná demence



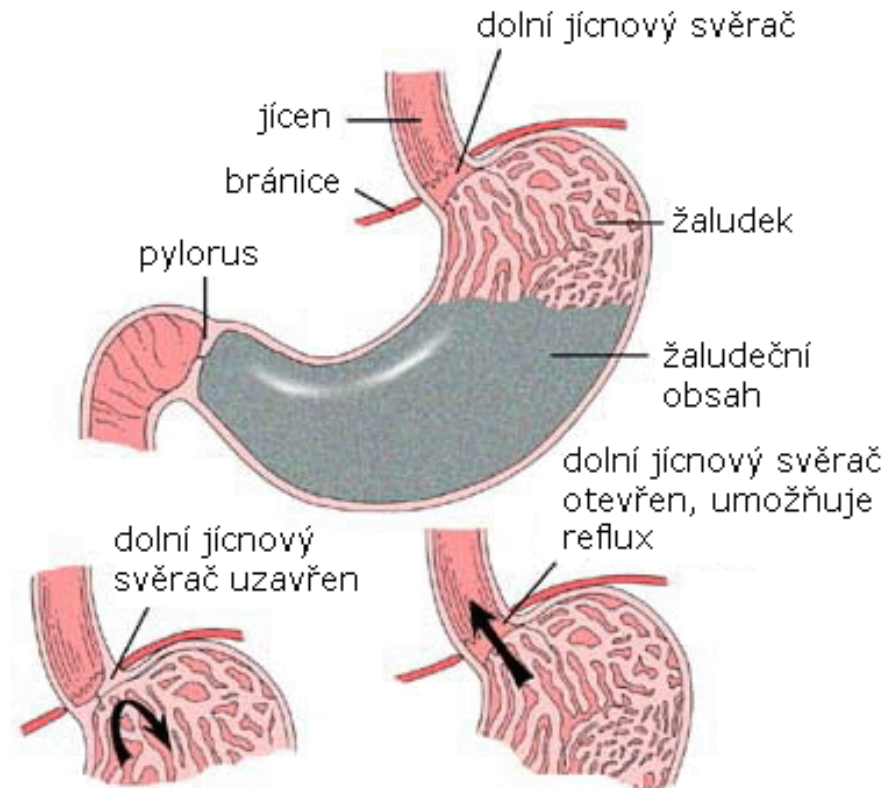
# Hiátová hernie

- část žaludku proniká otvorem v bránici do hrudní dutiny (zadního mediastina)
  - skluzná
  - paraesofageální
  - smíšená
- rizikové faktory
  - vrozně větší brániční otvor
  - obezita
  - zvýšený abdominální tlak
    - např. při chron. zácpě
  - gravidita
- častější ve vyšším věku
- příznaky
  - často chybí (90%), dysfagie, bolest, pyróza, zvracení, krvácení
- extrém
  - „up-side-down stomach“
- komplikace
  - akutní uskřinutí
  - gastroesofageální reflux a Barrettův jícen



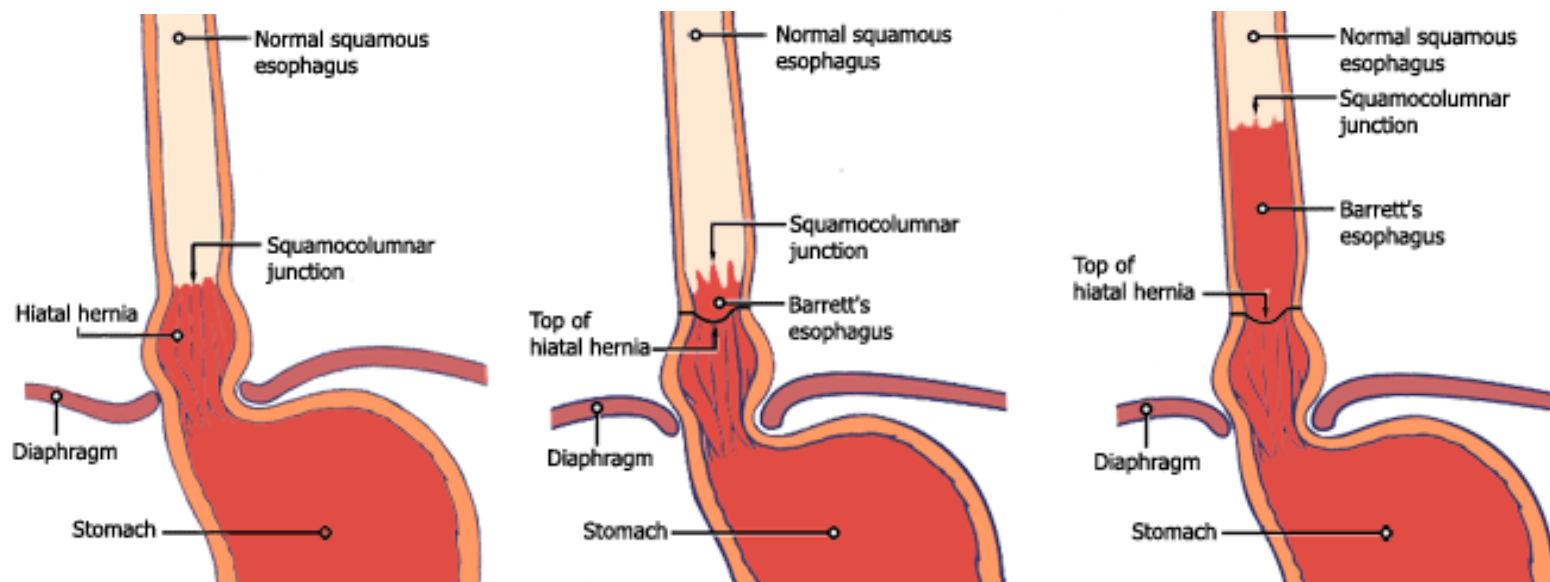
# Gastroezofageální reflux

- retrográdní posun žaludečního obsahu do jícnu kde působí agresivně
  - HCl, enzymy – proteázy (pepsin)
  - event. žluč (při současném dudodenogastrickém refluxu)
- občasný reflux se objevuje i u zdravých, riziko je podstatně zvětšeno u hiátové hernie
- antirefluxní bariéra
  - dolní jícnový svěrač
  - slizniční řasy žaludku
  - Hissův úhel
  - peristaltika jícnu
- symptomy (refluxní choroba jícnu)
  - dysfagie
  - pálení žlázy (pyrosis)
  - regurgitace
    - až do dutiny ústní, nebezpečí aspirace
  - zvracení
- komplikace GER
  - refluxní esofagitida - zánět
  - ulcerace, striktury, krvácení
  - Barrettův jícen
    - cca 10% pacientů s GER

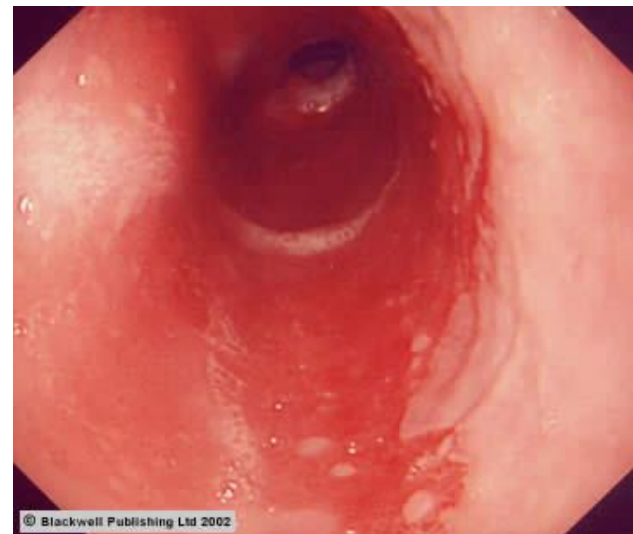
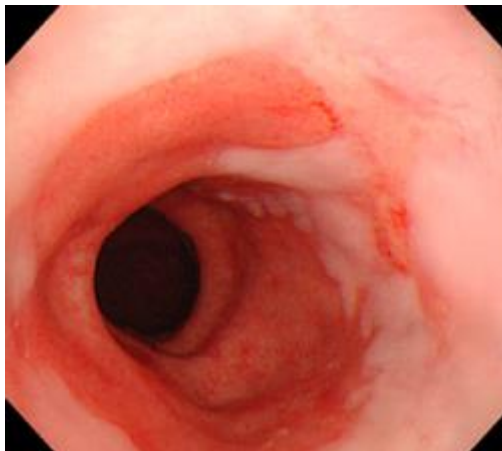
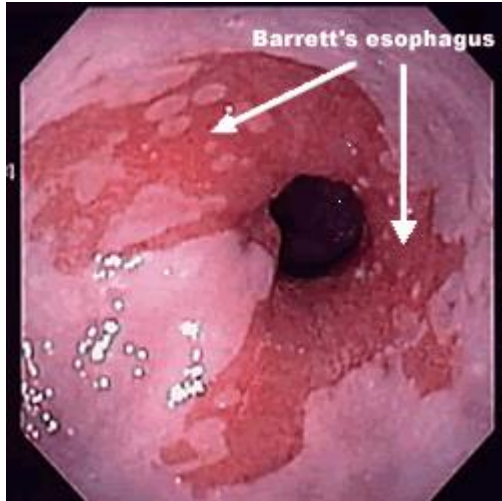


# Barretův jícen

- přestavba (metaplazie) sliznice jícnu při dlouhodobém GER
  - dlaždicový epitel metaplazuje na cylindrický - nevratné
- ↑ riziko adenokarcinomu jícnu
  - až 40x vyšší než u zdravých (cca. 10%), většinou bez nádoru
- patogeneze není jasná
  - předpokládá se porucha diferenciacce pluripotentních kmenových bb.
- bez specifických projevů (jen projevy GER)
  - gastroscopie, histologie, sledování

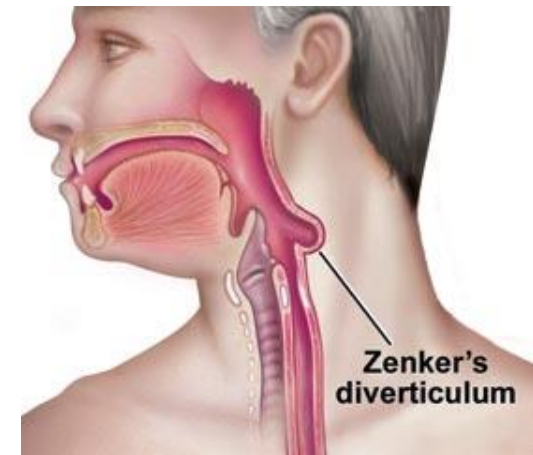
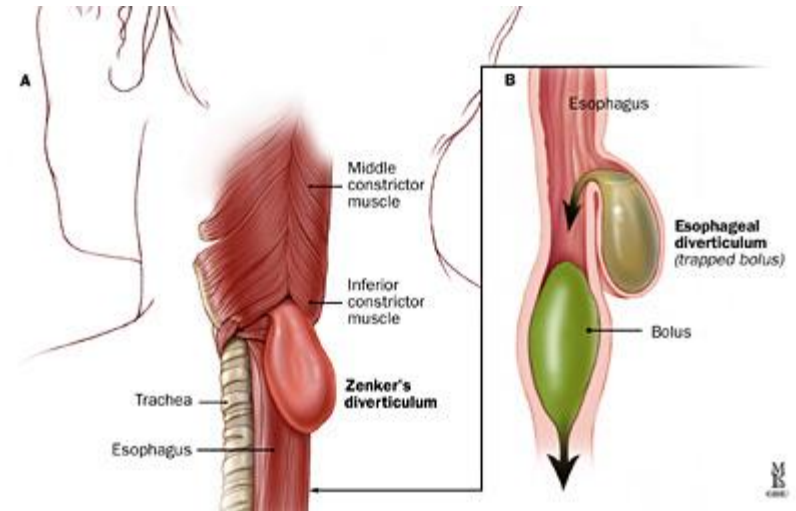


# Barretův jícen - in vivo



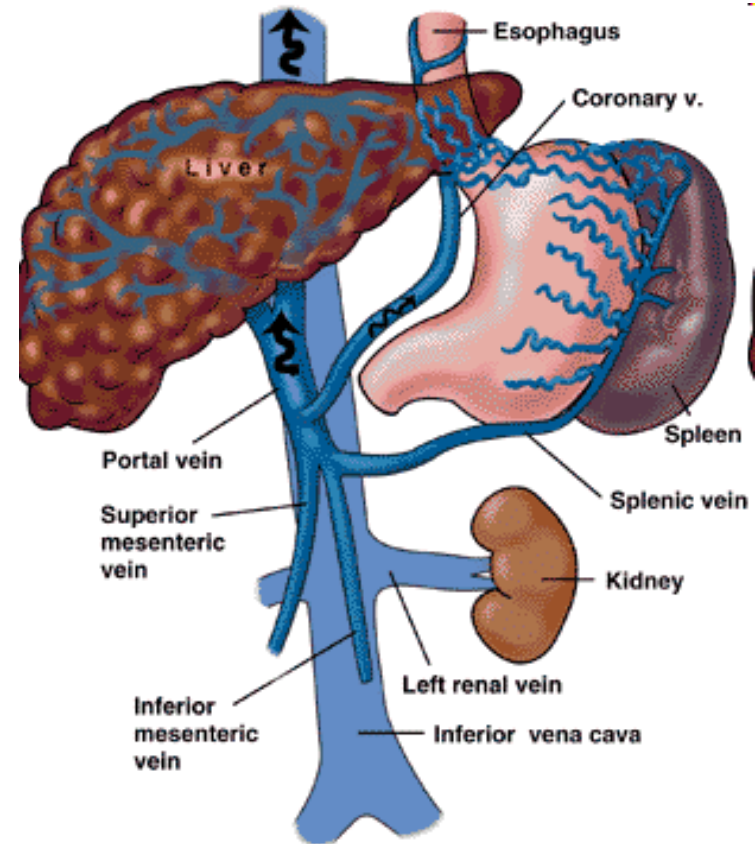
# Jícnové divertikly

- pravé x nepravé (pseudo)
- podle mechanismu vzniku
  - trakční
  - pulzní
    - přetlak v jícnu při poruše sfinkteru
  - kombinované
- podle lokalizace
  - hypofaryngeální
    - Zenkerův (pulzní)
      - nepravý (jen sliznice)
      - regurgitace bez známek dysfagie
      - riziko aspirace
  - hrudní (epibronchiální)
    - často u trakcí mediastinální lymf. uzlinou při TBC
  - epifrenické
    - zvýšeným intraluminálním tlakem
    - regurgitace tekutiny v noci



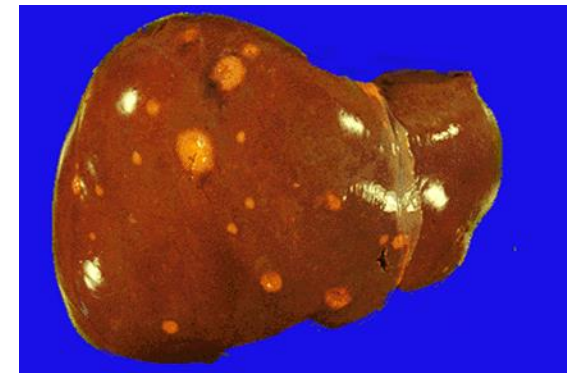
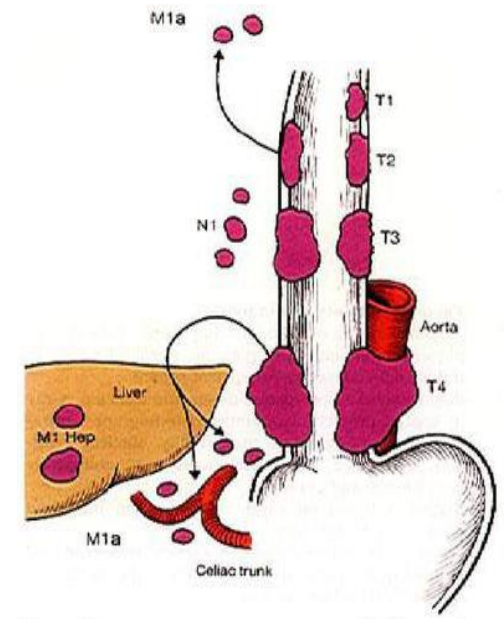
# Jícnové varixy

- dilatace žilních pletení ve stěně jícnu
- v důsledku zvýšení tlaku ve v. portae
  - jaterní cirhóza
  - trombóza v. portae
- krev obchází játra a dostává se do syst. oběhu (dolní duté žíly) portokavalními anastomózami
- nebezpečí krvácení z povrchově uložených vén
- projevy
  - hematemaze, meléna, anemie



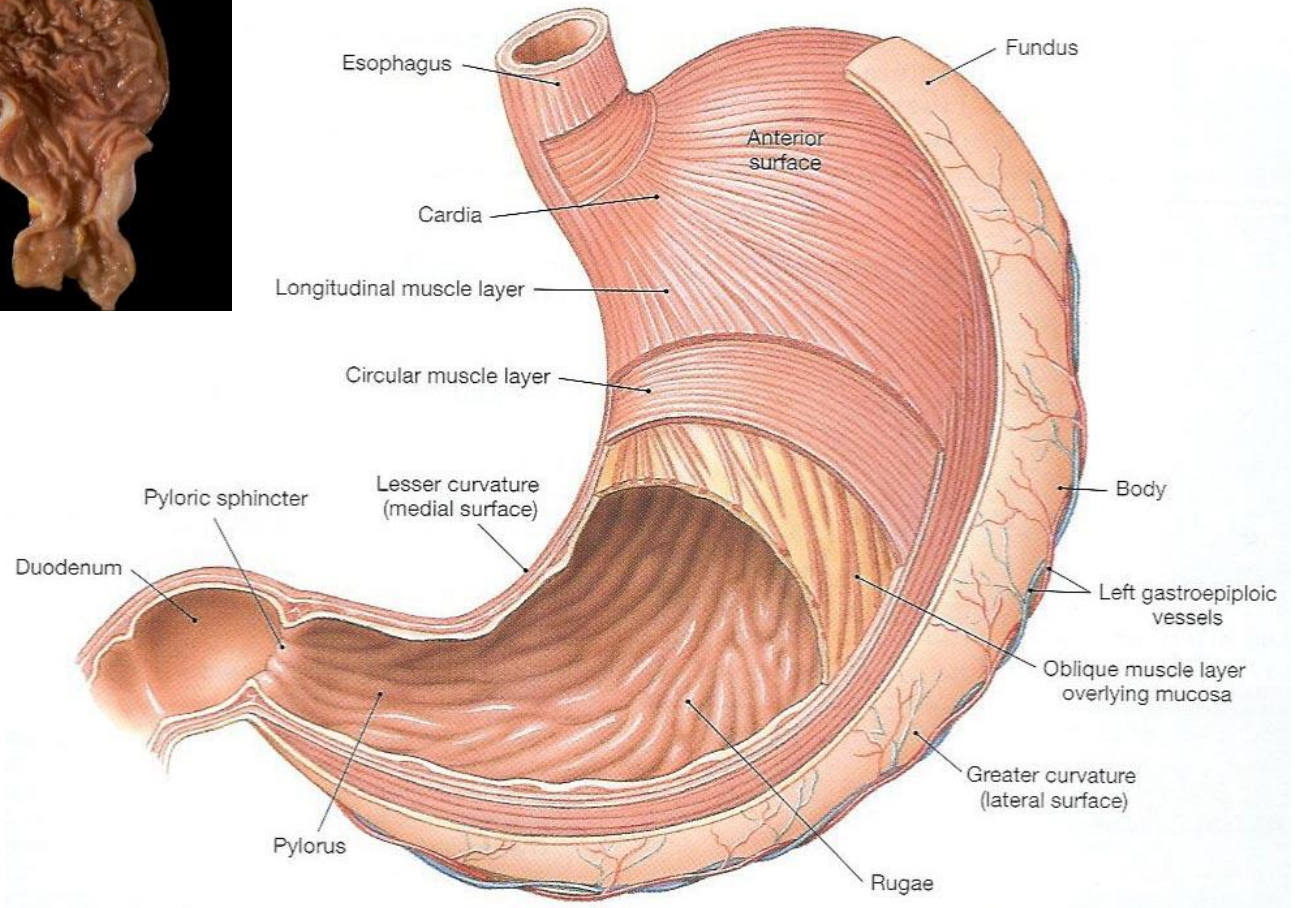
# Nádory jícnu

- benigní
  - mukózní
    - z epitelu – papilom, adenom
  - submukózní
    - z hlubších vrstev
      - leiomyom, fibrom, lipom
- maligní
  - spinocelulární karcinom (90 – 95%)
  - adenokarcinom (5 – 10%)
    - pozdní komplikace chron. GER!!!
    - muži > ženy
    - pouze 10% pacientů přežije po stanovení dg. déle než 5 let
    - TNM klasifikace
      - T = tumor (velikost a hloubka invaze)
      - N = uzliny (regionální a vzdálené)
      - M = metastázy (nejč. játra)

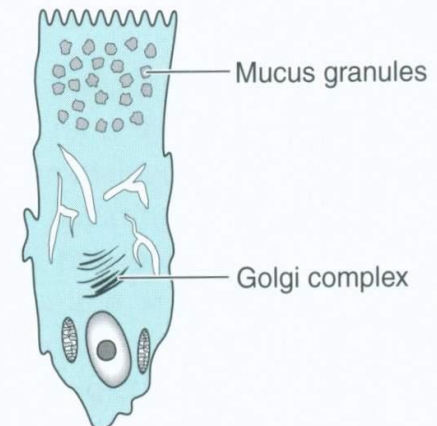
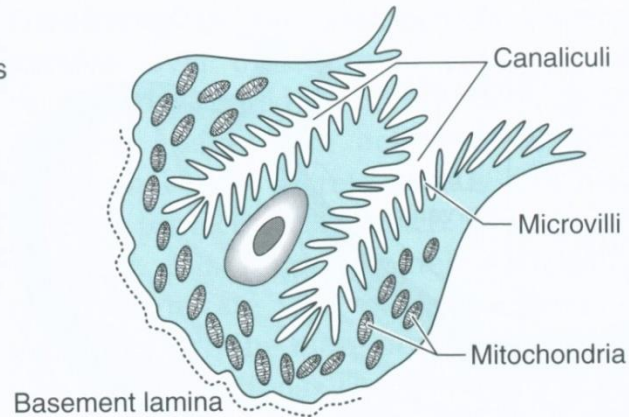
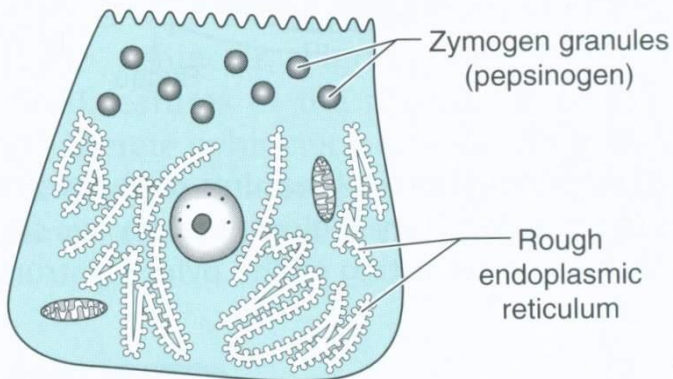
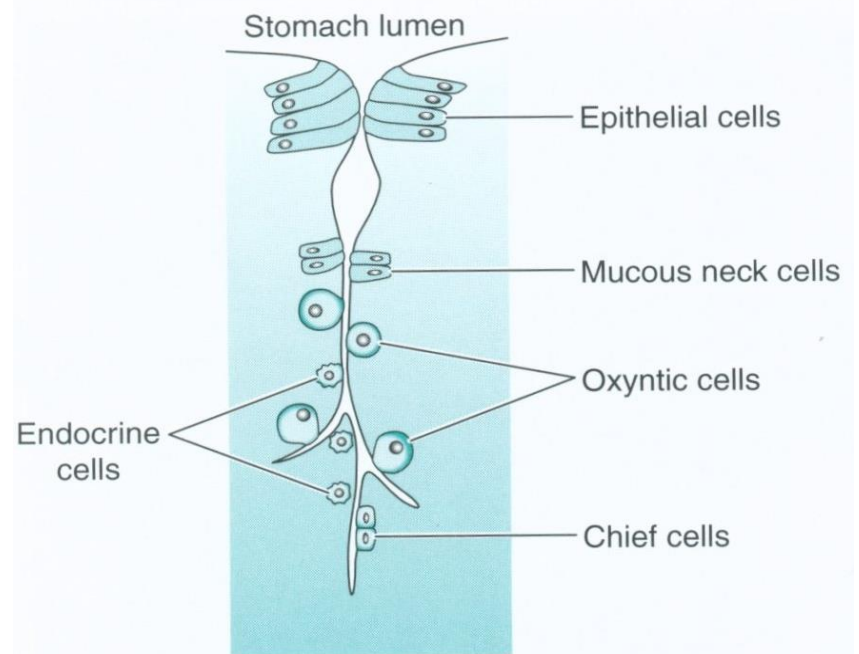
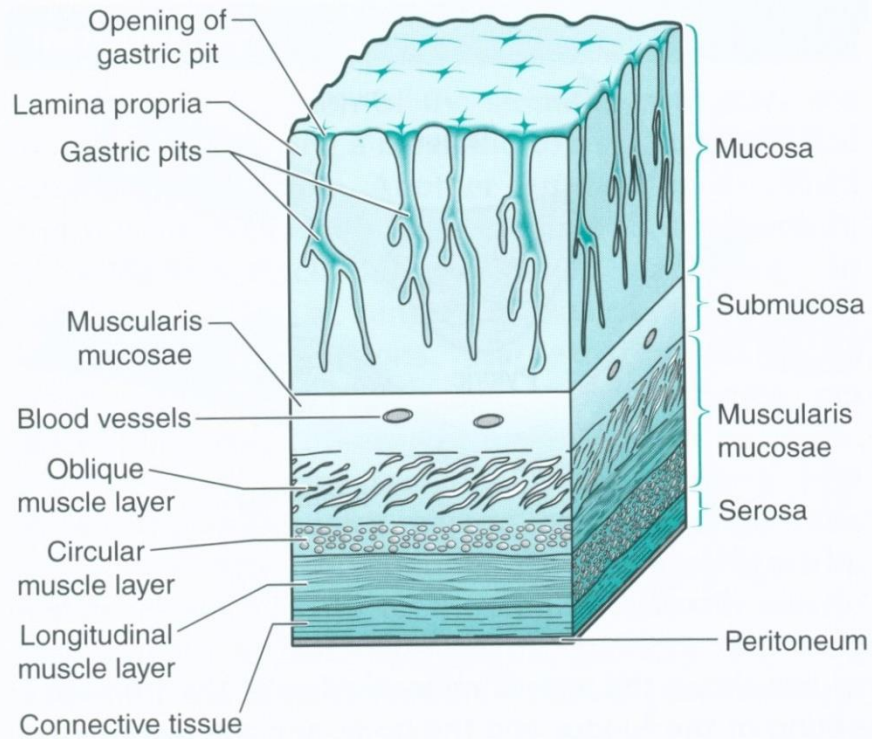




# Žaludek

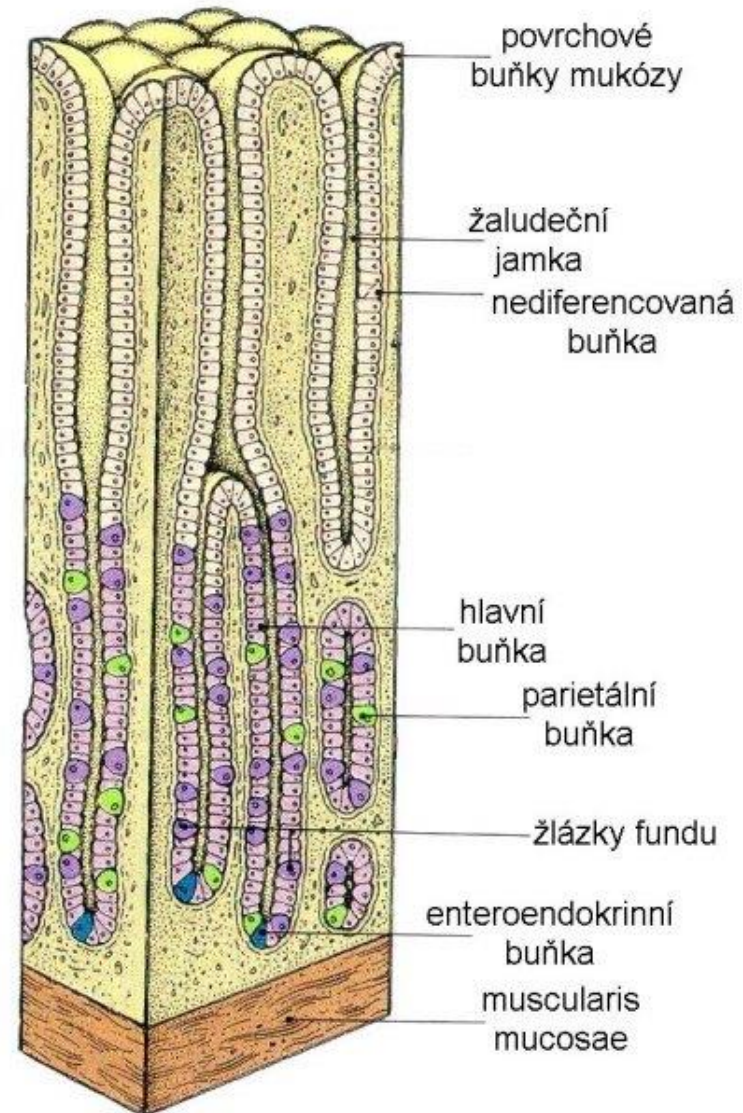


# Žaludeční sliznice a žlázy

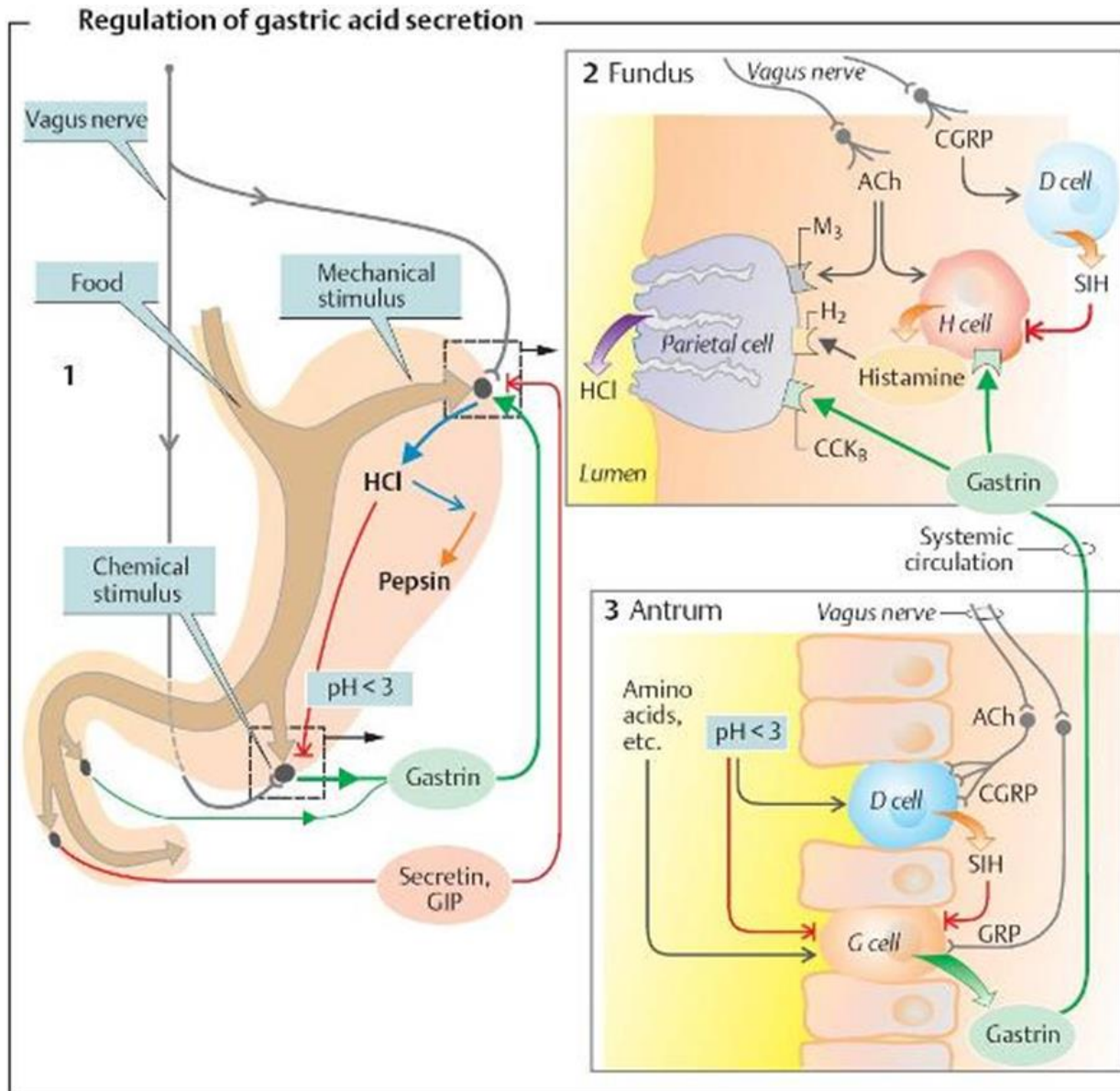


# Funkce žaludku

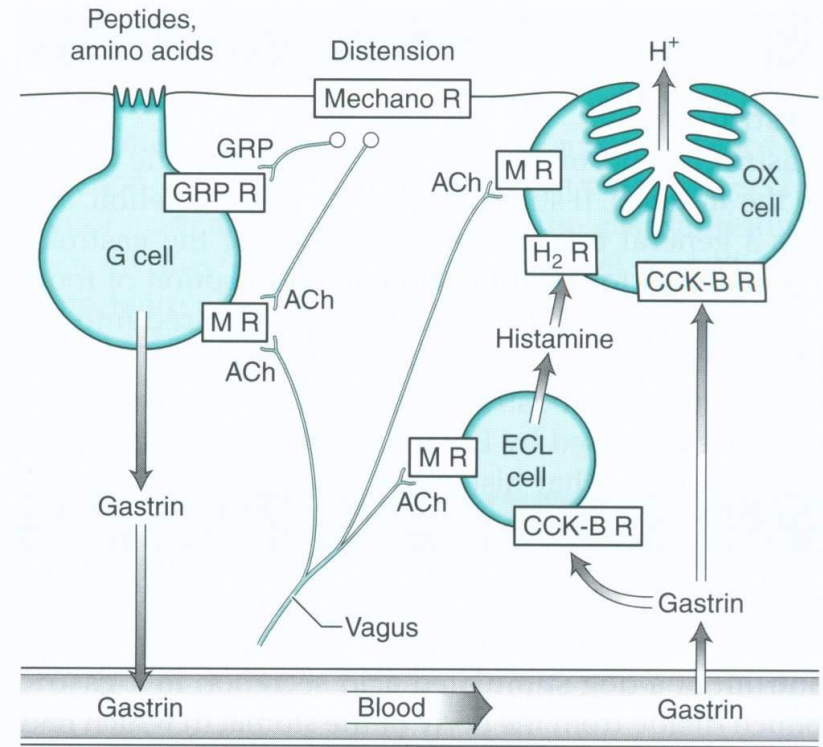
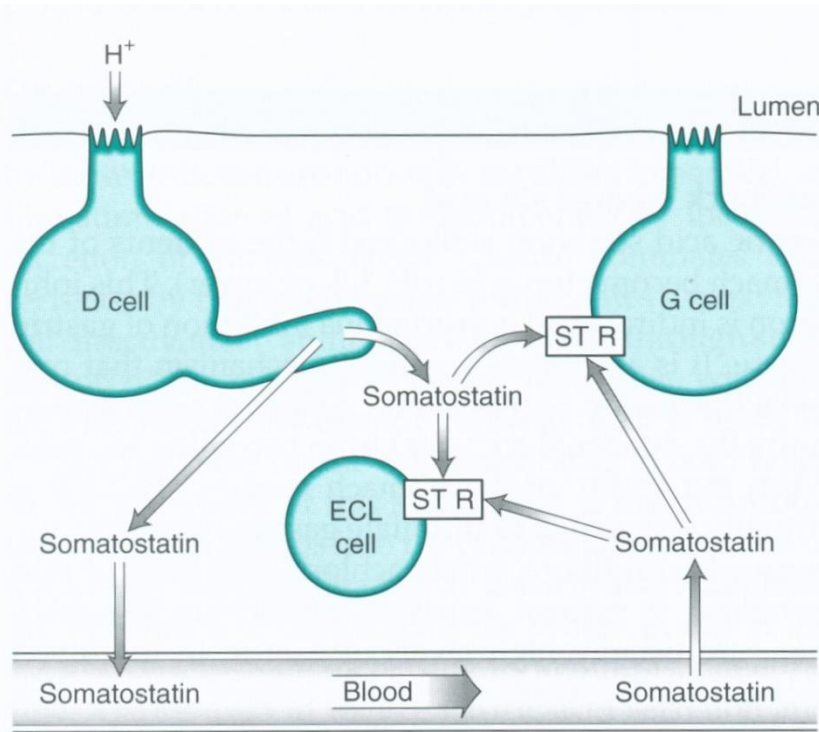
- motorická funkce
  - rezervoár, rozměňování, drcení, vyprazdňování
- sekrece
  - horní 2/3 žaludku obsahují zejm. parietální a hlavní bb., antrum obsahuje hlenové a G-bb.
  - parietální bb.
    - HCl
  - vnitřní (“intrinsic”) faktor
    - hlavní bb.
    - pepsinogen 1 a 2
  - slizniční bb.
    - hlen
    - HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>
  - endokrinní bb.
    - G-bb. (gastrin)
      - G17 a G34 podle počtu aminokyselin
    - D-bb. (somatostatin)



# Regulace sekrece HCl



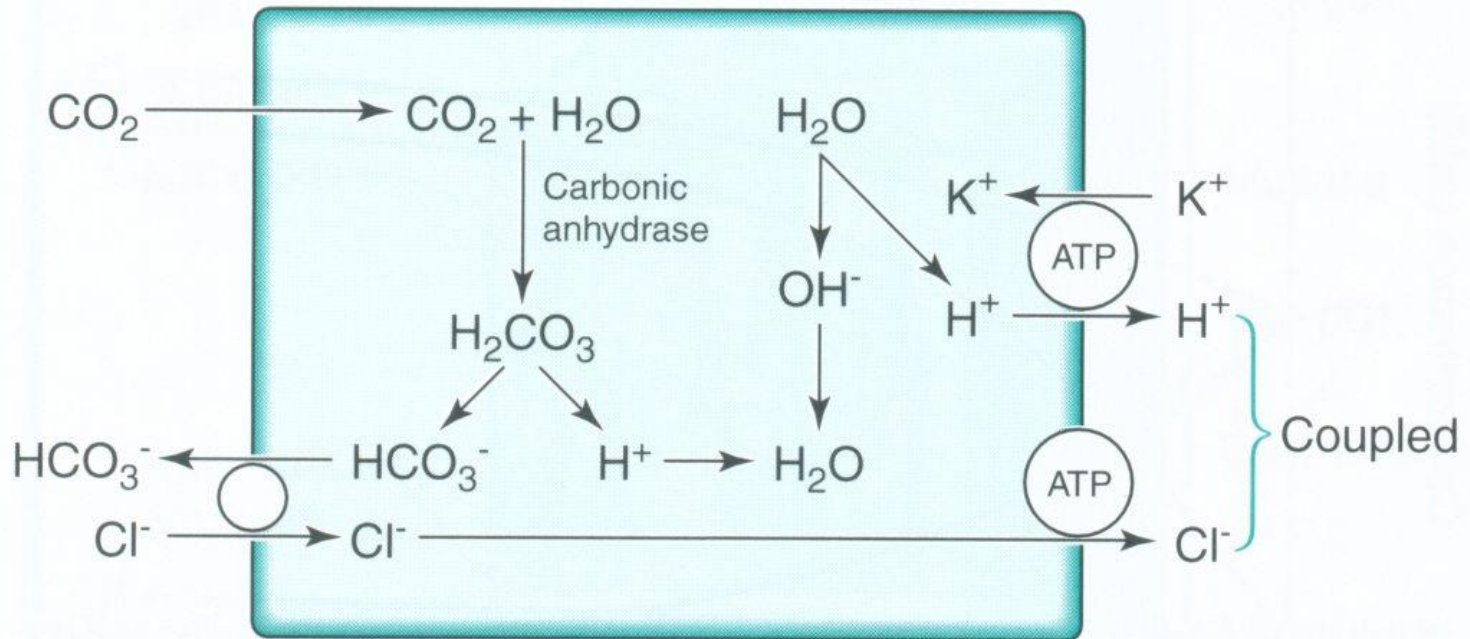
# Detail stimulate a inhibice



# Princip sekrece HCl

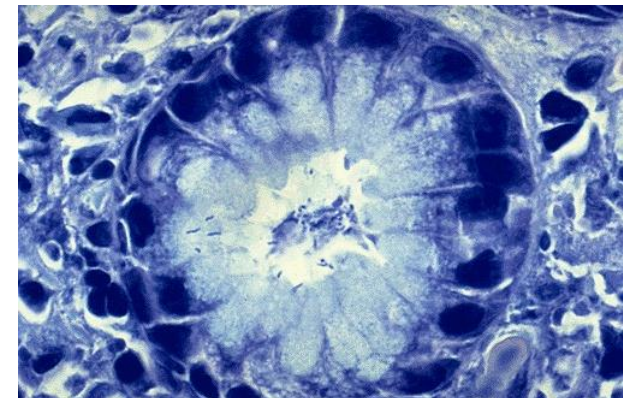
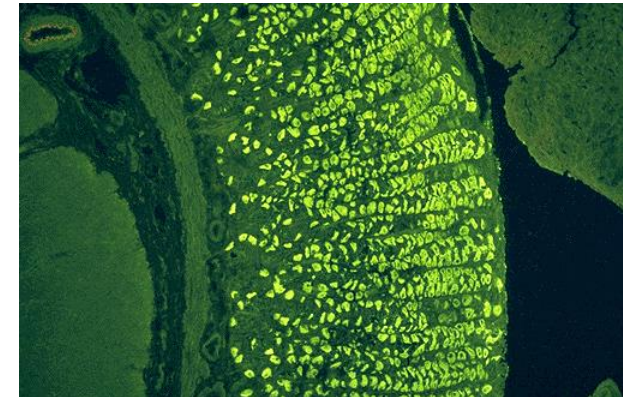
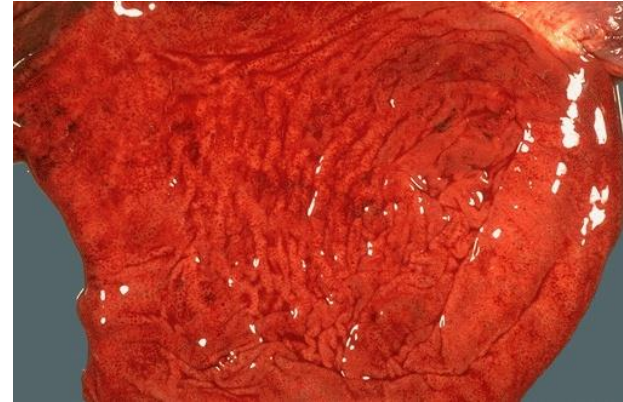
Plasma

Stomach lumen



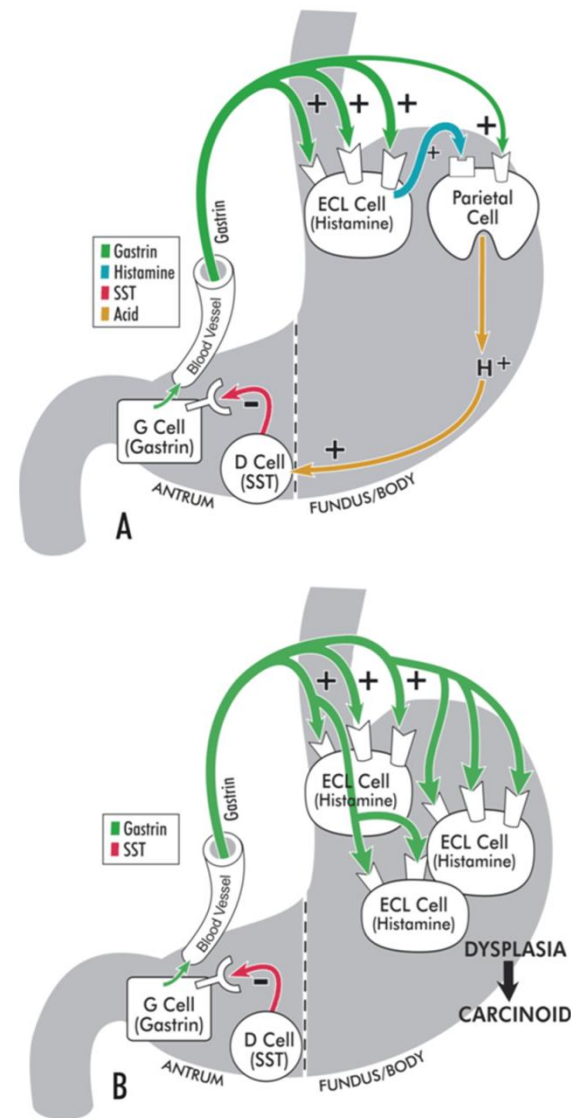
# Gastritis

- akutní
  - stresová (Cushingův vřed)
    - trauma, popáleniny, po chirurgickém výkonu
  - šokový stav
  - infekční
  - postradiační
  - alkohol
  - korozivní
  - systémové infekce
    - bakteriální i virové
  - urémie
  - produkty závadného jídla
- chronická
  - typ A - autoimunitní (atrofická gastritida)
  - typ B – bakteriální
    - zánět zejm. antra způsobený *H. pylori*
    - bez achlorhydrie
    - ↑ gastrinu



# Atrofická gastritida

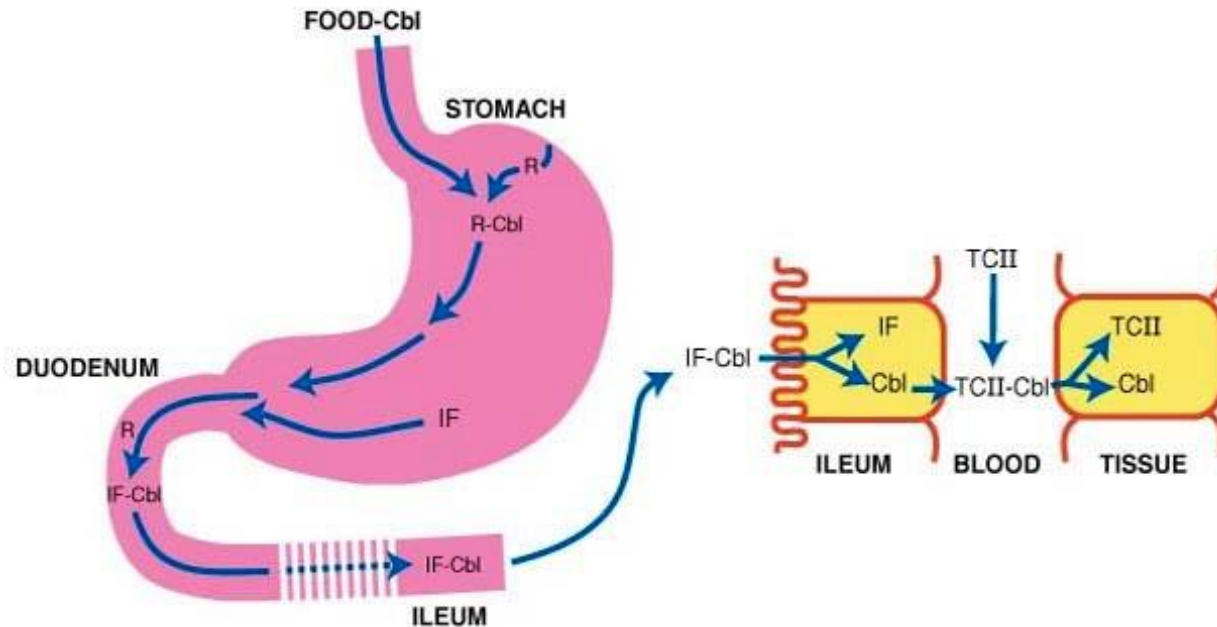
- poškození převážně parietálních b. cytotoxickými T-lymfocyty
  - kompenzatorně ↑ gastrin
  - rovněž se tvoří protilátky proti
    - vnitřnímu faktoru (IF) a komplexům IF/B12
    - Na/K-ATPáze
    - karboanhydráze
    - receptoru pro gastrin
- důsledky
  - achlorhydrie = sideropenická anemie
  - později megaloblastová (perniciózní) anemie
    - velké zásoby B12 játrech, efekt proto opožděný
  - prekanceróza



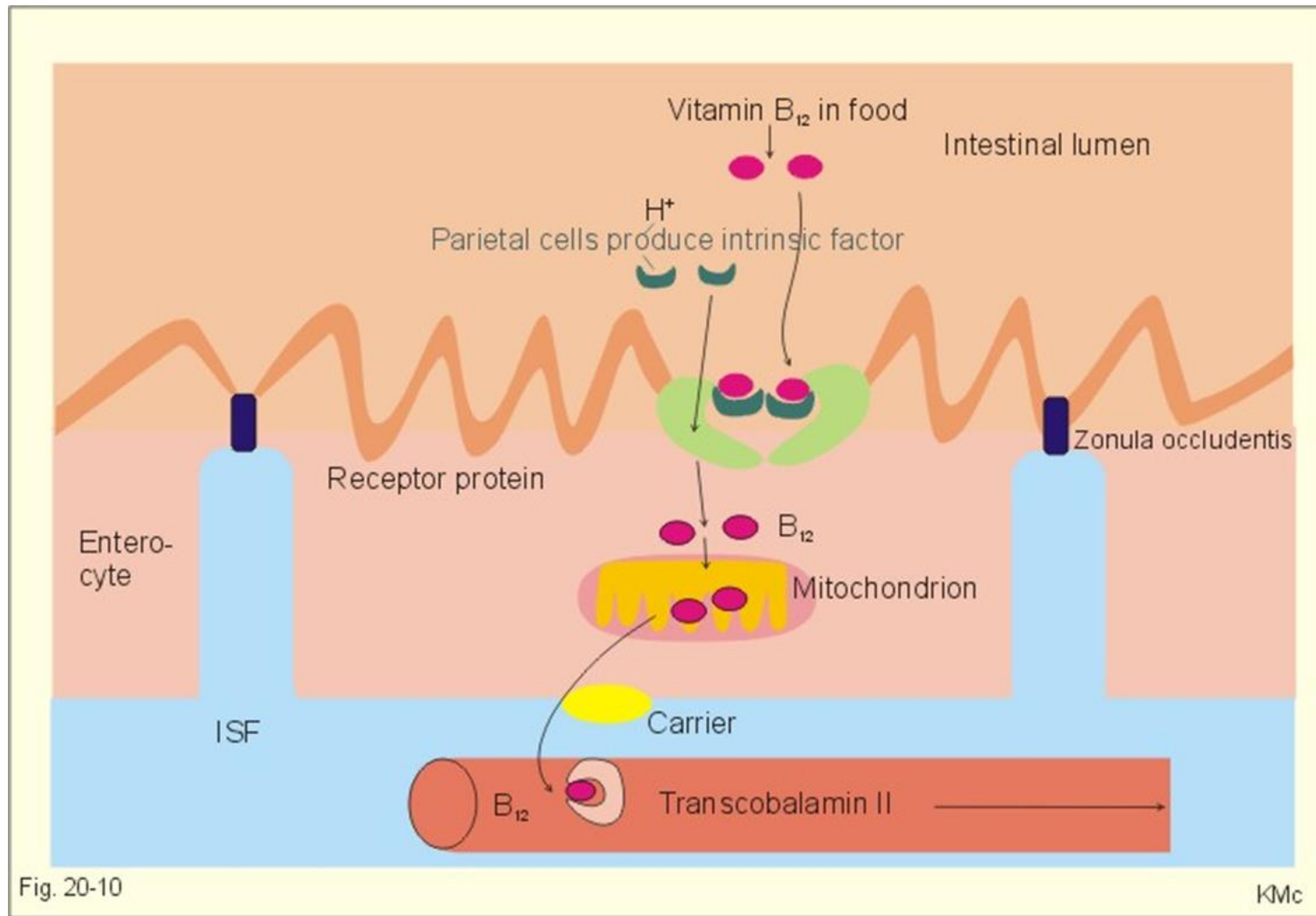


# Resorpce B12

- žaludek: vazba na R faktor (nespecifický nosič chránící B12 před kyselinou)
- duodenum: IF
- ileum (v enterocytech): transkobalamin (cirkulující forma)
- játra: zásoba



# Detail resorpce

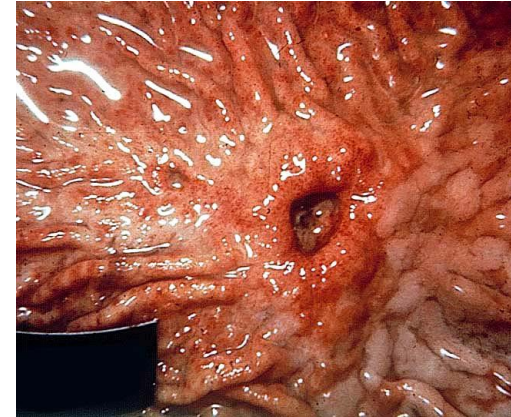


# Peptický vřed žaludku a duodena

- definice
  - slizniční defekt, který proniká pod muscularis mucosae
  - všude tam, kde je přítomna volná HCl
    - jícen, žaludek, duodenum, Meckelovo divertikulum
- rozdělení
  - vředová choroba žaludku a duodena
    - zánět sliznice – *Helicobacter pylori*
  - sekundární vředy
    - lékové
      - nejčastější, NSAID
    - stresové
      - poruchy mikrocirkulace žaludeční sliznice
      - polytraumata, popáleniny, operace
    - endokrinní
      - Zollinger-Ellisonův syndrom
- agresivní faktory
  - HCl
  - *H. pylori*
  - léky
  - kouření, alkohol, kofein
  - žluč
- protektivní faktory
  - žaludeční hlen
  - mikrocirkulace
  - bikarbonáty v žaludeční šťávě
  - regenerace epitelu
  - normální sekrece prostaglandinů

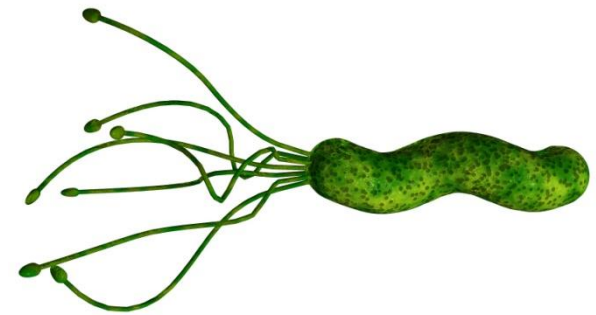
# Ulcerogenní faktory

- (A) hyperacidita
  - habituálně zvýšená sekrece parietálních bb.
    - vyšší bazální sekrece
    - jejich větší množství
    - větší citlivost k histaminu nebo gastrinu
  - gastrinom (Zollinger-Ellisonův syndrom)
    - nádor z D-bb. pankreatu
      - normálně je sekrece gastrinu D-bb. zanedbatelná
  - chronická gastritis typu B – infekce H. pylori
    - cca u 75% pacientů s pept. vředem žaludku
    - cca u 90% pacientů s pept. vředem duodena
    - ale i u 50% pacientů s dyspepsií bez přítomnosti vředu
    - a 20% zdravých
- (B) porucha obranyschopnosti sliznice
  - ↓ pepsinu (cca u 50% nemocných) ↓ zvýšená permeabilita b. membrány ↓ zpětná difuze H<sup>+</sup> iontů
  - poruchy trofiky sliznice
  - stres – omezení kr. zásobení
  - ulcerogenní léky
    - nesteroidní antiflogistika (např. aspirin)
      - inhibitory cyklooxygenázy
    - kortikoidy
      - inhibitory fosfolipázy A



# Helicobacter pylori

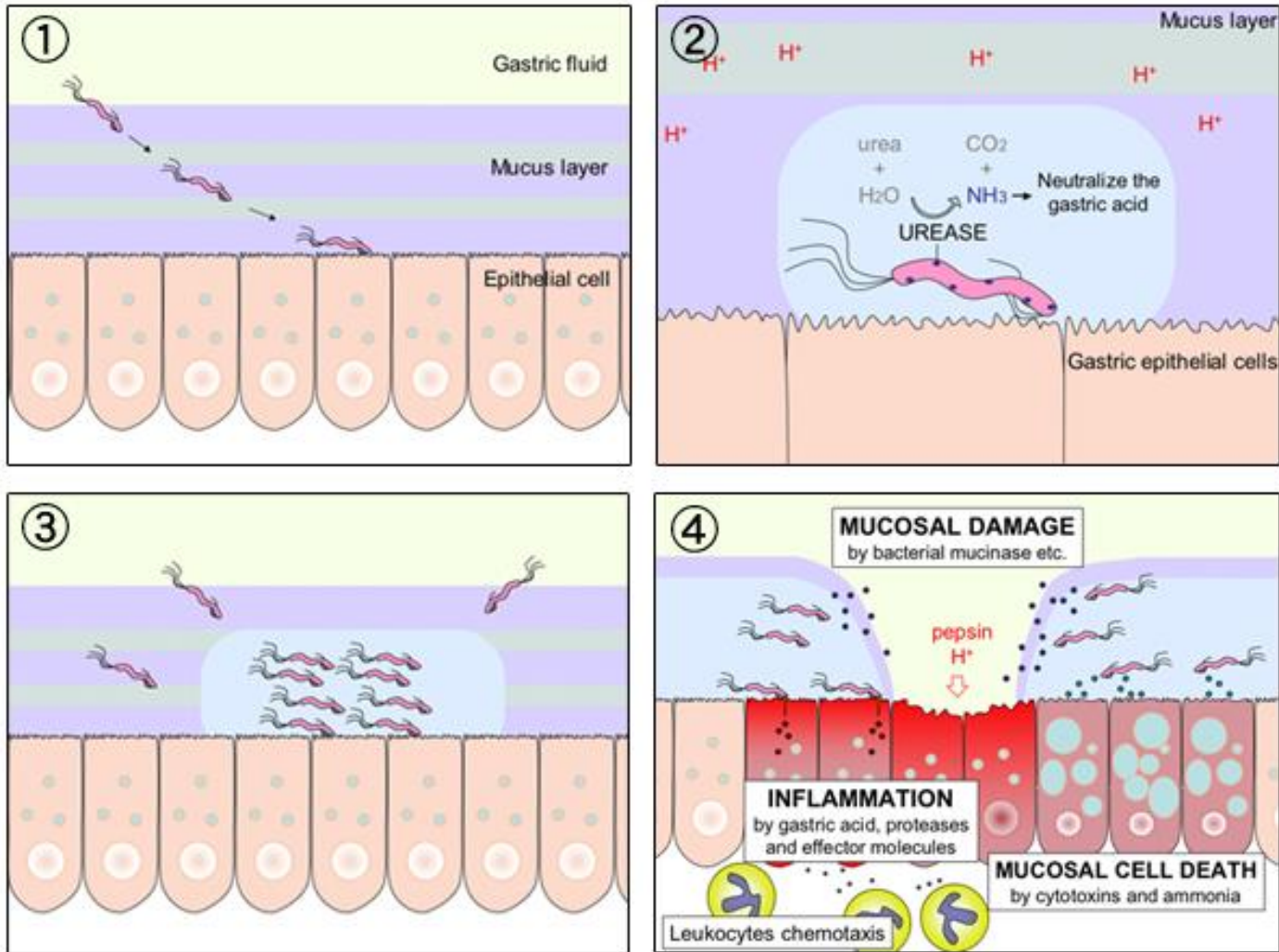
- G- bakterie
  - 1982 – Marshall and Warren
    - Campylobacter pyloridis
- u 50% světové populace
  - pouze u 5-10% vřed
    - intenzita zánětu
    - změny v sekreci hormonů a HCl
    - metaplazie duodena
    - interakce s hlenovou vrstvou
    - ulcerogenní kmeny
    - genetické faktory
  - 90% vředů H. pylori pozitivní
- kolonizace žaludku
  - adaptace na nízké pH
    - enzym ureáza štěpí močovinu na amoniak a zvyšuje pH
- souvislost také s
  - karcinomem žaludku
  - MALT lymfomem
  - B typem chron. atrofické gastritidy



# Helicobacter pylori

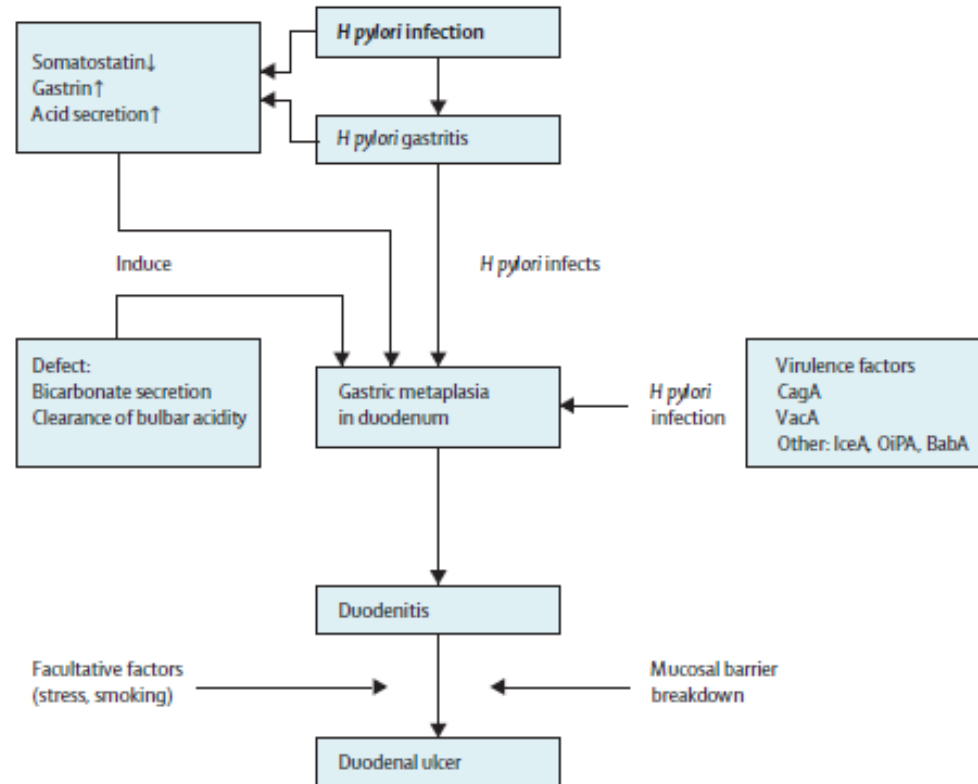
- léčba vředů do 70. let 20. stol.
  - klid na lůžku, mléčné výrobky
  - resekce 2/3 žaludku
    - „Uteču každému, kdo si usmyslí, že bude léčit můj drobný dvanáctníkový vřed tím, že mi uřízne polovinu zdravého žaludku“ C. H. Mayo 1927
  - spirální bakterie v žaludku člověka – 1906
    - nedařilo se kultivovat
  - H. pylori vs. vředová choroba
    - epidemiologické studie

# Působení *H. pylori*



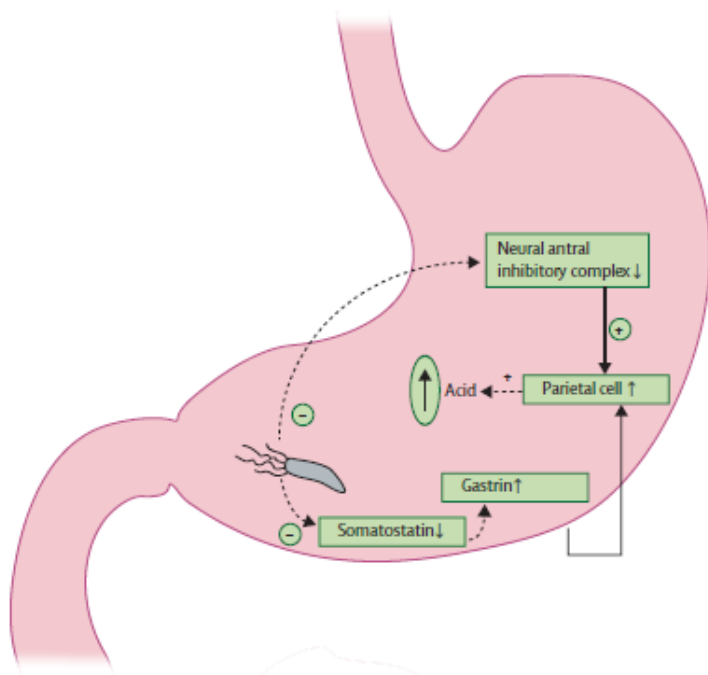
# H. pylori pozitivní vřed duodena

- pacienti s duod. vředem
  - zvýšená sekrece a více parietálních buněk
- narušena zpětnovazebná regulace sekrece HCl
  - ↓pH – somatostatin – G b.
  - NH<sub>3</sub> produkovaný H. pylori alkalizuje žaludeční obsah
    - nedostatečně tlumená produkce HCl
  - hyperacidita duodena
    - metaplazie epitelu
      - snížená odolnost k HCl a vzniku ulcerací





# H. pylori pozitivní vřed duodena



- narušení spojení antrum-fundus
  - normálně snížení produkce HCl
    - při infekci H. pylori nefunguje
- indukce zánětlivé odpovědi
  - IL-8,  $1\beta$
  - neutrofily, makrofágy
    - lyzozomální enzymy, ROS
  - Th1 odpověď – poškození mukózy
- virulentní kmeny H. pylori
  - adhezivita, produkce enzymů
  - více ureázy (toxický  $\text{NH}_4\text{Cl}$ )
  - fosfolipáza A a C
    - porušení ochranné hlenové vrstvy

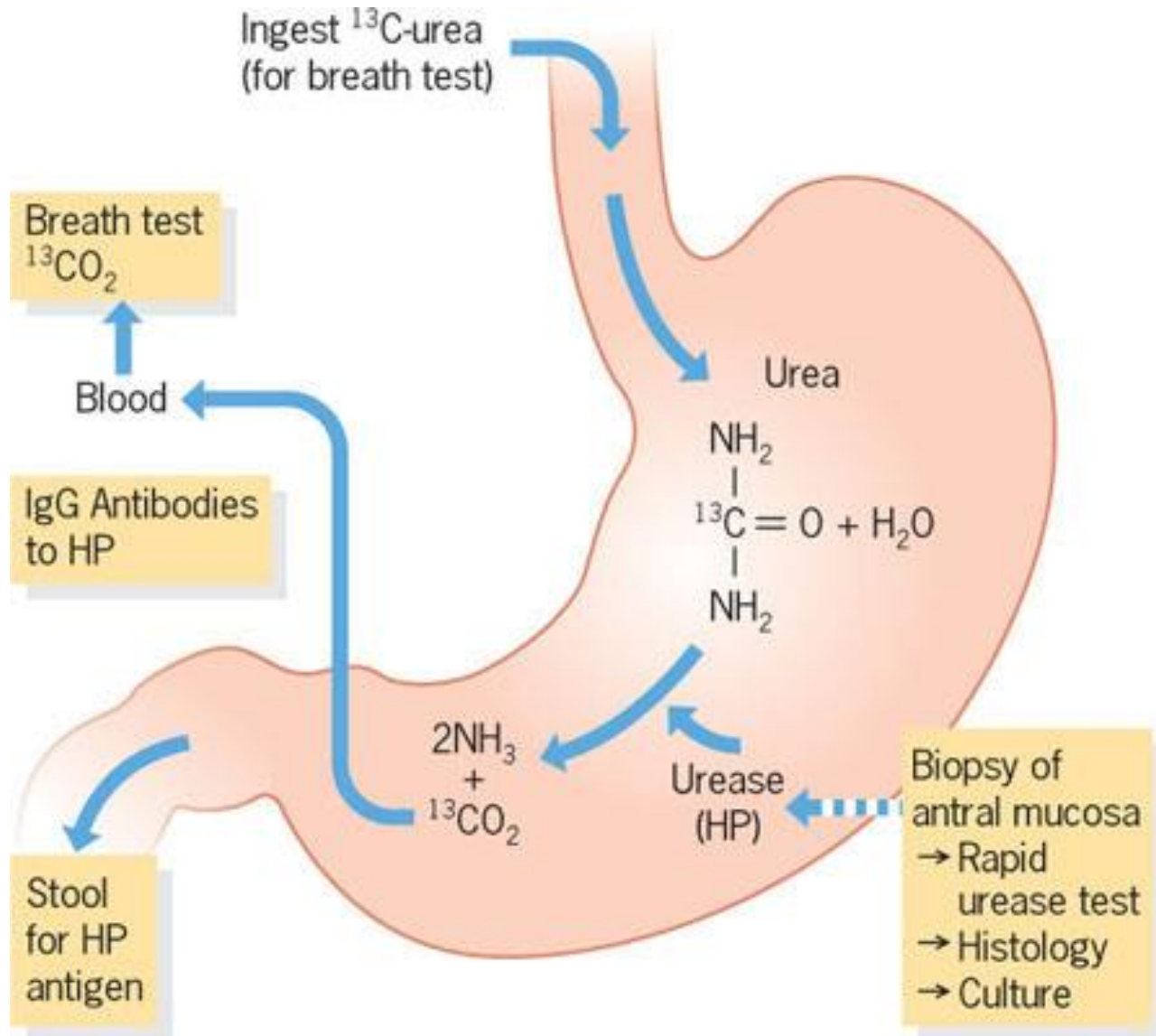
# Žaludeční vs. duodenální vřed

- žaludeční
  - obě pohlaví, střední a starší věk
  - častěji snížená obranyschopnost sliznice
    - chron. gastritida B
    - duodenogastrický reflux
    - ulcerózní léky
  - bolest
    - bez těsné vazby na jídlo
- duodenální
  - nejčastěji muži 20 – 40 let
  - častěji hyperacidita a infekce H. pylori
  - epigastrická bolest
    - nalačno
    - ustupuje po požití potravy a antacidech
  - pyróza, regurgitace
  - častý příjem potravy
    - zvýšení hmotnosti

# Diagnostika

- endoskopie
  - základní vyšetření
  - biopsie žaludeční sliznice
    - průkaz H. pylori
  - diagnostika zdroje krvácení
- laboratorní vyšetření
  - vyšetření přítomnosti H. pylori
    - histologie
      - nejspolehlivější, vřed x karcinom
    - dechová zkouška
      - perorálně urea, hodnocení urázové aktivity
    - stanovení specifického antigenu H.p. ve stolici
    - protilátky v krvi

# Průkaz H. pylori



# Prognóza a komplikace

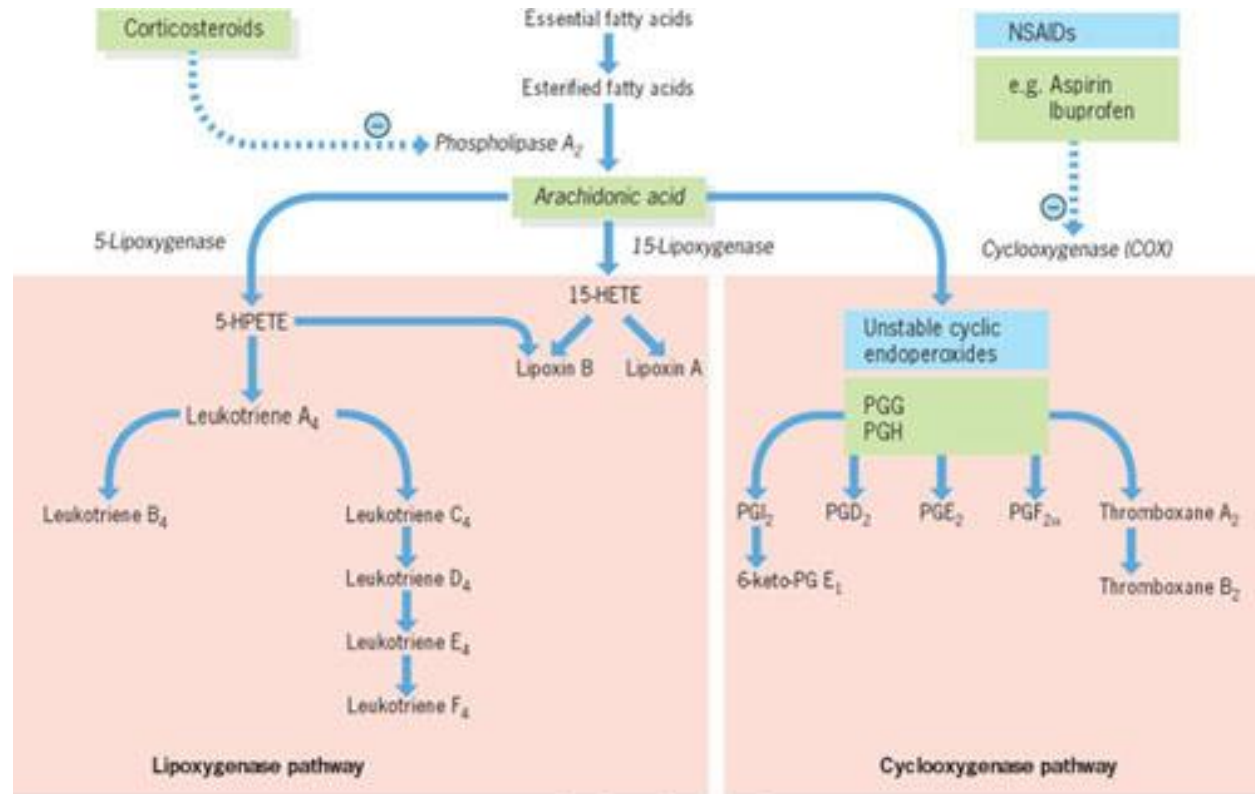
- větš. benigní průběh, léčbou dobře zvládnutelné
- u části komplikace
  - krvácení
    - často spuštěno léky
  - penetrace
    - RTG vyšetření
  - perforace
    - do peritonea, náhlá příhoda břišní
  - stenóza pyloru
    - u doudenálního vředu, vzácné

# Terapie

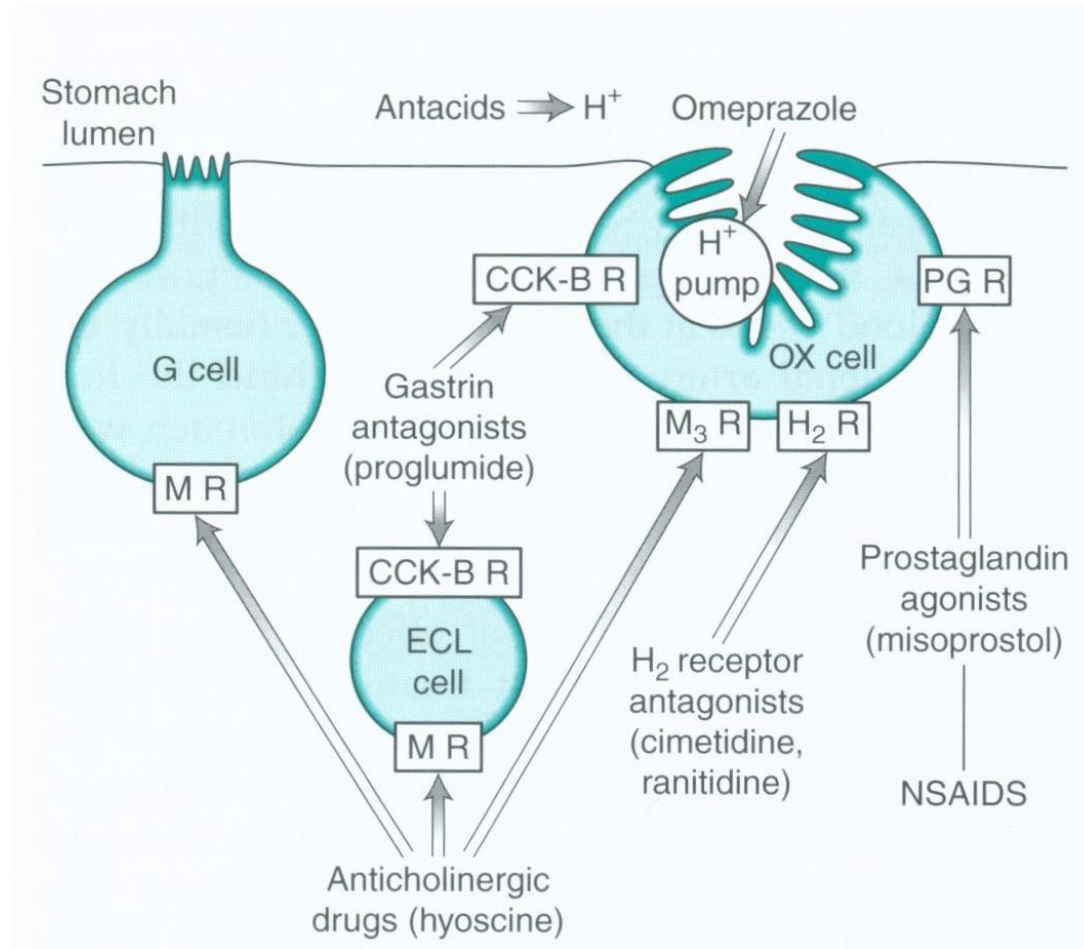
- režimová opatření
  - fyzický a duševní klid, spánek, úprava stravy
  - zákaz kouření, ulcerogenních léků
- medikamentózní terapie
  - eradikace H. pylori
    - inhibitory protonové pumpy + antibiotika
  - eliminace vyvolávajícího faktoru
  - stimulace protektivních dějů
    - Sukralfát, bizmutové soli
- chirurgická léčba
  - u komplikací

# Ulcerogenní léky

- blokáda produkce prostaglandinů
  - kortikosteroidy, nesteroidní antiflogistika, aspirin
- efekt prostaglandinů
  - zvyšují sekreci hlenu
  - ovlivňují prokrvení žaludeční sliznice
  - snižují sekreci HCl



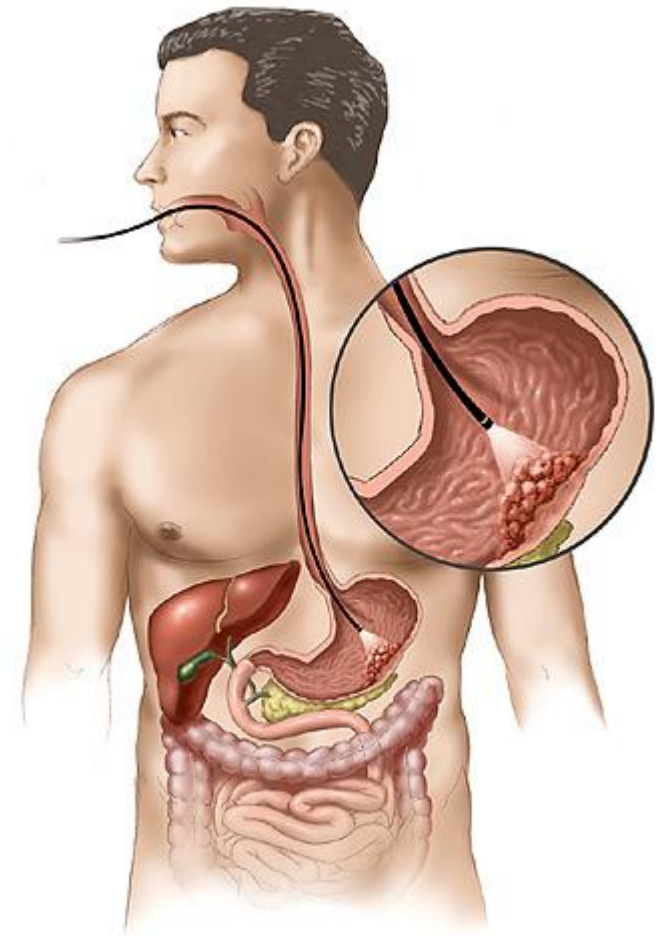
# Princip léčby peptického vředu





# Nádory žaludku

- benigní
  - vzácné
- maligní
  - lymfom
    - rovněž v tenkém a tlustém střevě
  - karcinoid
    - také ve střevě, pankreatu, bronších a plicích
  - karcinom
    - ohraničený x difuzní
    - etiologie
      - složení stravy!
        - » dusičnany ☐ dusitany ☐ nitrosaminy (= mutageny)
        - » karcinogeny z uzeného masa
        - » nedostatek vlákniny (zpomalené vyprazdňování, delší kontakt škodlivin se sliznicí)
        - » aflatoxiny
      - kouření
      - H. pylori/atrofická gastritida



# Crohnova choroba

- chronický zánětlivý proces postihující převážně tenké střevo
- častější u žen
  - mezi 30. a 60. rokem
- etiopatogeneze
  - genetické faktory
  - infekce
  - změny imunitního systému
    - ↑ IgG, IgA, IgM
- charakter zánětu
  - postižení všech vrstev stěny GIT
  - možný vřed až penetrace
  - střídání postižených a nepostižených okrsků
  - stenóza
- projevy
  - průjemy, bolesti břicha
  - teplota

# Ulcerózní kolitida

- postihuje iniciálně rektum
  - ne však tenké střevo
- charakter zánětu
  - sliznice a submukóza
    - v těžkých případech i svalovina
  - difúzní
- průběh
  - dlouhá klidová období
  - exacerbace v nárazech
    - jaro, podzim
- etiologie
  - infekce
  - imunitní systém
  - autoimunita
    - protilátky proti tropomyozinu
- projevy
  - hemoragické průjmy
  - těžší formy
    - únava, slabost, hubnutí
  - mimostřevní projevy
    - klouby, kožní změny

# Nespecifické střevní záněty

