

# Patofyziologie trávicího systému

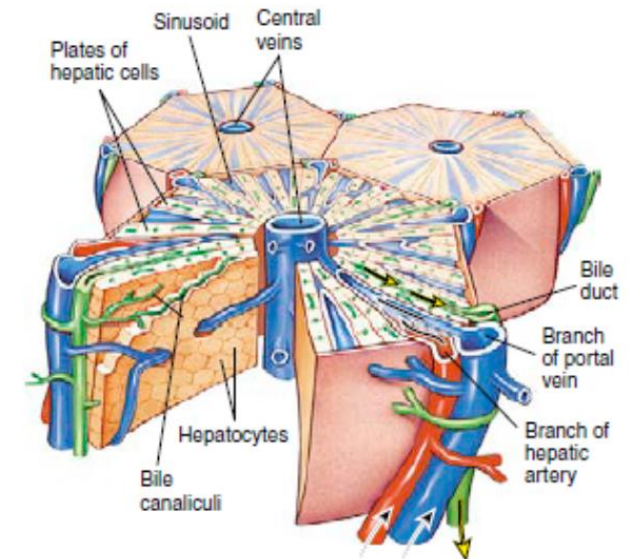
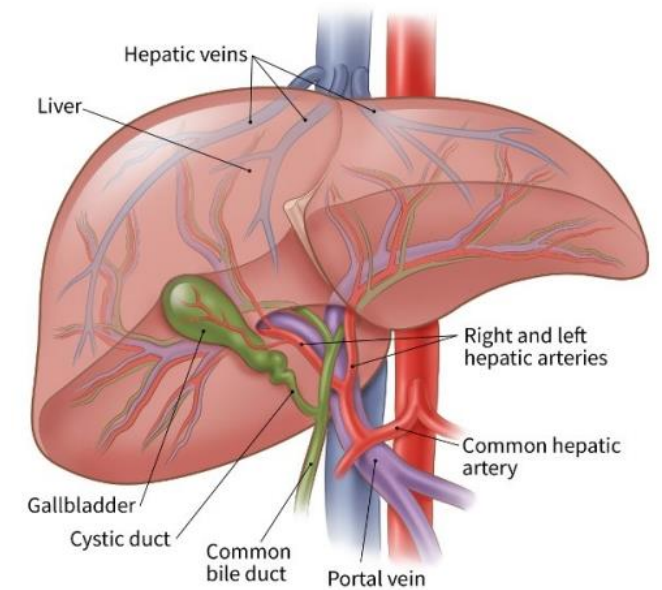
Játra

# Funkce jater

- komplexní metabolické funkce
  - sacharidy
    - glykogen, glukoneogeneze
  - lipidy
    - vychytávání lipoproteinů, syntéza cholesterolu
    - syntéza TG
  - proteiny
    - trans- a deaminace AK, proteosyntéza
- tvorba žluči
- metabolismus hemu
- biotransformace a detoxifikace
  - hormony, léky, cizorodé látky
  - amoniak ze střeva
- skladování vitaminů a minerálů
  - železo, měď
  - vitaminy A, B<sub>12</sub> a D

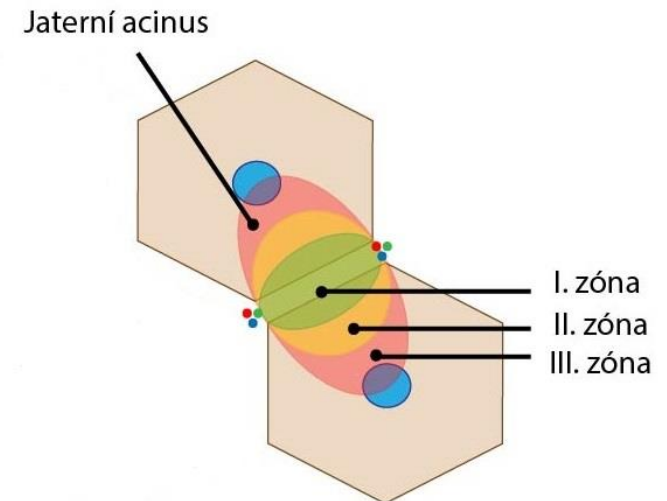
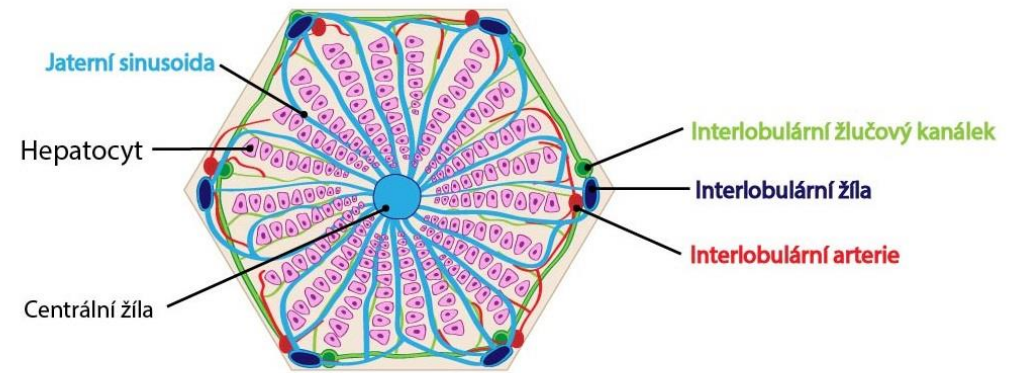
# Anatomie a histologie jater

- hmotnost asi 1500 g
- 2 laloky
- kolem jater pouzdro capsula Glissoni
- parenchym
  - tvořen hepatocyty
    - uspořádanými do trámců
  - mezi trámci probíhají jaterní sinusoidy
    - fenestrované endotelové buňky
    - Kupfferovy buňky
  - Disseho prostor
    - štěrbina mezi endotelem krevních sinusoid a hepatocyty
  - Itovy buňky
    - skladování tuků a vitamínu A
    - patologicky diferenciací v myofibroblasty a syntéza kolagenu



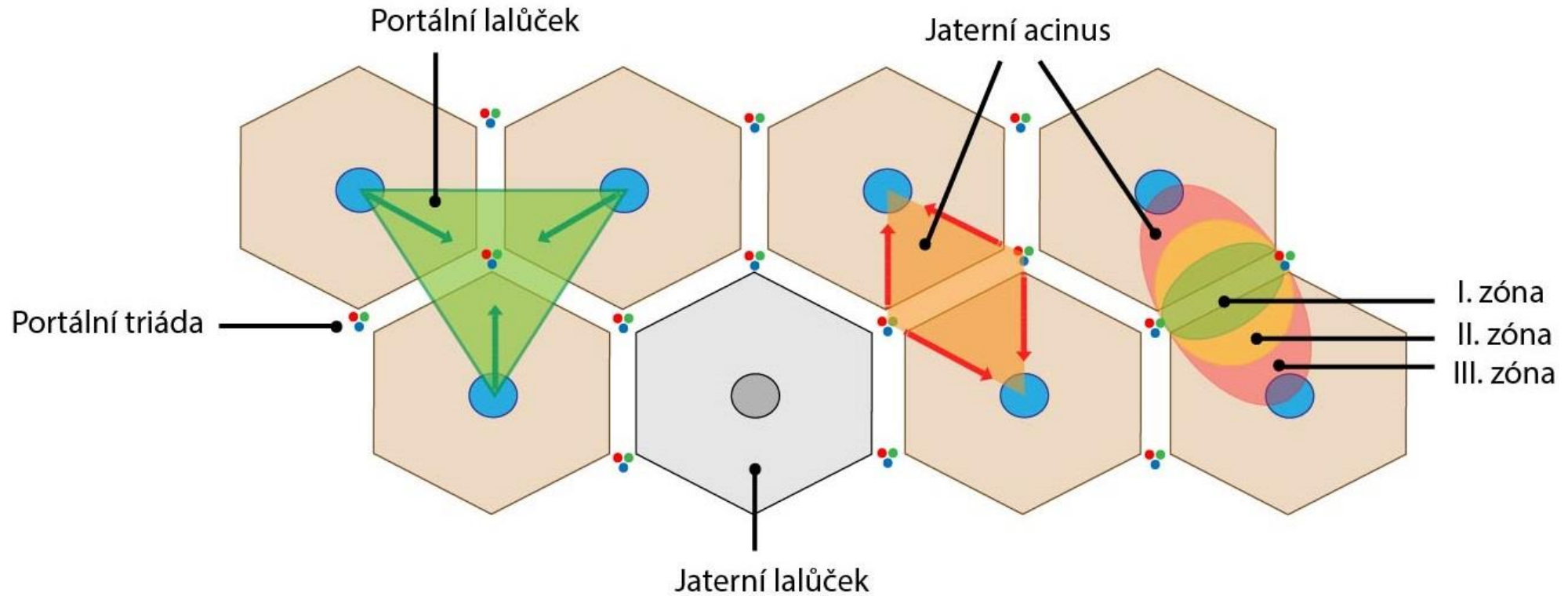
# Mikroskopická struktura jater

- základní morfologickou jednotkou je jaterní lalůček (lobulus)
  - ohraničen tenkou vrstvou kolagenního vaziva
  - ve vazivu portální triáda
    - venula z v. portae, arteriola z a. hepatica a žlučový kanálek
- základní funkční jednotkou je jaterní acinus
  - v centru se nachází portální prostor
  - centrální žíly jsou na jeho periferii
  - 3 koncentrické zóny
    - periportální – zóna I
      - nejvyšší zásobením kyslíkem a živinami
      - převládá glukoneogeneze a proteosyntéza
    - intermediální – zóna II
    - periferní – zóna III
      - nejnižší zásobením kyslíkem a živinami
      - převažuje detoxikace



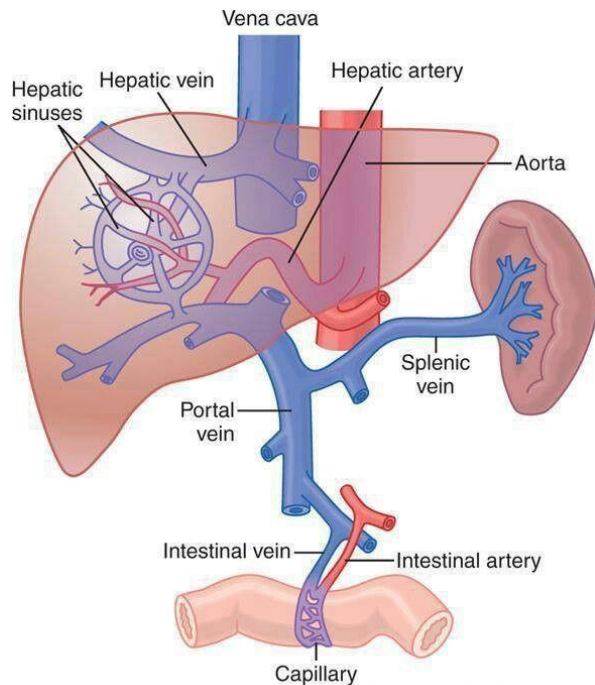
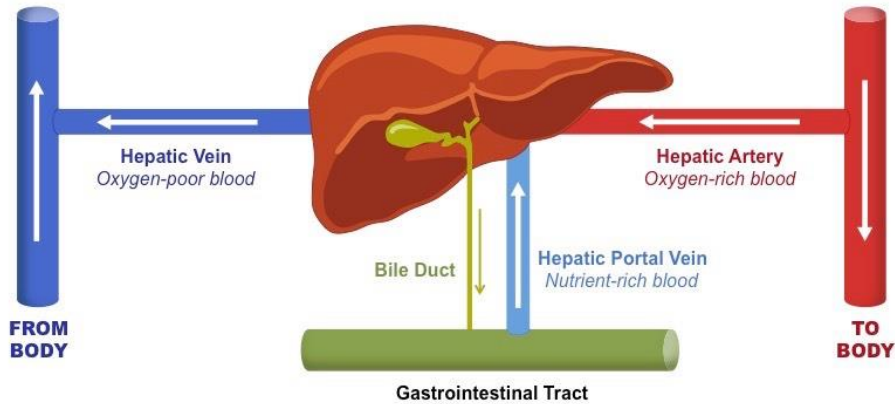
(Funkce buněk a lidského těla – multimediální skripta)

# Jaterní lalůček vs. acinus



(Funkce buněk a lidského těla – multimediální skripta)

# Krevní zásobení jater



[www.facebook.com/doctorbhanuprakash](http://www.facebook.com/doctorbhanuprakash)

- metabolické funkce
  - nutný dostatečný přívod krve
- asi 1500 ml krve/min
- vena portae (60 %, 1000 – 1200 ml krve/min)
  - krev ze splanchniku – funkční zásobení
    - kapilární síť žaludku, střeva, pankreatu a sleziny se stéká v portální větvi
    - její větve obtékají jaterní lalůčky
      - v. interlobulares a circumlobulares
    - vstupují do nich jako sinusoidy, které se spojují v centrální žíly
- arteria hepatica (40 %, 400 – 500 ml krve/min)
  - nutriční zásobení
    - také ústí do sinusoid a poté do centrální žíly
- vena hepatica
  - drenáž z jater
    - centrální žíly se spojují v pravou a levou jaterní žílu, která ústí do dolní duté žíly

# Metabolické funkce jater

- metabolismus tuků
  - triglyceridy do jater
    - hydrolýza na glycerol a volné mastné kyseliny
      - tvorba ATP
      - uvolnění do krve (lipoproteiny)
    - syntéza fosfolipidů a cholesterolu
- metabolismus sacharidů
  - skladování i uvolnění sacharidů
  - glykogenolýza, glukoneogeneze
- metabolismus proteinů
  - deaminace
    - odštěpení amoniaku z AK
      - konverze na močovinu a vyloučení ledvinami
  - syntéza
    - plazmatických proteinů
    - neesenciálních AK

# Další funkce jater

- cévní a hematologické
  - velké množství krve v játrech
  - Kupfferovy buňky
    - v sinusoidech
    - odstranění bakterií a cizích částic z portální krve
  - syntetizují
    - protrombin, fibrinogen
    - faktory I, II, VII, IX a X
    - nutný vitamin K
      - žlučové kyseliny –absorpce tuků
- exkreční
  - žluč
- detoxifikace
  - biotransformace
    - exo- a endogenních chemických látek
    - cizích molekul, hormonů
  - většinou protektivní
    - výjimka acetaldehyd z alkoholu
  - aktivace některých léků
    - cyklofosfamid
- skladování minerálů a vitaminů
  - železo a měď
  - vitaminy B<sub>12</sub> a D (měsíce)
  - vitamin A (zásoba na roky)



# Etiologie poškození jater

- infekce
  - virové
    - hepatitidy
    - inf. mononukleóza
  - bakteriální
  - parazitární
- toxické látky
  - alkohol
  - léky
  - faloidin
  - chemikálie
- autoimunita
  - autoimunitní hepatitida
  - primární biliární cirhóza
- metabolické poruchy
  - hereditární hemochromatóza
  - Wilsonova choroba
- nádory
  - primární
  - metastázy

# Příznaky jaterního onemocnění

- hlavní onemocnění jater
  - primární
    - virová hepatitida,
    - alkohol, NAFLD, HCC
  - sekundární
- buněčná a tkáňová odpověď na poškození
  - degenerace hepatocytů
  - nekróza a apoptóza
  - zánět, regenerace, fibróza
- několik klinických syndromů vznikajících jako důsledek jaterního onemocnění
  - jaterní selhání
  - cirhóza
  - portální hypertenze
  - poruchy metabolismu bilirubinu (ikterus, cholestáza)

Test Category	Serum Measurement*
Hepatocyte integrity	Cytosolic hepatocellular enzymes <sup>†</sup> <i>Serum aspartate aminotransferase (AST)</i> <i>Serum alanine aminotransferase (ALT)</i> <i>Serum lactate dehydrogenase (LDH)</i>
Biliary excretory function	Substances normally secreted in bile <sup>†</sup> <i>Serum bilirubin</i> <i>Total: unconjugated plus conjugated</i> <i>Direct: conjugated only</i> <i>Delta: covalently linked to albumin</i> Urine bilirubin Serum bile acids Plasma membrane enzymes (from damage to bile canaliculus) <sup>†</sup> <i>Serum alkaline phosphatase</i> <i>Serum <math>\gamma</math>-glutamyl transpeptidase</i> <i>Serum 5'-nucleotidase</i>
Hepatocyte function	Proteins secreted into the blood <i>Serum albumin</i> <sup>†</sup> <i>Prothrombin time</i> <sup>†</sup> (factors V, VII, X, prothrombin, fibrinogen) Hepatocyte metabolism <i>Serum ammonia</i> <sup>†</sup> Aminopyrine breath test (hepatic demethylation) <sup>†</sup> Galactose elimination (intravenous injection) <sup>†</sup>

# Reakce jater na poškození

- lehčí poškození
    - zvýšená permeabilita membrány
    - zhoršení některých metabolických dějů
    - možná steatóza
  - závažnější poškození
    - zánik buněk
      - velká funkční rezerva a schopnost regenerace
  - dlouhodobě nebo silně poškozená játra
    - fibróza – zvýšená produkce vaziva
- mechanismy změn
    - cytokiny
      - jejich produkce je stimulována alkoholem, viry a toxiny, později se uplatňuje endotoxin
      - stimulované Kupfferovy buňky
        - produkce TNF a Il-6
      - aktivace Itových buněk
        - pomocí TGF- $\beta$

# Jaterní selhání

- játra neplní své funkce
  - nejtěžší stupeň jaterní insuficience
    - při ztrátě 80-90 % jaterního parenchymu
  - narušení vitálních funkcí organismu
- rozdělení podle průběhu
  - akutní
    - hepatitida s těžkým průběhem, otravy, závažné poruchy oběhu
  - chronické
    - cirhóza
- rozdělení podle příčiny
  - endogenní
    - jaterní onemocnění
  - exogenní
    - zevní faktor při stávající jaterní chorobě
      - alkohol, léky, operace, bílkoviny
- při vzniku příznaků a důsledků se uplatňují 2 složky
  - hepatocelulární insuficience
  - portální hypertenze s kolaterálním oběhem
- klinické příznaky selhání jater
  - četné
  - souvisí s množstvím jaterních funkcí a vztahy s ostatními orgány
  - ikterus
  - hypoalbuminemie
  - hyperamonemie
  - palmární erytém
  - pavoučkovité névy

# Komplikace spojené s jaterním selháním

- jaterní encefalopatie
- hepatorenální syndrom
- hepatopulmonární syndrom

# Jaterní encefalopatie

- porucha funkce mozku v souvislosti s jaterním poškozením a/nebo portokaválními zkraty
- porucha neurotransmise v CNS
- neuropsychologický syndrom
  - poruchy chování, vědomí
  - flapping tremor
- manifestace
  - porucha vědomí
    - od malých abnormalit až po hluboké koma a smrt
- akutní forma
  - vzniká při fulminantním jaterním selhání
  - rychlá progresse
    - kóma, křečové záchvaty, otok mozku
- chronická forma
  - multifaktoriální
  - průnik toxicky působících látek do mozku
    - amoniak
      - produkt metabolismu bílkovin v játrech
      - vzniká ve střevě působením bakterií a je odbouráván v játrech
      - vysoký přísun bílkovin do střeva vyvolává nebo zhoršuje encefalopatii
        - Potrava, krvácení
  - další faktory
    - toxické látky ze střeva
      - mastné kyseliny, merkaptany
    - zvýšená propustnost hematoencefaické bariéry
    - změny energetického metabolismu mozku
    - endotoxiny, cytokiny, oxid dusnatý

# Další komplikace

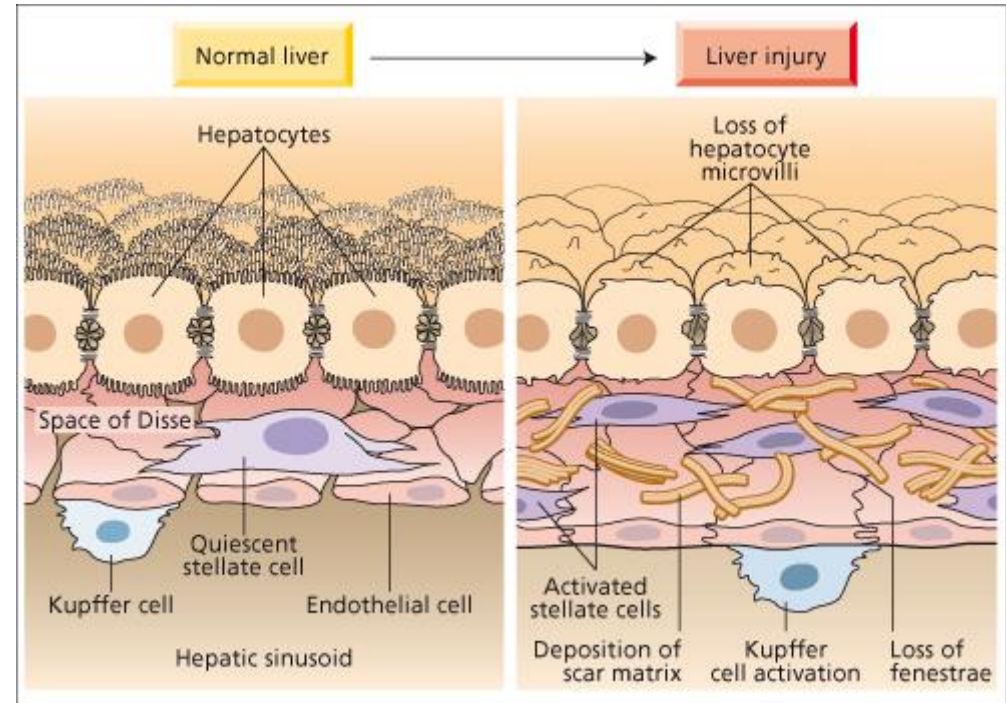
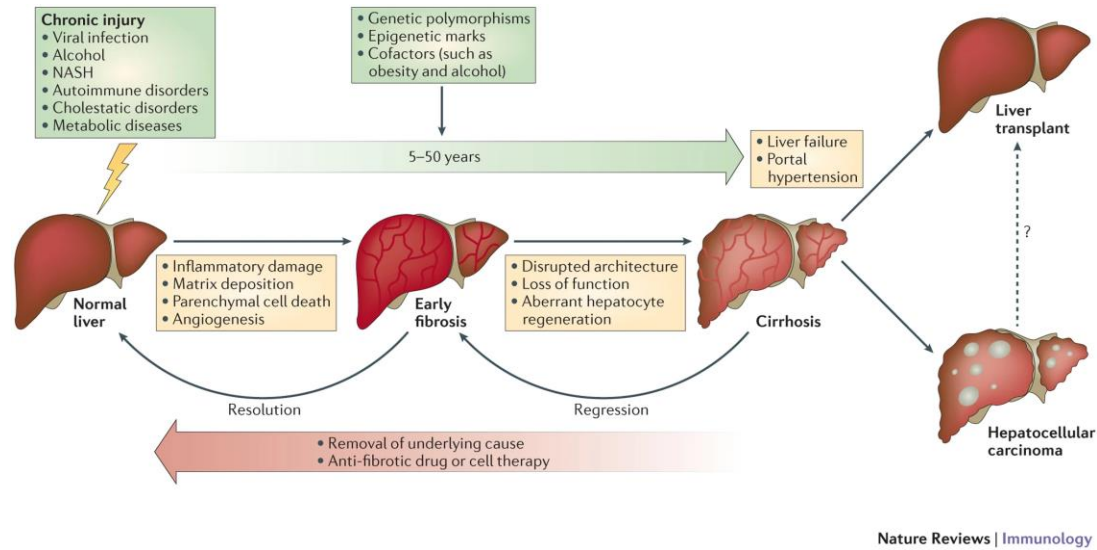
## • hepatorenální syndrom

- selhání ledvin u pacientů se závažným onemocněním jater
  - není známá příčina selhání ledvin
- etiopatogeneze
  - systémová vazodilatace a snížená perfuze ledvin
  - vazokonstrikce aferentní renální arterioly
  - změněná produkce vazoaktivních látek v ledvině
- projevy
  - pokles diurézy
  - zvýšený kreatinin v krvi

## • hepatopulmonární syndrom

- 3 znaky
  - chronické onemocnění jater
  - hypoxemie
  - dilatace plicních cév
- patologická dilatace plicních kapilár spojená s dušností a hypoxemií
  - ventilačně-perfuzní nerovnováha
  - omezená difuze kyslíku
- hlavní mechanismus
  - zvýšená produkce NO v plicích

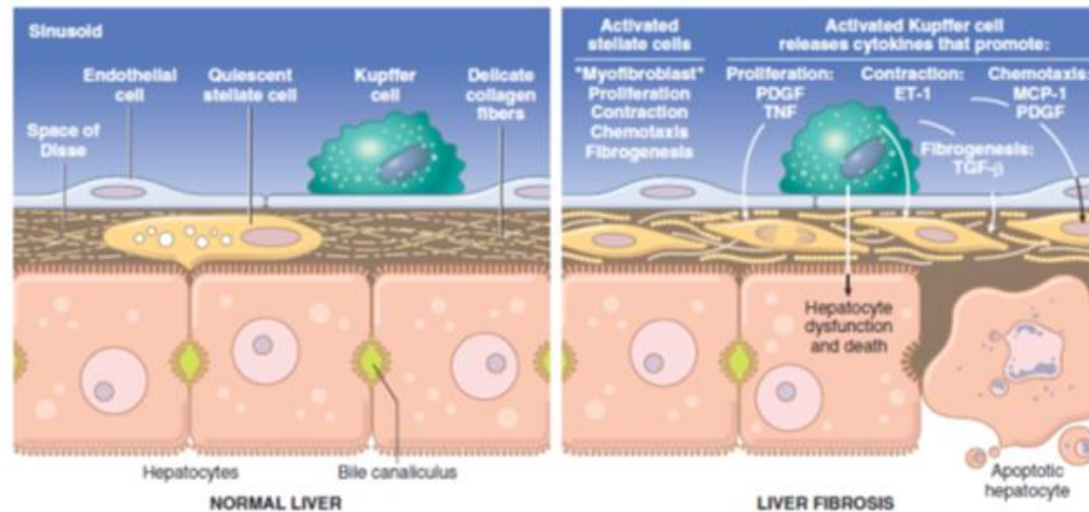
# Jaterní fibróza





# Cirhóza

- v ČR 40 –60 tis. pac. s jaterní cirhózou
  - 2000 úmrtí ročně
    - zodpovídá za většinu úmrtí spojených s onemocněním jater
- nejčastější příčiny
  - alkohol, virová hepatitida, NASH
  - vzácněji biliární onemocnění a hereditární hemochromatóza



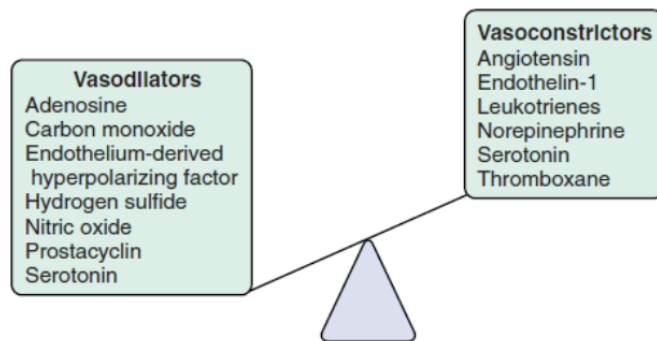
- ireverzibilní přestavba jaterní tkáně
  - lalůčky, cévy, vazivo
  - známky fibrózy, nekrózy a uzlovité regenerace zbývajících hepatocytů
  - úbytek funkčního parenchymu
    - jaterní selhání
  - rozrušení normální architektury jater
    - především jaterní cirkulace
    - rozvoj portální hypertenze
  - zvýšené riziko karcinomu
- centrální patogenetické procesy
  - smrt hepatocytů
  - depozice extracelulární matrice
  - cévní reorganizace

# Retence tekutin a ascites

- ascites
  - přítomnost tekutiny v peritoneální dutině
  - nejčastější komplikace cirhózy
  - špatná prognóza
- patogeneze
  - vazodilatace splanchnické oblasti
    - RAAS
    - expanze volumu
    - při jaterní insuficienci rovněž snížen metabolismus aldosteronu a ADH
      - jejich působení trvá déle

# Portální hypertenze

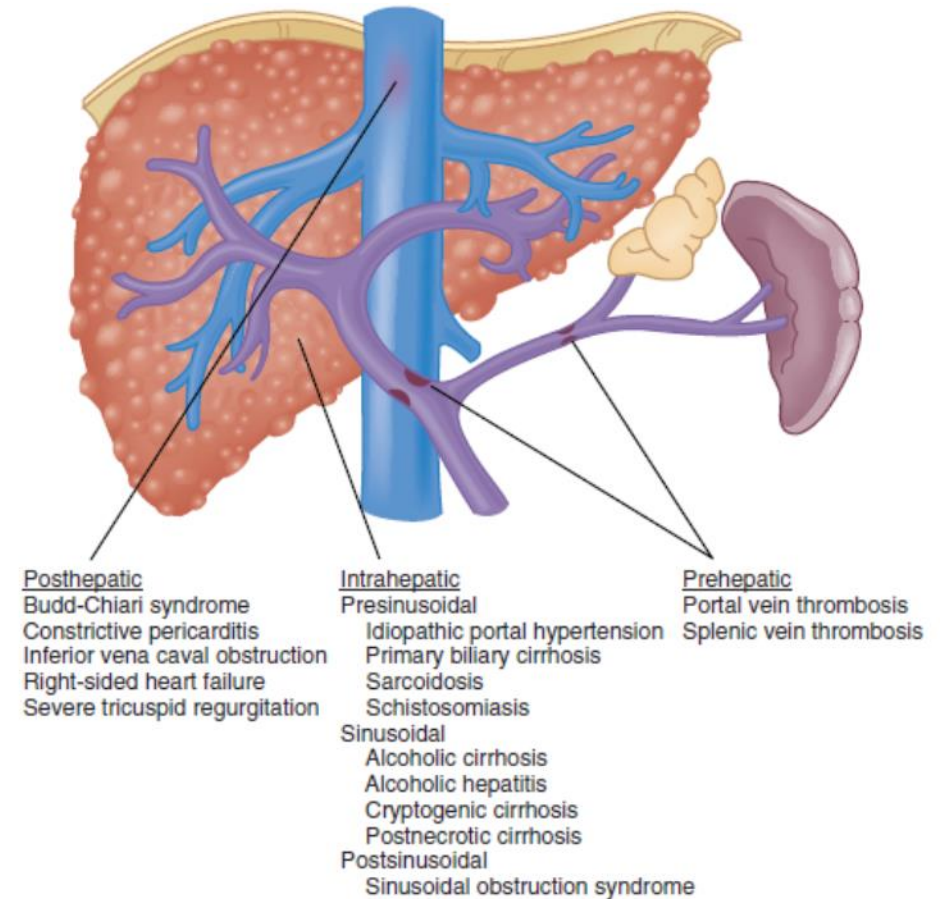
- zvýšení tlaku v řečišti v. portae nad 5 mm Hg
  - klinický význam má portosystémový gradient, spíše než absolutní hodnota tlaku
- rozvoj kolaterál s rizikem vzniku krvácení
- poruchy regulace splanchnického řečiště



- mechanizmy
  - zvýšená intrahepatální rezistence
    - mechanické faktory
      - fibróza, cirhóza
    - hemodynamické změny
      - vazokonstrikce
      - ↓ odpověď na látky s vazodilatačním účinkem
      - NO x ET-1
  - hyperdynamická cirkulace
    - vazodilatace
      - splanchnik
        - endotel – tvorba NO
    - ↑ srdeční výdej

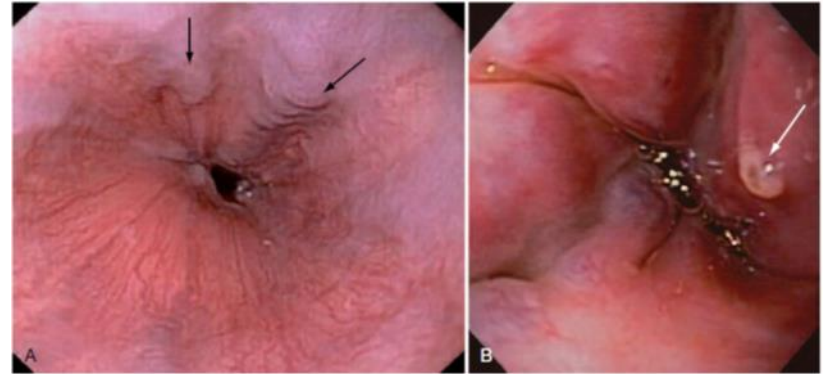
# Portální hypertenze

- zvýšení tlaku v řečišti v. portae nad 5 mm Hg
- lokalizace
  - prehepatální
    - trombóza v. portae
  - hepatální
    - cirhóza (= porucha průtoku krve játry)
  - posthepatální
    - srdeční selhání
    - trombóza jaterních žil (Budd-Chiari syndrom)



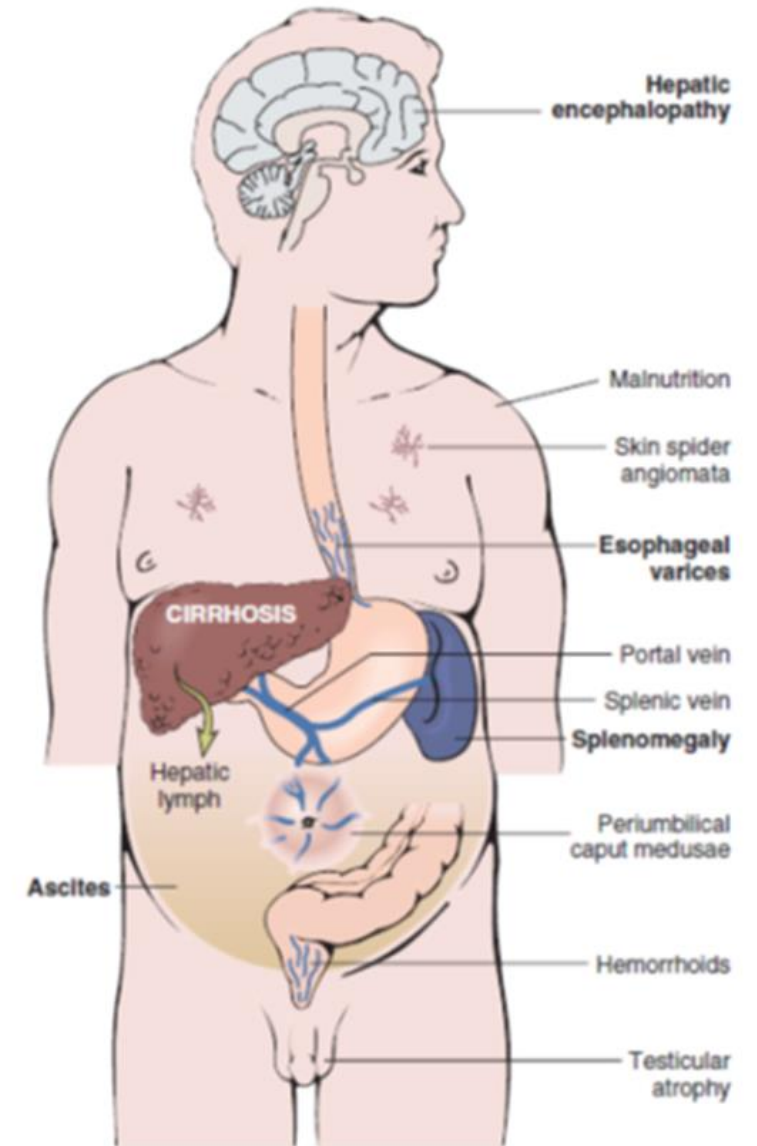
# Kolaterální cirkulace a varixy

- kolaterály
  - rektum
  - retroperitoneum
  - jícn a žaludek



# Důsledky portální hypertenze

- jaterní encefalopatie
- ascites
  - tekutina v peritoneální dutině
  - důsledek portální hypertenze, hypoalbuminemie a retence Na (aldosteron)
- portosystémové zkraty
  - obtékání krve mimo játra do systémového řečiště
    - za normálních okolností drobné žíly umožňující odtok z v. portae, pokud jsou vystaveny většímu tlaku hrozí krvácení
      - vv. oesophageae – jícnové varixy
      - vv. rectales - hemoroidy
      - vv. paraumbilicales – caput medusae
- splenomegalie



# Poruchy koagulace

- játra syntetizují koagulační faktory
  - V, VII, IX, X
- Quickův čas
  - konverze protrombinu na trombin
  - aktivace vnější cesty
- aPTT
  - vnitřní cesta
- klinické projevy
  - vnější
    - petechie, hematomy
  - vnitřní

# Ikterus

**TABLE 18-2 Causes of Jaundice**

**PREDOMINANTLY UNCONJUGATED HYPERBILIRUBINEMIA**

Excess production of bilirubin

Hemolytic anemias

Resorption of blood from internal hemorrhage (e.g., alimentary tract bleeding, hematomas)

Ineffective erythropoiesis (e.g., pernicious anemia, thalassemia)

Reduced hepatic uptake

Drug interference with membrane carrier systems

Some cases of Gilbert syndrome

Impaired bilirubin conjugation

Physiologic jaundice of the newborn (decreased UGT1A1 activity, decreased excretion)

Breast milk jaundice ( $\beta$ -glucuronidases in milk)

Genetic deficiency of UGT1A1 activity (Crigler-Najjar syndrome types I and II)

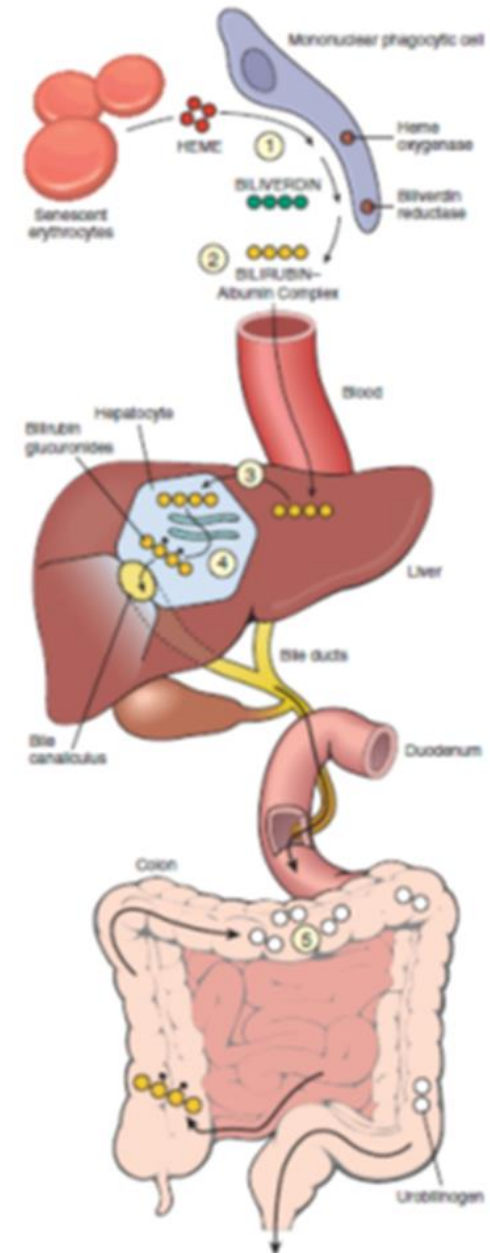
Gilbert syndrome

Diffuse hepatocellular disease (e.g., viral or drug-induced hepatitis, cirrhosis)

**PREDOMINANTLY CONJUGATED HYPERBILIRUBINEMIA**

Deficiency of canalicular membrane transporters (Dubin-Johnson syndrome, Rotor syndrome)

Impaired bile flow





# Dědičné hyperbilirubinemie

**TABLE 18-3 Hereditary Hyperbilirubinemias**

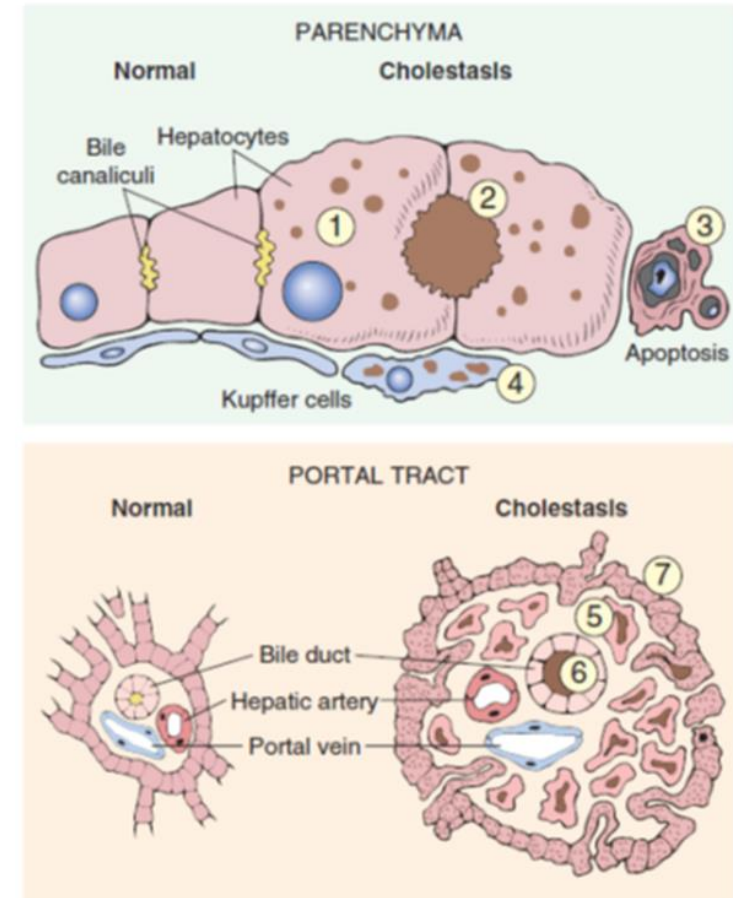
Disorder	Inheritance	Defects in Bilirubin Metabolism	Liver Pathology	Clinical Course
<b>UNCONJUGATED HYPERBILIRUBINEMIA</b>				
Crigler-Najjar syndrome type I	Autosomal recessive	Absent UGT1A1 activity	None	Fatal in neonatal period
Crigler-Najjar syndrome type II	Autosomal dominant with variable penetrance	Decreased UGT1A1 activity	None	Generally mild, occasional kernicterus
Gilbert syndrome	Autosomal recessive	Decreased UGT1A1 activity	None	Innocuous
<b>CONJUGATED HYPERBILIRUBINEMIA</b>				
Dubin-Johnson syndrome	Autosomal recessive	Impaired biliary excretion of bilirubin glucuronides due to mutation in canalicular multidrug resistance protein 2 (MRP2)	Pigmented cytoplasmic globules; ?epinephrine metabolites	Innocuous
Rotor syndrome	Autosomal recessive	Decreased hepatic uptake and storage? Decreased biliary excretion?	None	Innocuous

# Etiologie poškození jater

- infekce
  - virové
    - hepatitida
    - EBV
  - parazitární
    - schistosomóza
- alkohol
- toxické látky
  - faloidin, tetrachlormetan, aflatoxin
- léky
  - rozdílná citlivost u různých lidí
  - paracetamol
    - při vysokých dávkách metabolizace alternativní cestou (P450 CYP2E1)
      - stimulace alkoholem
- oběhové poruchy
- nádory
- metabolické poruchy
  - hromadění různých látek a metabolitů v jaterní tkáni
    - hereditární hemochromatóza
    - Wilsonova choroba

# Cholestáza

- ↓ tvorba a odtok žluči
  - hromadění žlučových pigmentů v jaterním parenchymu
- ↑ ALP a GGT
- rozdělení
  - intrahepatální
  - extrahepatální
- příznaky
  - ikterus, pruritus
  - symptomy střevní malabsorpce
- morfologie
  - akumulace žluč. barviva v jaterním parenchymu
  - distenze žlučových cest

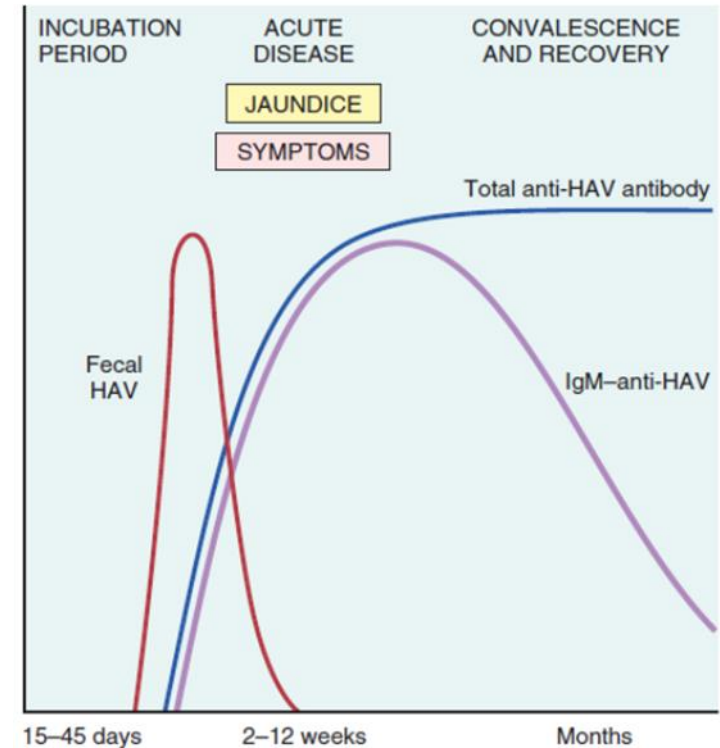


# Primární biliární cirhóza

- destruktivní zánětlivé onemocnění intrahepatálních žlučvodů
  - jejich destrukce vede k cholestáze
  - důsledkem je progresivní fibróza až cirhóza s jaterním selháním
- autoimunitní cholestatické onemocnění nejasné etiologie
- 90 % ženy
  - mladší a střední věk
- příznaky
  - svědění, ikterus
  - ↑ ALP a GGT
  - zvýšená pigmentace kůže
  - hepatomegalie
  - protilátky M2
- patogeneze
  - genetická predispozice
  - postupná destrukce žlučvodů cytotoxickými T lymfocyty
  - produkce cytokinů
    - poškození epitelu i hepatocytů
    - granulomatózní zánět
  - hepatotoxický účinek žlučových kyselin

# Virová hepatitida A

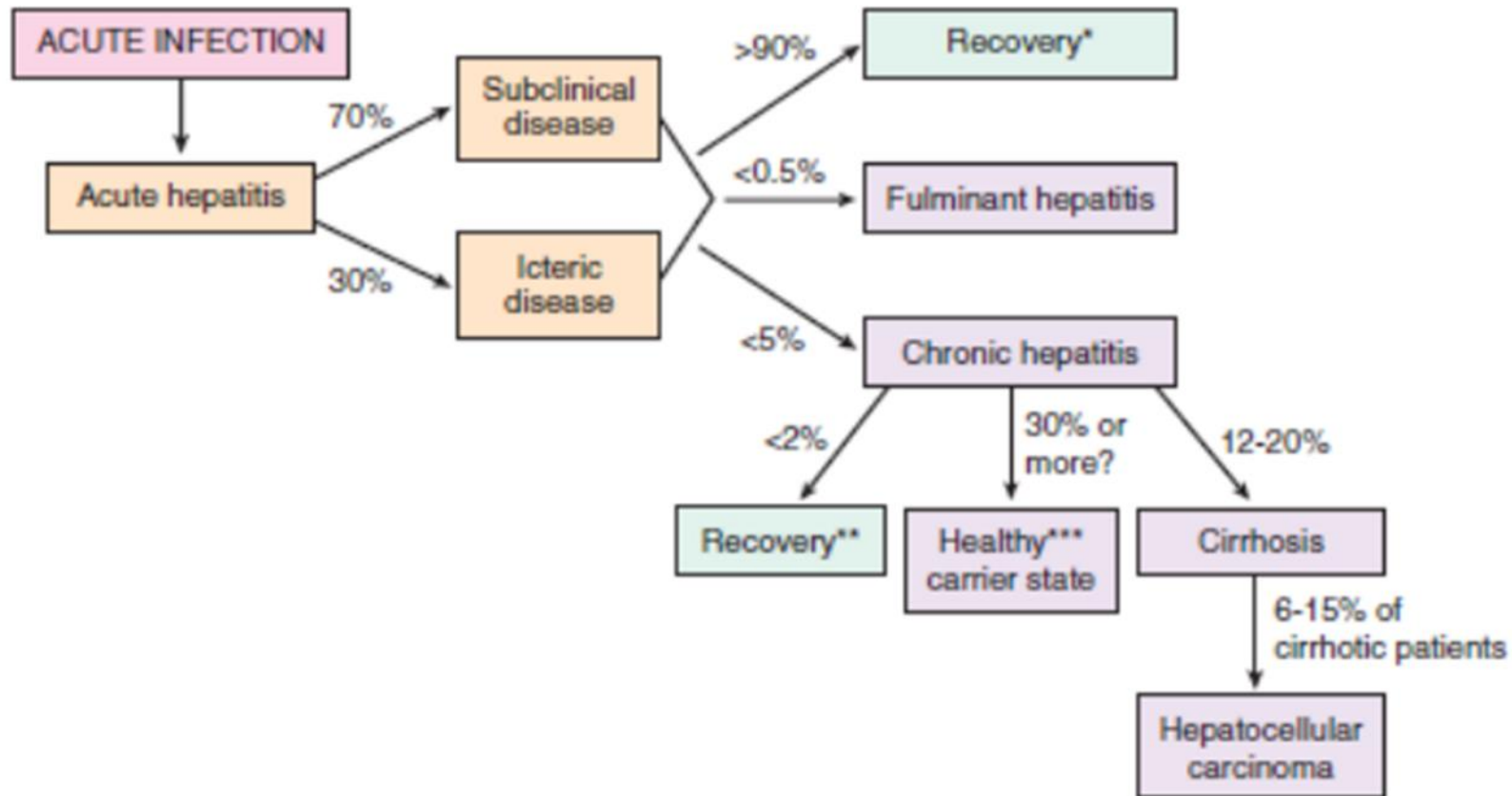
- RNA virus
- většinou benigní
- přenos
  - fekálně-orální cesta
- jaterní postižení způsobeno imunitní reakcí
- průběh onemocnění závisí na věku
- symptomatické léčba
- profylaxe



# Virová hepatitida B

- závažný problém
  - chronická infekce u 350-400 mil. lidí
  - 10.-11. nejčastější příčina smrti celosvětově
- přenos
  - krví
    - uživatelé drog, transfuze
  - transplacentární
  - sexuální
- virus není přímo cytotoxický
  - zánik hepatocytů vyvolán imunitní reakcí
  - uplatňuje se i apoptóza
- klinický obraz
  - inkubační doba 2 – 3 měsíce
  - akutní HBV
  - chronická HBV
    - zhruba u 10 %
  - variabilní průběh
    - souvisí s vlastnostmi viru a jeho variabilitou
- komplikace
  - fulminantní hepatitida
  - chronická hep.
  - jaterní cirhóza
  - hepatocelulární karcinom
- profylaxe

# Průběh infekce HBV



# Virová hepatitida C

- jedna z hlavních příčin chronických jaterních onemocnění (až 60 %)
- 170 – 200 mil. lidí celosvětově
- často bezpříznakový průběh
  - progrese do cirhózy a HCC
- RNA virus ze skupiny flavivirů
  - velká variabilita
- přechod do chronicity až u 80 %
- vysoké riziko vzniku karcinomu
- přenos
  - obdobný jako u HBV
- 60 % nově vzniklých HCV
  - narkomani
- metody detekce HCV
  - sérologické
  - molekulárně-biologické



# Další virové hepatitidy

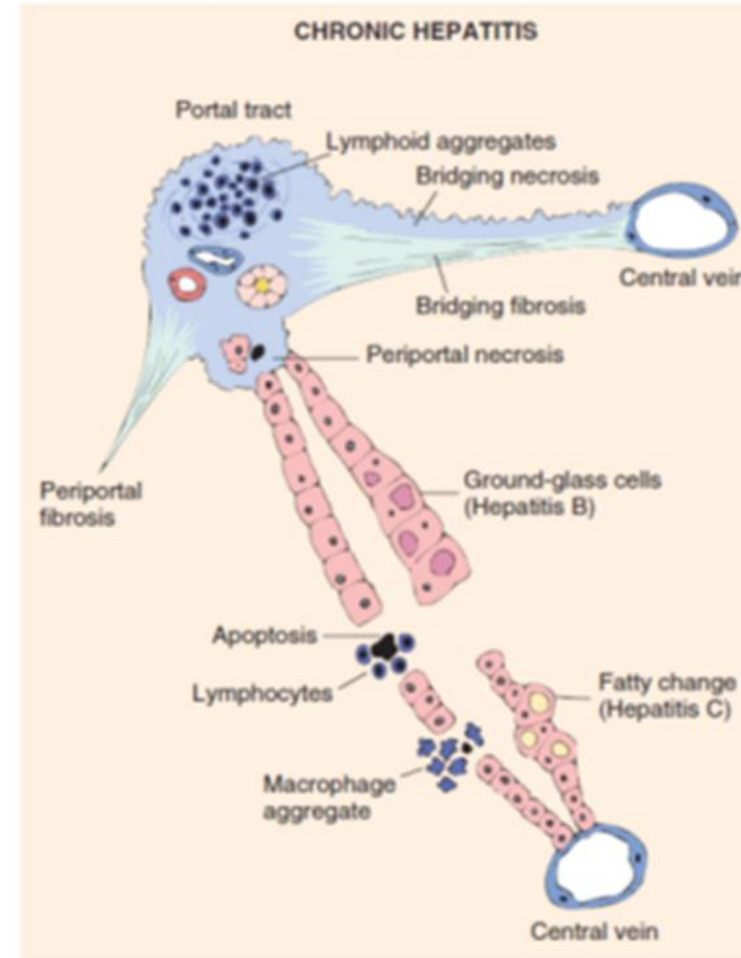
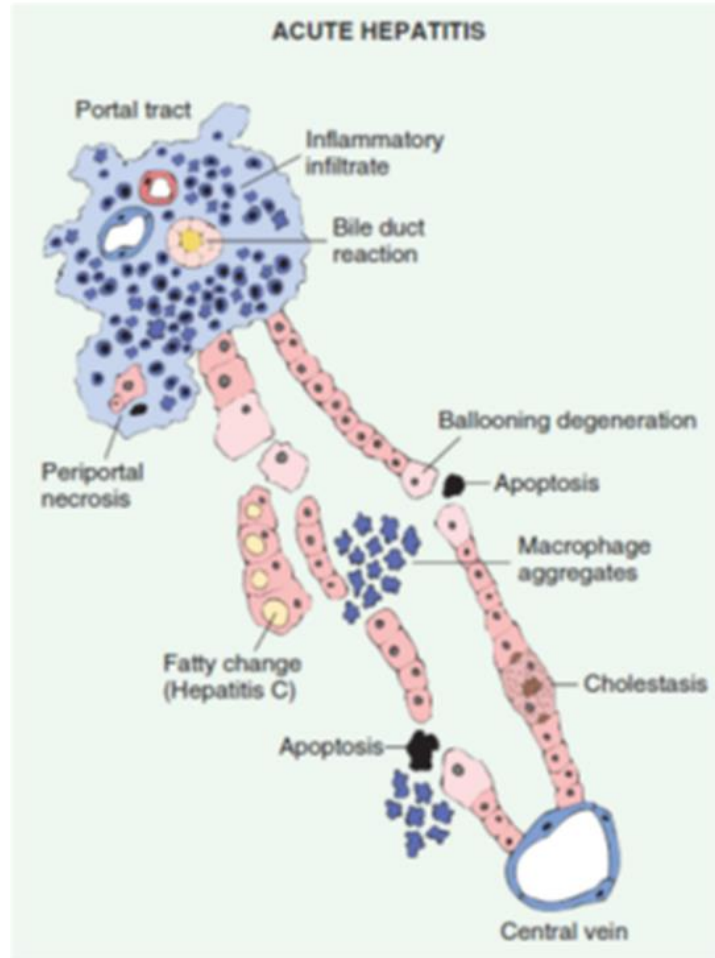
- hepatitida D

- výskyt pouze současně s HBV
  - HDV je defektním virem – není schopen samostatné replikace
  - možné cytopatické působení viru na hepatocyty
  - závažnější než samotná HBV
  - u 5 % nemocných s HBV
- přenos
  - krev, uživatelé drog

- hepatitida E

- enterální přenos
- v tropických oblastech

# Akutní vs. chronická hepatitida



# Autoimunitní hepatitida

- důsledek autoimunitních mechanismů zaměřených proti játrům
- příčina spuštění procesu není známa
  - genetická predispozice
    - antigeny HLA
  - infekční faktory
    - viry hepatitidy, EBV
  - chemické faktory
- typ 1 a 2
- ženy/muži 3,5:1
- chronické onemocnění
- jsou přítomny protilátky
- imunosupresivní léčba
  - sklon k recidivám
  - u části pacientů nefunguje

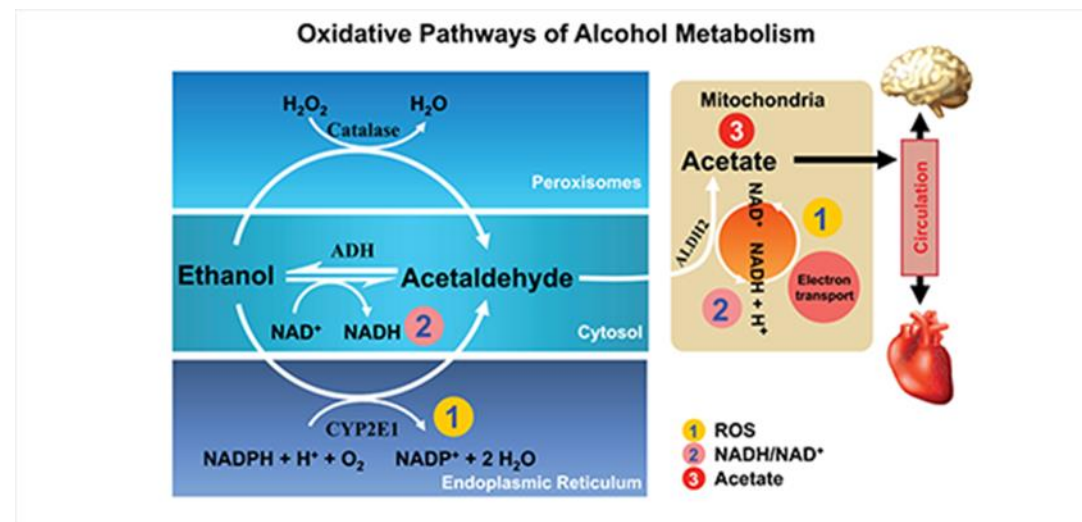
# Jaterní poškození vyvolané alkoholem

- pivo 10° - 16 gramů alkoholu
- 2 dl vína asi 20 gramů
- 40 ml 40% destilátu asi 13 gramů
- výpočet pro zjištění množství alkoholu v nápoji
  - $\frac{0,8 \text{ (hustota etanolu)} \times \text{obsah sklenice/láhve (ml)} \times \text{koncentrace alkoholu (\% obj.)}}{100}$
- zdravá játra odbourají 0,1 g etanolu na jeden kilogram hmotnosti za hodinu



# Jaterní poškození vyvolané alkoholem

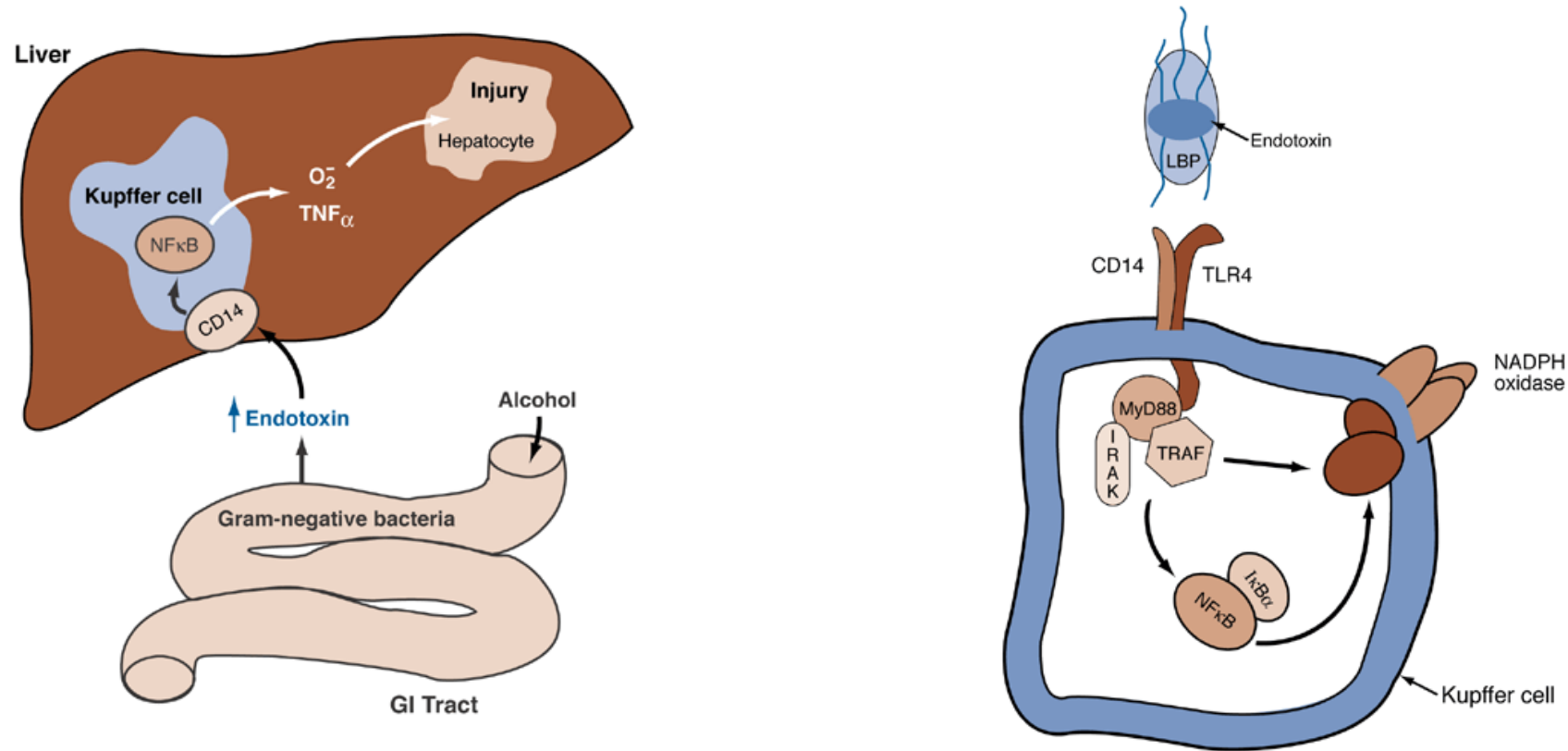
- rizikové množství?
  - pravděpodobně ani malé dávky nejsou bez rizika
- 3. nejčastější příčina předčasné smrti



# Metabolismus alkoholu

- vstřebávání
- odstranění z těla
  - oxidace: 90-98 %
  - dech, moč: 2-10 %
- metabolizace
  - alkoholdehydrogenáza
    - v cytosolu
    - i v žaludku
  - aldehyddehydrogenáza
  - cytochromy
- komplexní mechanismus působení
  - poškození buněčných membrán
  - zásah do metabolismu
    - převaha syntézy mastných kyselin nad jejich oxidací
    - inhibice glukoneogeneze
  - zdroj energie
  - zvýšení permeability střeva
    - zvýšené množství endotoxinu ze střeva do oběhu
      - aktivace Kupfferových buněk k produkci cytokinů a superoxidu

# Alkohol, střevo, játra a endotoxin



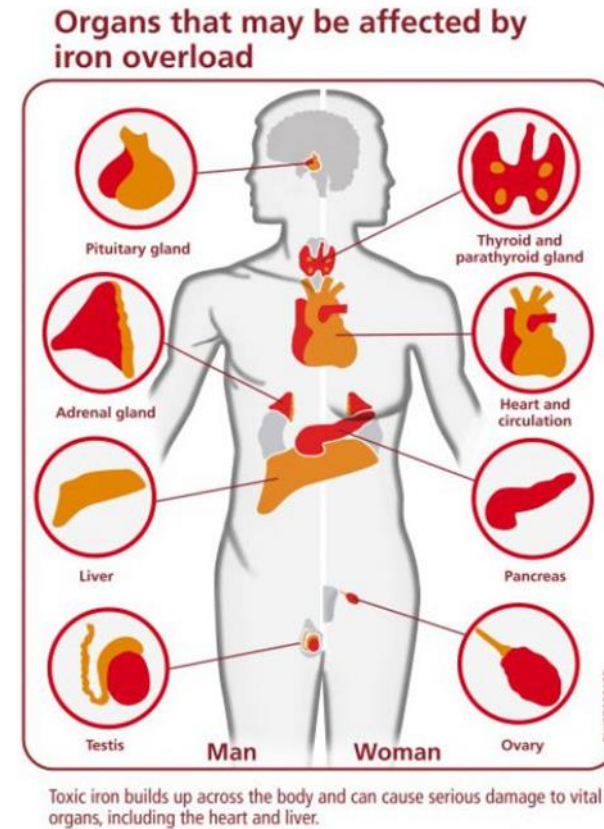
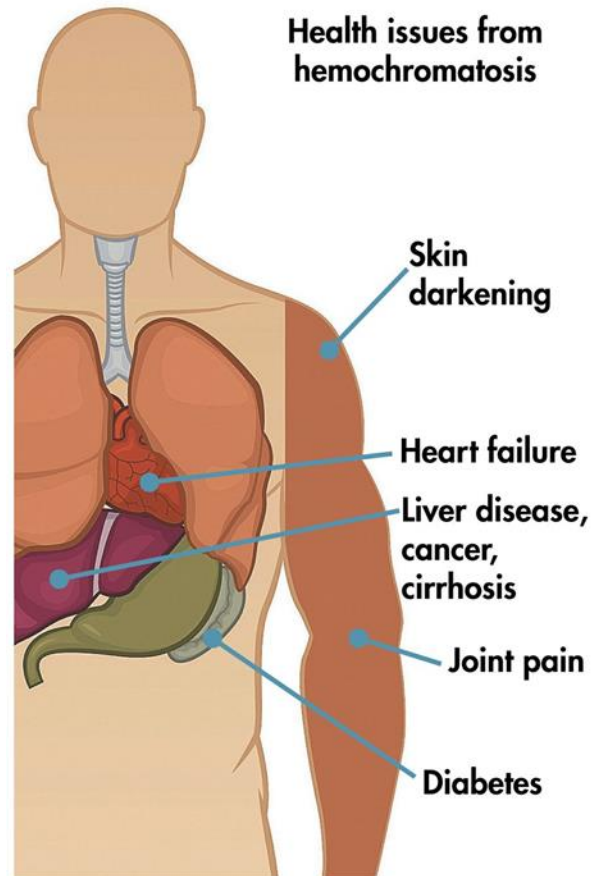
- alkohol zvyšuje vstřebávání endotoxinu ze střeva
- endotoxin aktivuje Kupfferovy buňky v játrech
  - produkce cytokinů a superoxidu

# Jaterní steatóza a steatohepatitida

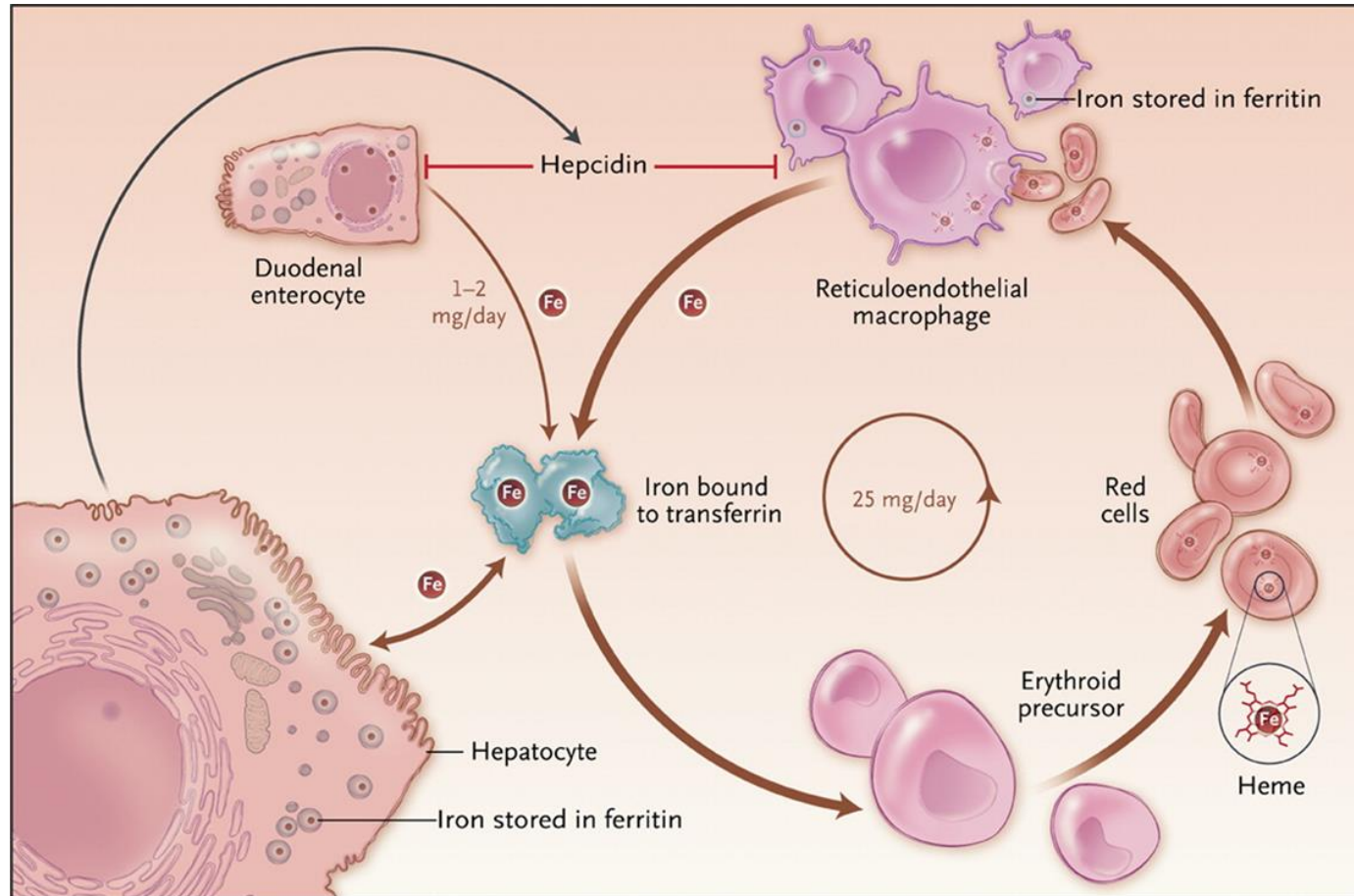
- zdravá játra ~ 5 % tuku
- patologicky ukládání TAG
- hepatocyty
  - velkokapénkové
  - malokapénkové
- příčiny
  - obezita, diabetes
- nejčastější jaterní choroba vůbec
  - 20 – 30 % populace
- typy
  - prostá steatóza
    - > 5-10 % tuku v játrech, bez konzumace alkoholu
  - steatohepatitida
    - pokročilejší fáze
    - možná progrese v cirhózu



# Hereditární hemochromatóza

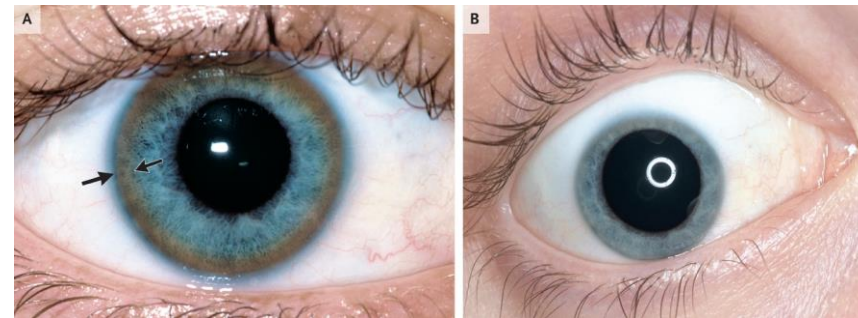
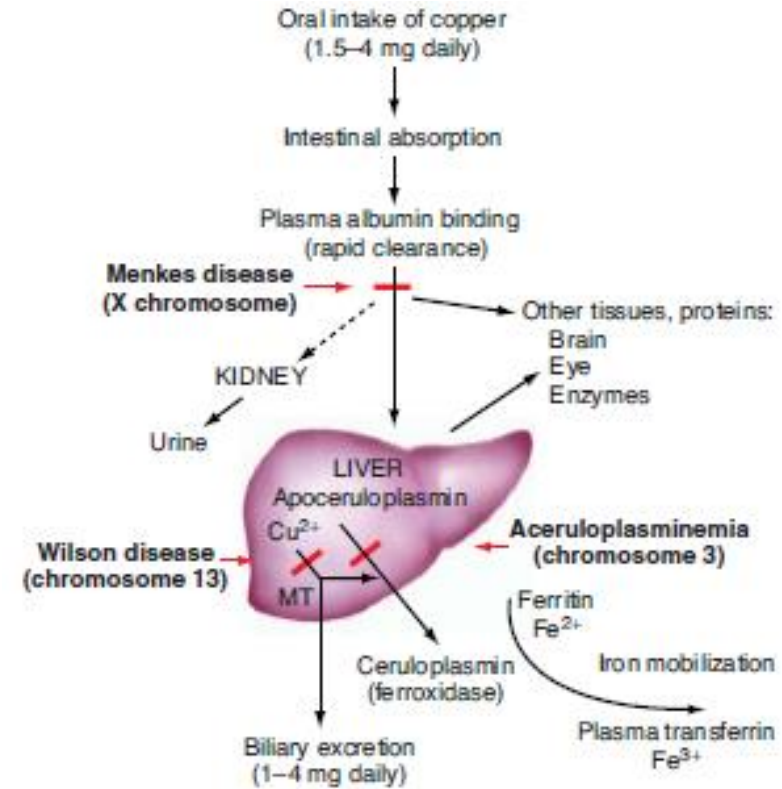


# Metabolizmus železa



# Wilsonova choroba

- vrozené onemocnění
  - autozomálně recesivní
  - gen pro ATPázu P
    - popsáno 500 mutací
    - porucha exkrece Cu do žluči
- akumulace mědi ve tkáních
  - jaterní poškození
  - neurologické poškození
- diagnostika
  - ceruloplazmin, exkrece Cu močí
  - měď v játrech
  - genetické vyšetření
- léčba
  - odstranění mědi, omezení vstřebávání



# Cévní choroby jater

- Budd-Chiariho syndrom
  - uzávěr 1 nebo více jaterních žil, příp. dolní duté žíly
  - komprese zvenčí nebo cysta
  - klinické projevy
    - akutní
      - jaterní selhání
    - chronické
      - portální hypertenze
      - ascites

# Nádory jater

- benigní
- maligní
  - hepatocelulární karcinom
    - většinou důsledek cirhózy
    - rostoucí prevalence
    - špatná prognóza
- metastázy
  - karcinom tlustého střeva, prsu, plic

# Schistosomóza

