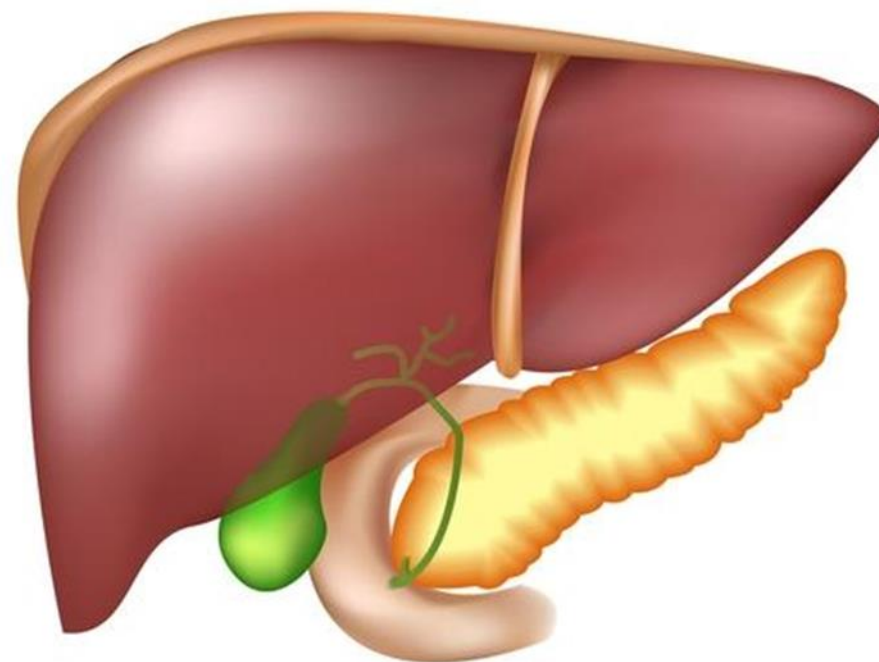


# Patofyziologie trávicího systému III

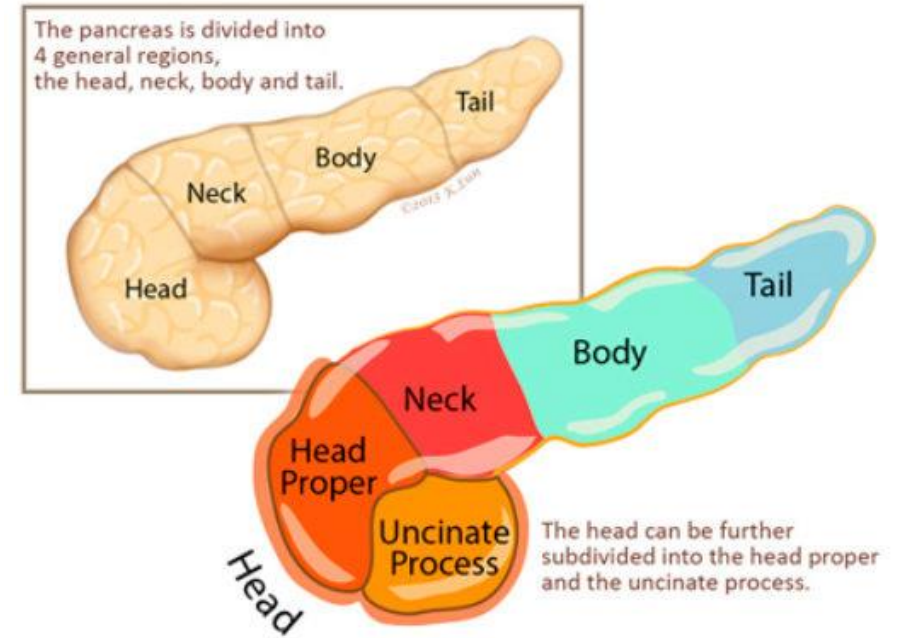
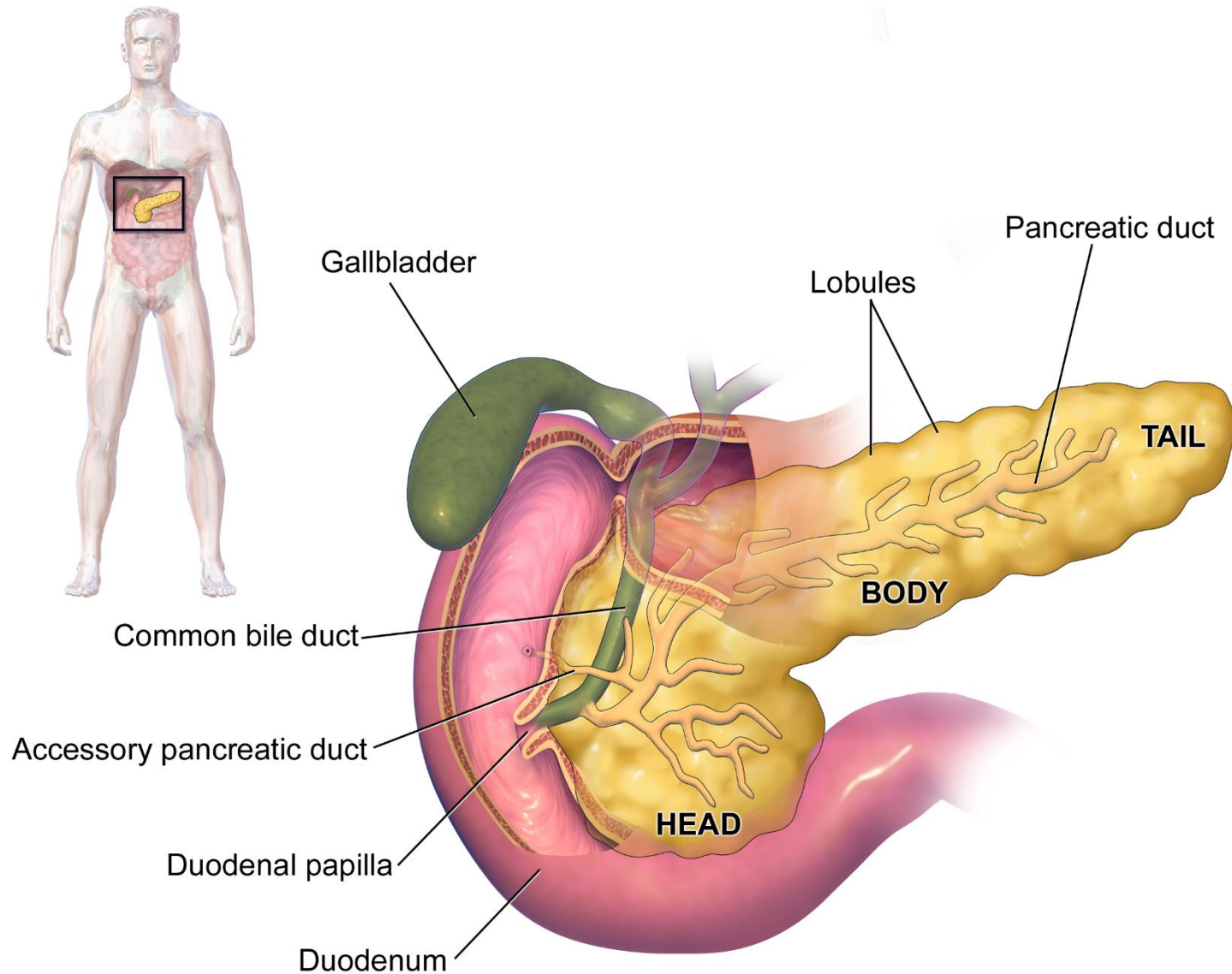
Exokrinní pankreas

Játra

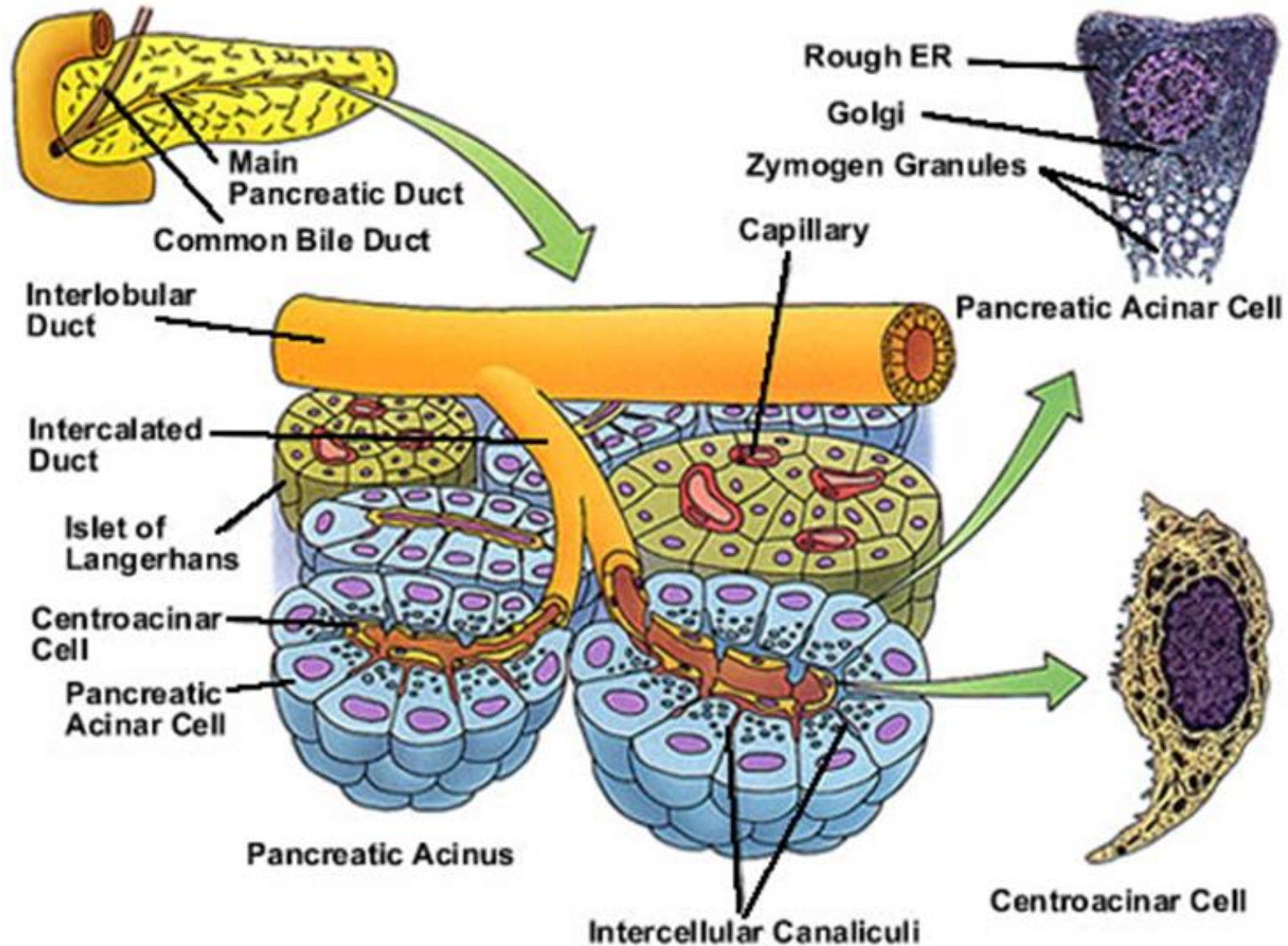
Žlučové cesty



# Pankreas - anatomie

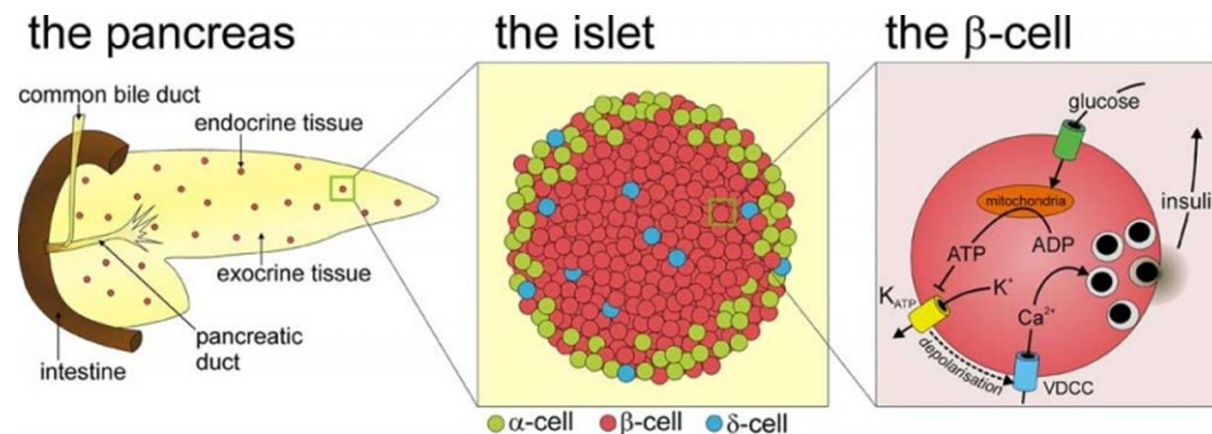
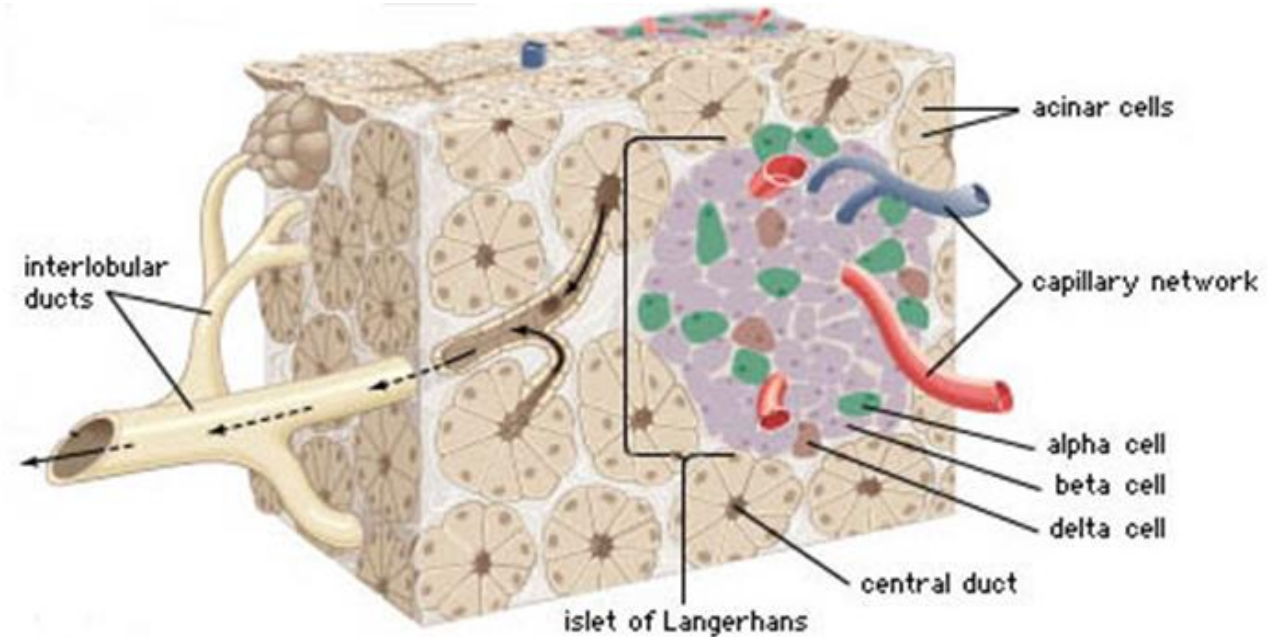


# Pankreas – struktura a funkce

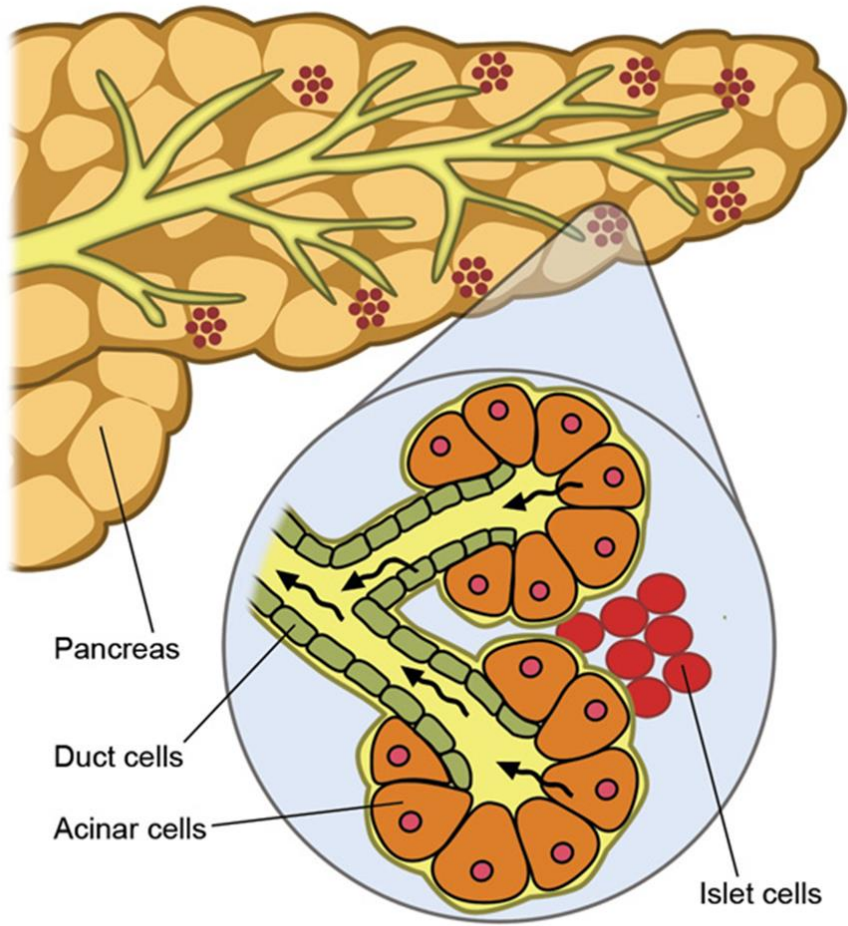


# Pankreas - endokrinní část (2%)

- $\beta$ -buňky
  - inzulin
- $\alpha$ -buňky
  - glukagon
- $\delta$ -buňky
  - somatostatin
  - pankreatický polypeptid
  - amylin

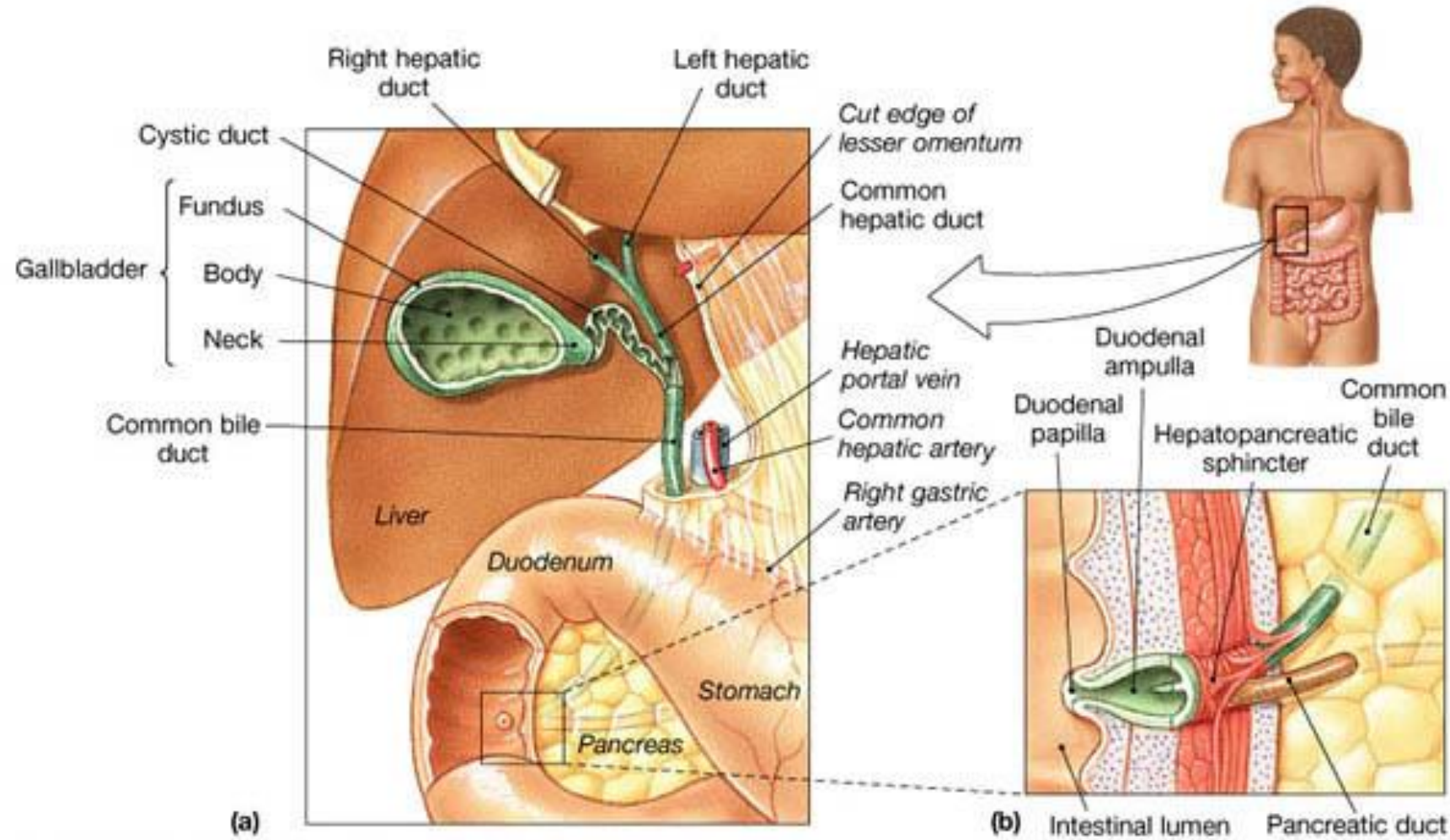


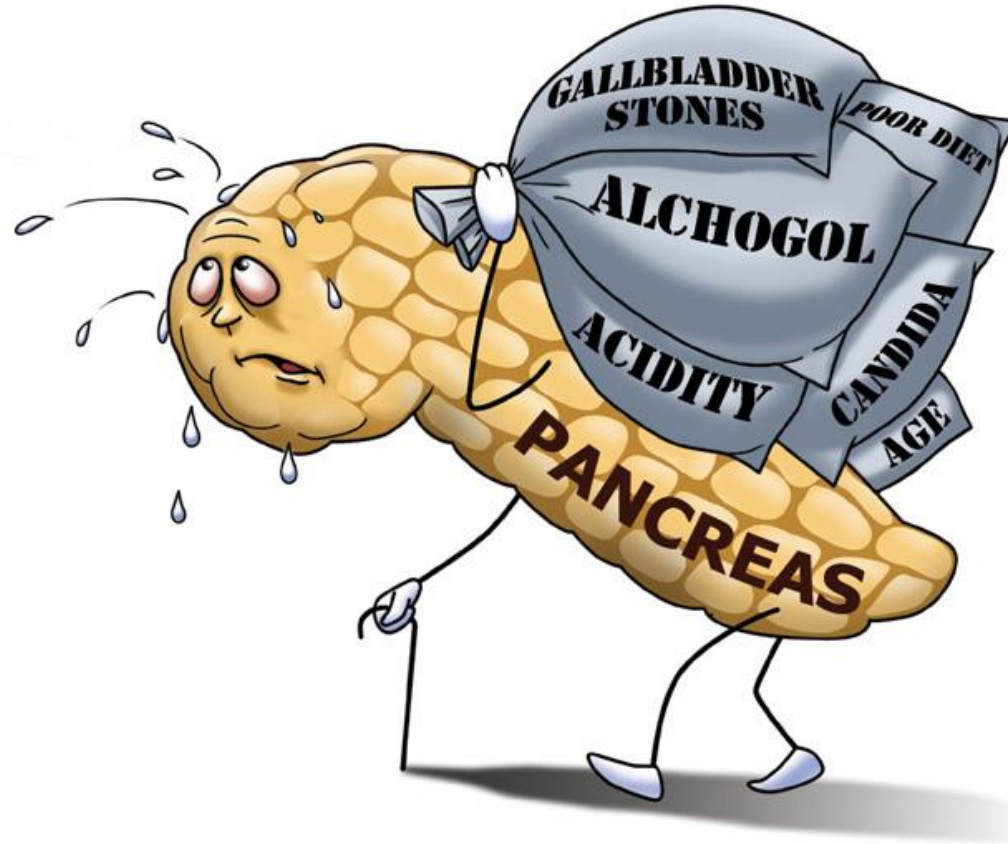
# Pankreas - exokrinní část (85%)



- aciny - pankreat. šťáva (pH až 8.3)
  - cca 1-1.5l denně
  - produkci stimuluje acetylcholin a CCK a sekretin produkovaný v duodenu
  - produkci tlumí pankreatický polypeptid a somatostatin (ileum)
  - složení
    - ionty a voda (← **sekretin**)
      - Na, Cl, K a  $\text{HCO}_3^-$  (až 150 mmol/l)
      - obsah  $\text{HCO}_3^-$  je nezbytná pro neutralizaci kyselého obsahu žaludku, aktivaci pankreat. enzymů a tvorbu tuk. micel
    - enzymy (← **CCK**)
      - aktivní - lipáza, amyláza, ribonukleáza, deoxyribonukleáza
      - neaktivní (aktivovány enterokinázou v duodenu) - trypsinogen, chymotrypsinogen, prokarboxypeptidáza, proelastáza, fosfolipáza  $\text{A}_2$
    - antiproteázy/inhibitory trypsinu
      - $\alpha$ 1-antitrypsin- porucha sekrece – **insuficience exokrin. pankreatu**
  - nejč. důsledek chron. pankreatitidy
  - méně často ca pankreatu, cystická fibróza, proteinová malnutrice

# Anatomie vyústění ductus pancreaticus a žl. cest v duodenu

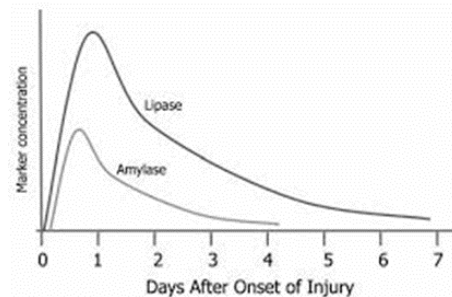
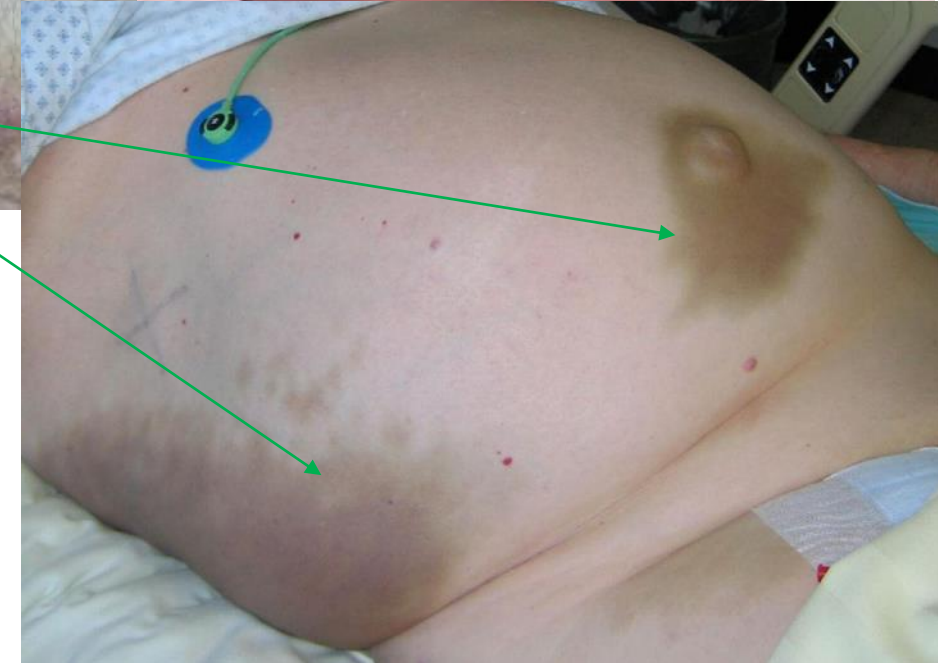
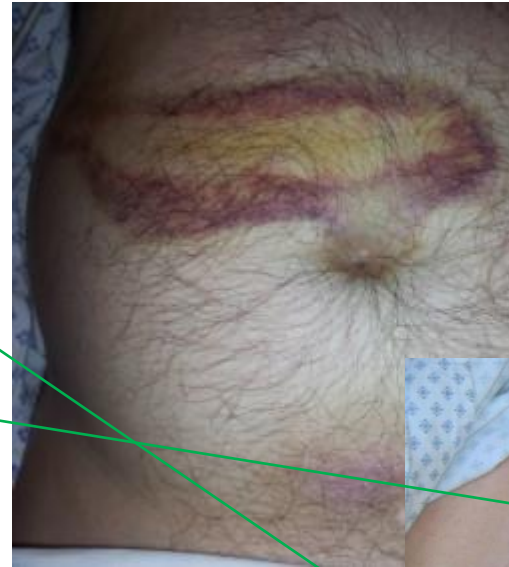




# NEMOCI PANKREATU

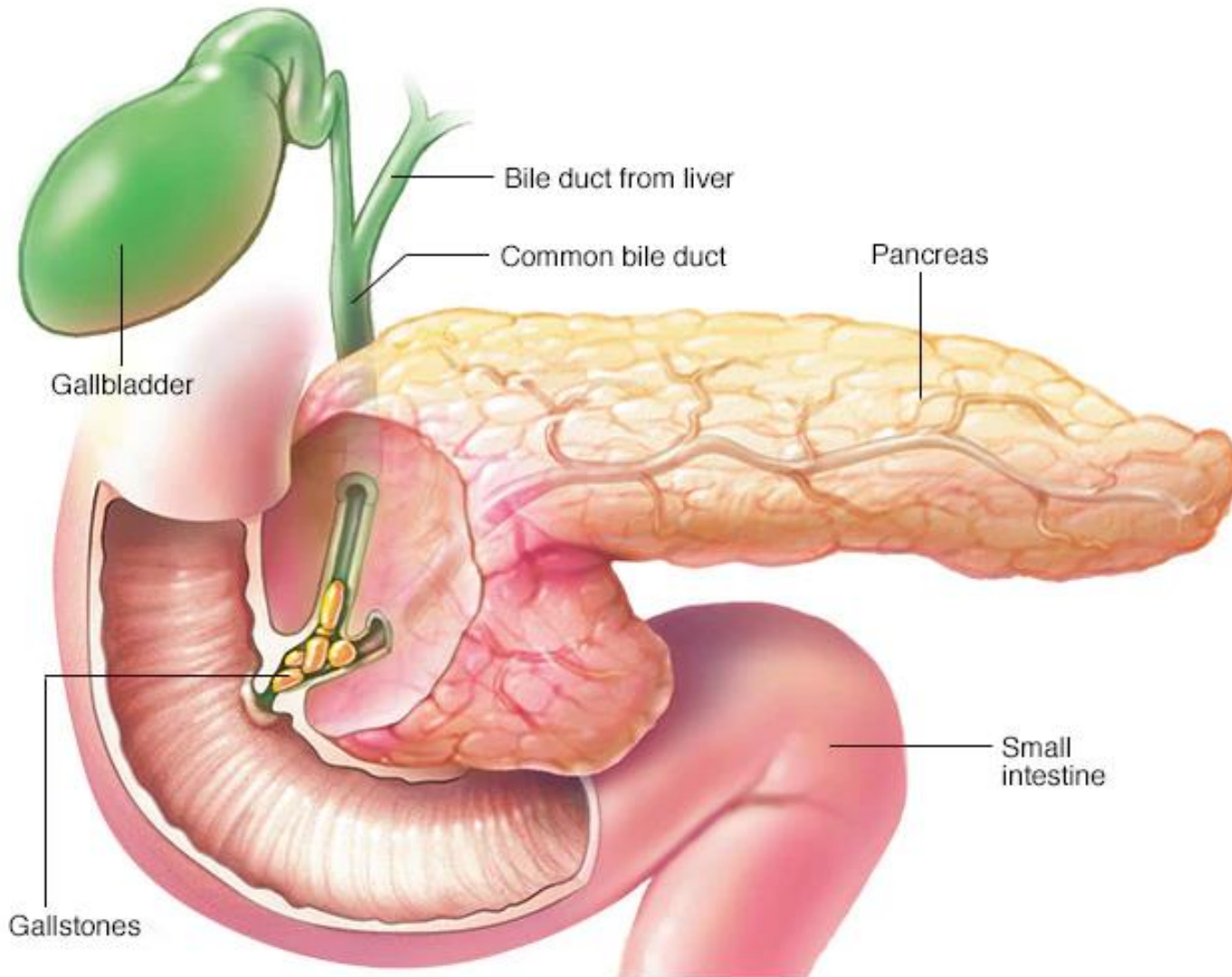
# Akutní pankreatitida

- onemocnění s variabilním morfologickým obrazem a těžko předvídatelným klinickým průběhem (= **náhlá příhoda břišní**)
- základním patogenetickým procesem je akutní **autodigestce slinivky vlastními enzymy** – trypsinem - aktivovanými přímo v žláze, které vyvolávají destrukci okolních, ale i vzdálených tkání
- formy
  - lehčí - intersticiální edém žlázy
  - těžká - hemoragicko-nekrotická
    - velmi závažný stav s vysokou mortalitou (**Grey-Turnerovo a Cullenovo znamení**)
- symptomy
  - intenzivní bolest
    - lokalizovaná v epigastriu a levém hypochondriu s propagací nejčastěji do zad
    - bolest je trvalá, špatně reaguje na analgetika
    - někdy ulevuje poloha v předklonu
  - nevolnost a zvracení
  - meteorismus
  - horečka
  - příp. šokový stav
- diagnostika - laboratorní vyšetření
  - **alfa-amyláza** (event. pankreatický izoenzym)
    - zvýšena trojnásobně a více v krvi, přítomná i v moči
    - stoupá i při jiných onemocněních (biliární záněty a obstrukce, apendicitida, gynekologická onemocnění, renální insuficience, makroamylazémie, onemocnění slinných žláz včetně parotitidy)
  - **lipáza** (pro pankreas specifičtější)





# Akutní pankreatitida - etiologie



© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.

- biliární (60-80%)
  - zaklínění žluč. kamene ve spol. duktu nebo papile a násled. zvýšení tlaku v pankreat. duktu
- alkohol (20-30%)
  - relaxace Oddiho svěrače
  - reflux stř. obsahu a žluče do pankreatického vývodu a aktivace enzymů (cathepsin B při nízkém pH)
  - zvýšená viskozita pankreatické šťávy a stagnace v duktu
  - fúze zymogenních granul s lysozomy a aktivace trypsinu
- idiopatická (10%)
- ostatní
  - trauma břicha
  - infekce (HUS)
  - hypertriglyceridémie
  - hyperkalcemie
  - léky

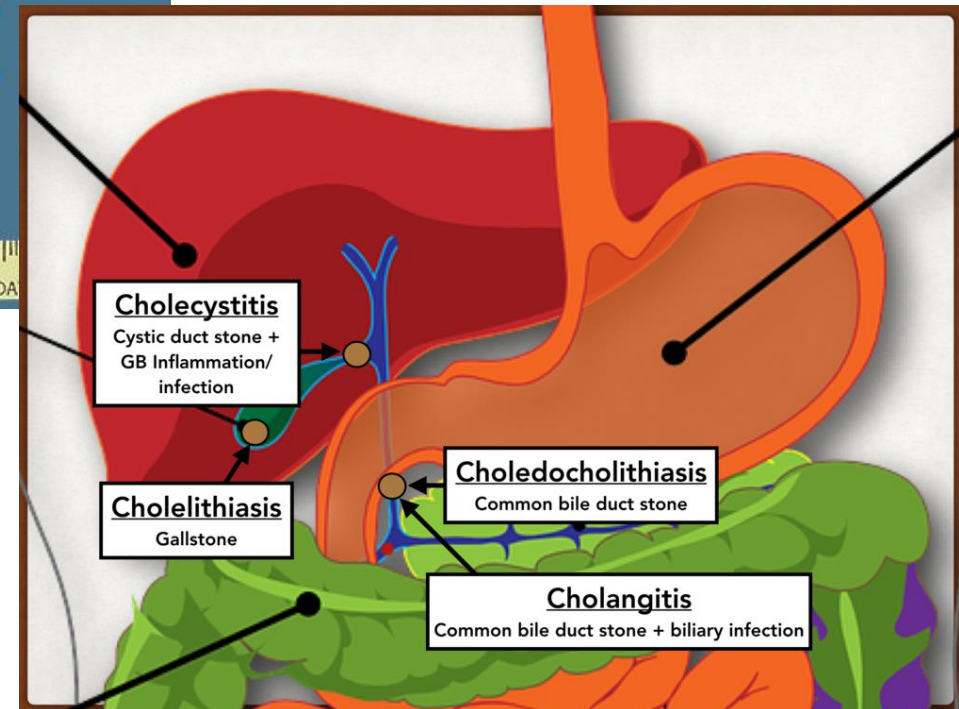
# Patofyziologie žlučových cest

## • cholelithiáza

- ve věku 55-65 let ~10% mužů a ~20% žen
- příčiny – změna poměru složek žluči
- typ konkrementů
  - cholesterolové (70-90%)
  - pigmentové (kalcium + bilirubin)
  - smíšené
- zvýš. koncentrace cholesterolu
  - dieta, obezita
- snížení žluč. kyselin a fosfolipidů
  - poruchy výživy, Crohnova nemoc, resekce ilea
- zánět žlučníku
- stagnace žluči
  - dieta, hladovění

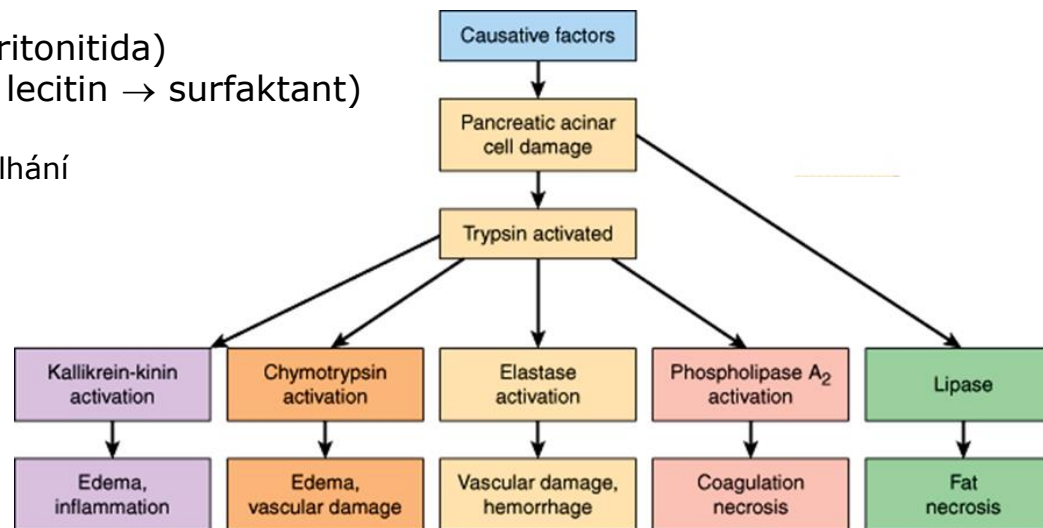
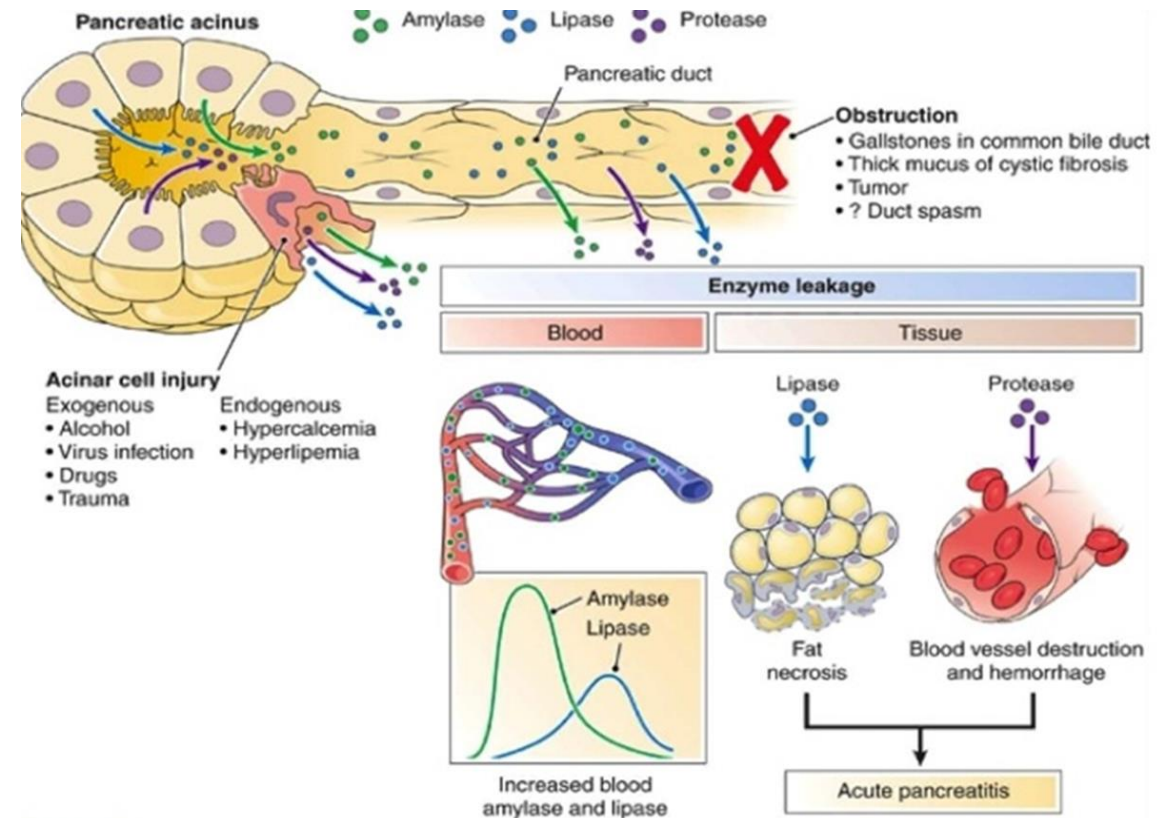
## • komplikace cholecystolithiázy

- **biliární kolika** (zaklínění v d. cysticus)
- zánět (**cholecystitida**)
- extrahepatální cholestáza (zaklínění v d. choledochus = **choledocholitiáza**)
- ascendentní **cholangoitida**
- akutní pankreatitida

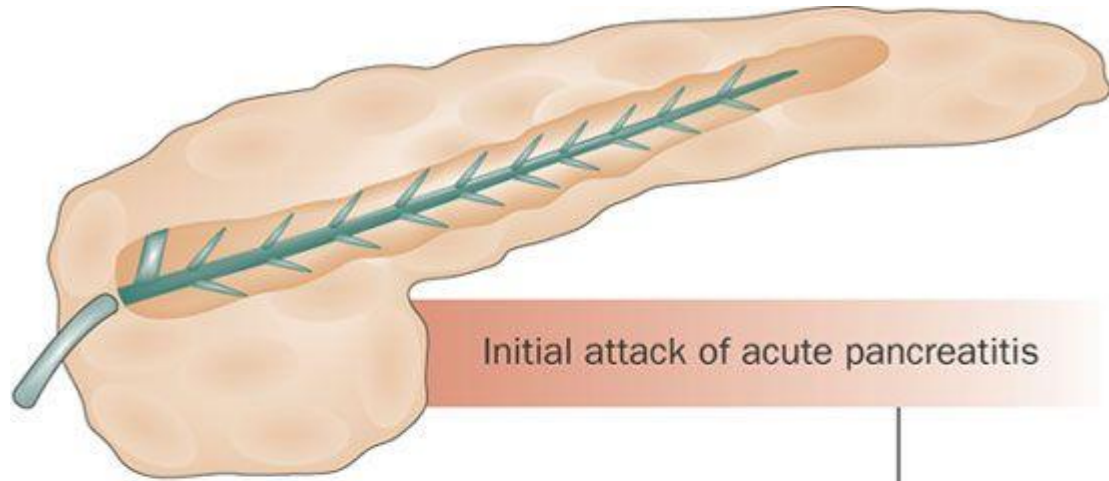


# Akutní pankreatitida - patogeneze

- intracelulárně (v acin. bb.) a extracelulárně (v duktech) **aktivace trypsinogenu na trypsin** a následně
  - ostatních enzymů – chymotrypsin, elastáza, fosfolipáza a karboxypeptidáza
  - komplementu
  - kininového systému
- překonání ochranných mechanismů – anti-proteáz (SPINK1,  $\alpha$ 1 anti-trypsin aj.)
- lokálně **edém, hyperemie a autodigestce žlázy** a okolí
  - hypoxie žlázy
  - C5 chemoatrakce a infiltrace PMN → zánět a uvolnění cytokinů
  - elastáza štěpí elastin cévních stěn → hemoragie žlázy a **průnik enzymů do systémové cirkulace**
  - lipolýza tkáně pankreatu prostřednictvím pankreat. lipázy a fosfolipázy A2
    - depozice kalcia – tuková nekróza
- systémové důsledky
  - SIRS příp. sepse (peritonitida)
  - ARDS (fosfolipáza → lecitin → surfaktant)
  - hypovolemický šok
    - příp. ak. renální selhání
  - DIK



# Přechod ak. do chron. pankreatitidy



Initial attack of acute pancreatitis

Convalescence period  
(3–6 months)

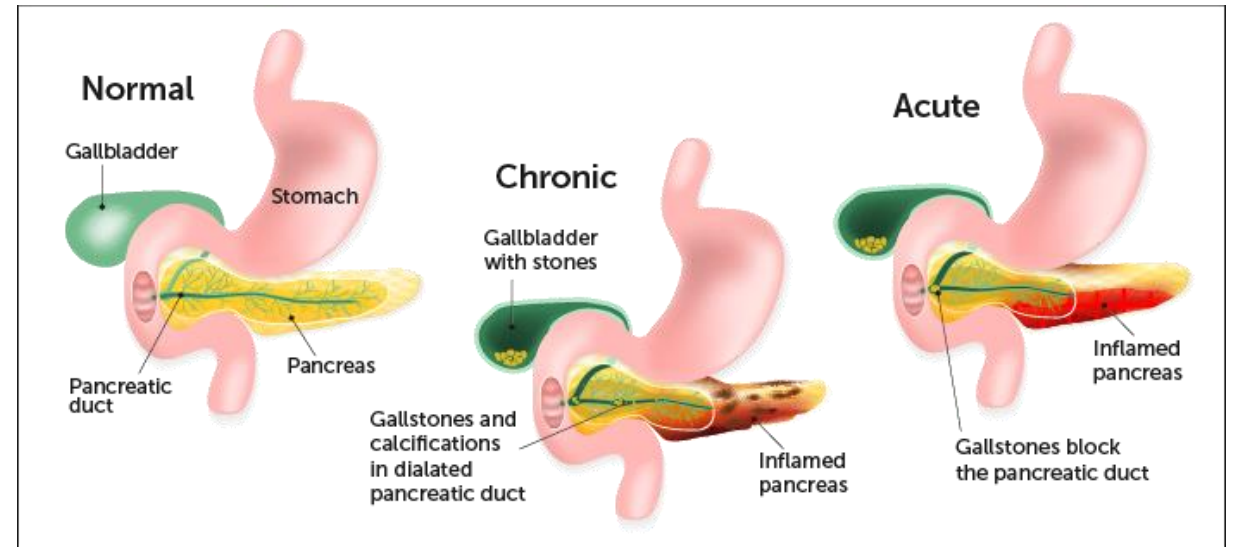
Impaired exocrine function

Late consequences

Glucose intolerance  
Diabetes  
Pseudocysts

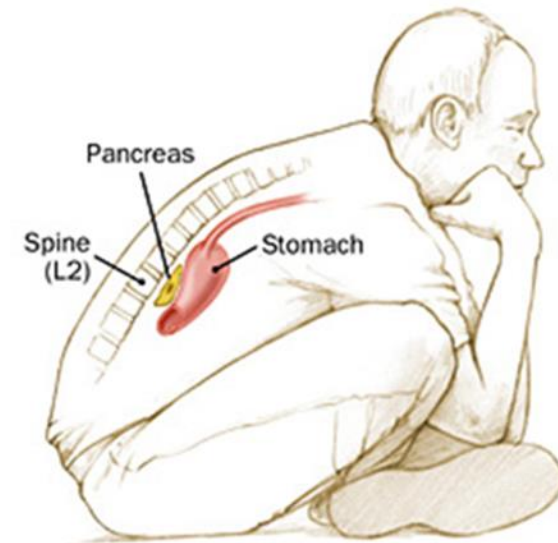
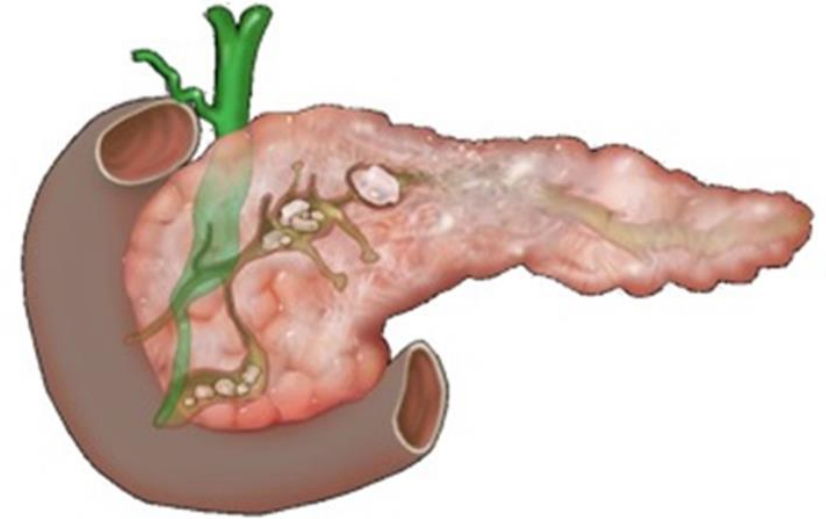
Development of chronic pancreatitis

Recurrent attacks of acute pancreatitis



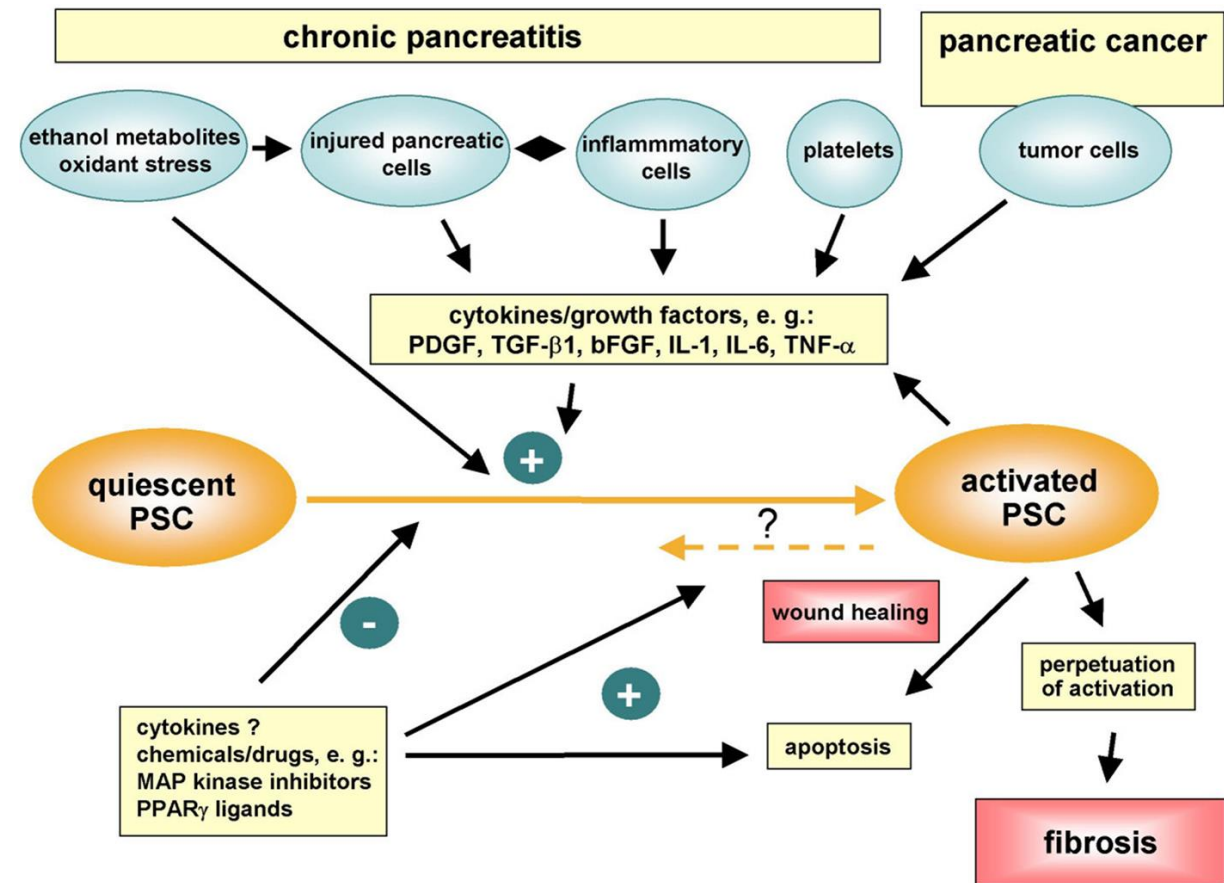
# Chronická pankreatitida

- progredující ireverzibilní onemocnění pankreatu (= chronický zánět) vedoucí k progresivnímu poškození a zániku pankreatických acinů, **stenóze či dilataci vývodů**, **fibróze** a atrofii žlázy a **kalcifikacím** ve vývodech
- důsledkem je poruchou zevní, později i vnitřní sekrece (insuficience pankreatu)
- rozeznáváme několik variant
  - kalcifikující chronickou pankreatitidu (nejčastěji při abúzu alkoholu)
  - chronickou obstrukční pankreatitidu (při dlouhodobé obstrukci pankreatických duktů)
  - chronickou zánětlivou pankreatitidu
- etiologie
  - **abusus alkoholu (70-90%)**
    - abúzus alkoholu déle než 5 let v množství 150 g/den a více může vyvolat chronickou pankreatitidu
    - ale jen 5-15 % těžkých alkoholiků je postiženo chronickou pankreatitidou
    - podezření na důležité kofaktory
      - genetické
        - cationic trypsinogen gene (PRSS1) – gain of function mutation
        - serine protease inhibitor Kazal type (SPINK1) – loss of function mutation
        - cystic fibrosis trans-membrane conductance regulator (CFTR)
        - chymotrypsinogen
        - cathepsin B
        - calcium sensing receptor
      - dietní
      - jiné
  - **idiopatická (20-30%)**
  - hereditární
    - cystická fibróza aj.
  - tropická forma
  - autoimunitní
  - ostatní příčiny
    - hypertriglyceridemie
    - hypekalcemie
    - chron. malnutrice
- klinický obraz
  - forma bolestivá
    - bolest bývá lokalizována do epigastria s propagací do zad, někdy nauzea a zvracení, s pokračováním nemoci se vyvíjí exokrinní insuficience s malnutricí, hubnutím, a endokrinní - diabetes mellitus
  - nebolestivá (přibližně 5 %)

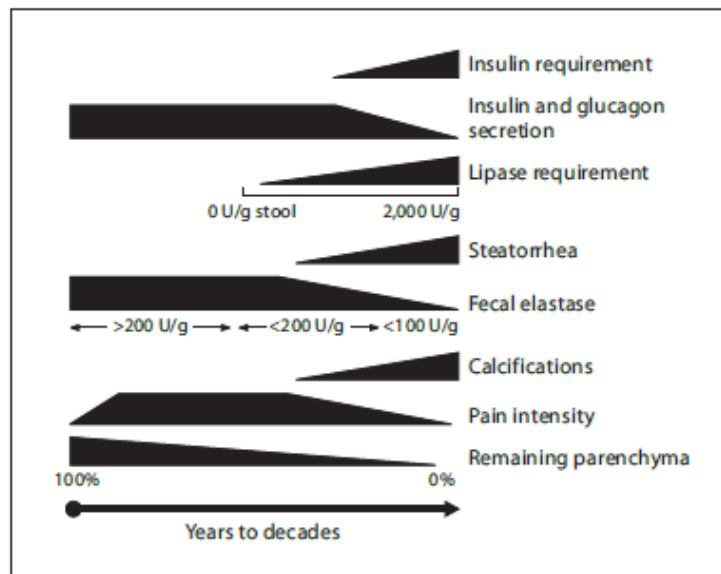
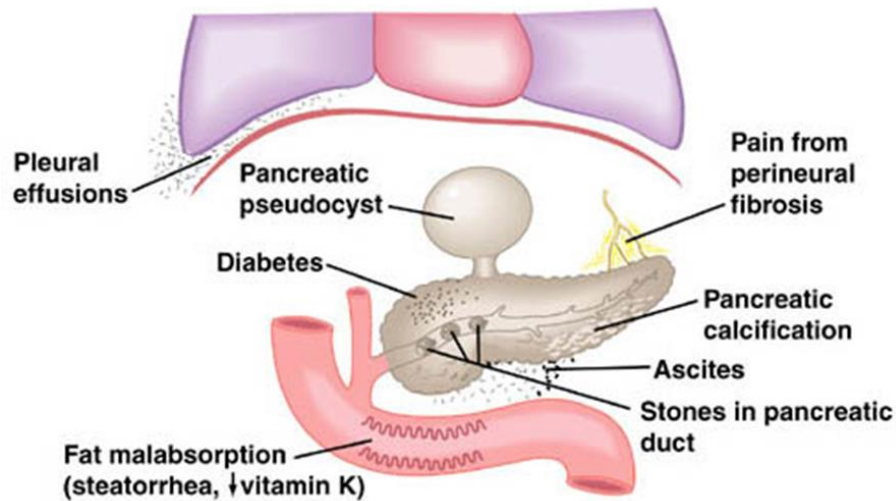


# Patogeneze chronické pankreatitidy

- metabolismus alkoholu produkuje ROS a toxiny způsobující peroxidaci lipidů a zánět a rovněž zvýšení cytopl. Ca
  - játra → acetaldehyd
  - pankreas → fatty acid ethanol esters (FAEEs)
- alkohol rovněž zvyšuje viskozitu pankreat. sekretu → precipitace proteinů a obstrukce vývodů
- expozice acinárních bb. vede k produkci prozánětlivých cytokinů, které stimulují pankreat. hvězdicové bb. (PSC) k produkci vaziva → fibrotizace žlázy



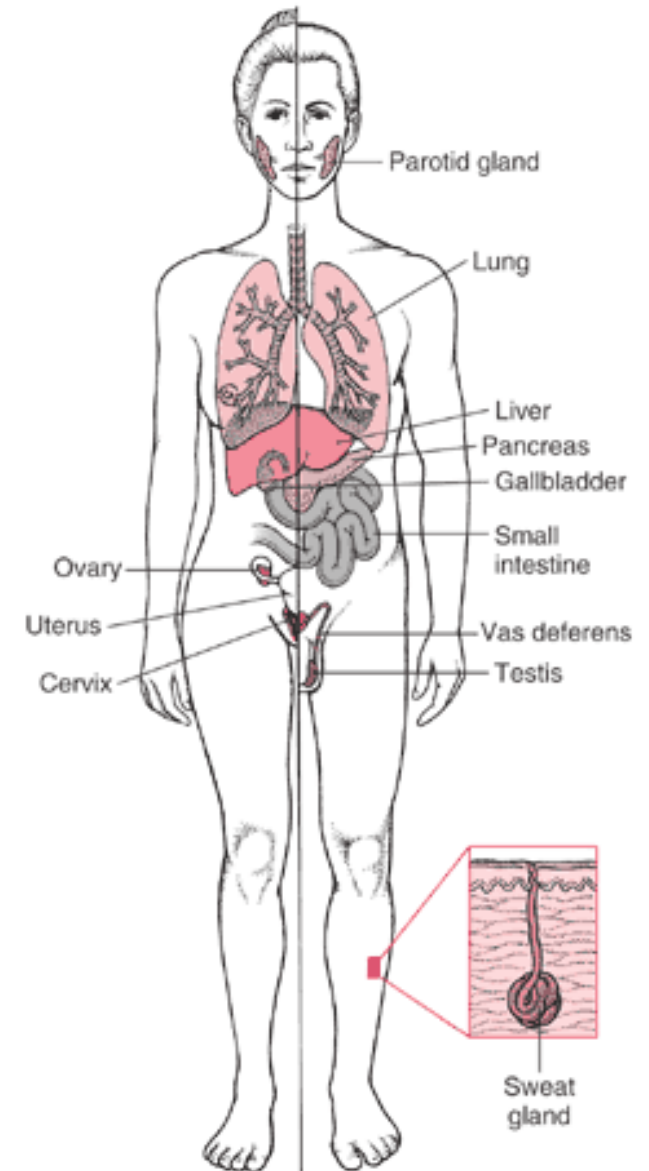
# Důsledky chronické pankreatitidy



- malabsorpce makro- a mikronutrient
  - absence lipázy
    - maldigestce a malabsorpce tuků
      - průjmy → typicky **steatorhea**
    - karence vitaminů rozp. v tucích
  - absence amylázy a peptidáz
    - z větší části nahrazeno žal. a střevními enzymy, malabsorpce cukrů a AK tedy většinou významná není
  - hypokalcémie a hypofosfatémie
    - v důsledku ↓ vit. D
  - deficit vit. B12
    - při deficitu proteáz klesá jeho uvolňování z potravy
- sekundární **diabetes mellitus**
- komplikace
  - cysty
  - uzávěry vývodů
  - únik šťávy do peritoneální a pleurální dutiny

# Cystická fibróza (mukoviscidóza)

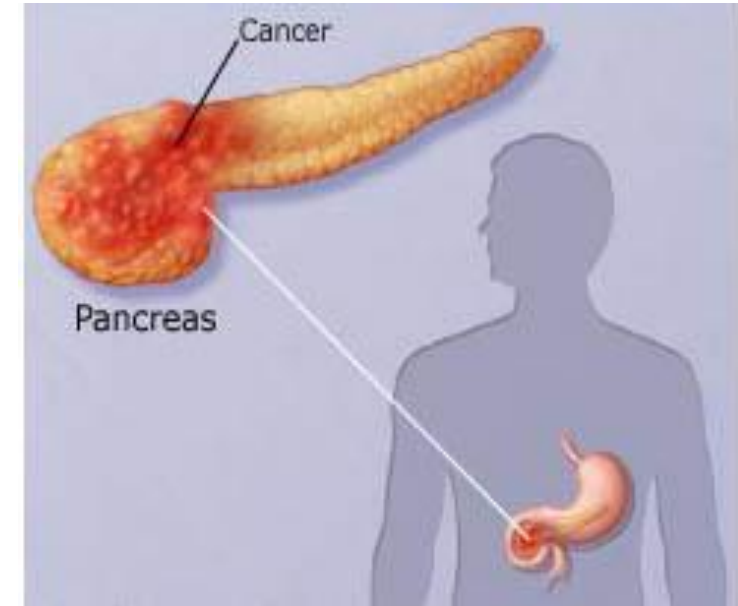
- monogenní (AR) choroba v důsledku mutací v genu pro "cystic fibrosis transmembrane conductance regulator" (CFTR)
  - >600 známých mutací v jedné ze 4 tříd
    - I – defektní protein (předčasné ukončení translace CFTR mRNA )
    - II – zvýšená degradace proteinu v endopl. retikulu (včetně vůbec nejběžnější mutace  $\Delta F508$  ~70%)
    - III – neaktivovatelný kanál
    - IV – aktivovatelný ale porucha transportu
- funkce CFTR
  - kóduje složitý protein tvořící chloridový kanál
  - reguluje ostatní kanály (zejm. Na)
- postihuje zejm.
  - epitely dýchacích cest
    - vazký sekret, omezení dýchání a vykašlávání, živná půda pro infekce (zejm. *Pseudomonas aeruginosa*) → chron. bronchitida, bronchioektázie, pneumonie
  - epitely ve vývodech pankreatu
    - recyklace Cl zapojena v sekreci  $\text{HCO}_3^-$  do pancreatické šťávy → snížením obsahu bikarbonátu vzniká viskózní proteinový sekret ucpávající vývody (chron. pankreatitida)
  - potní žlázy
    - porucha reabsorpce Cl (diagnosticky vysoký obsah Cl v potu)
  - střevo
    - mekoniový ileus novorozenců
  - játra a žluč. cesty
  - pohlavní žlázy





# Nádory pankreatu

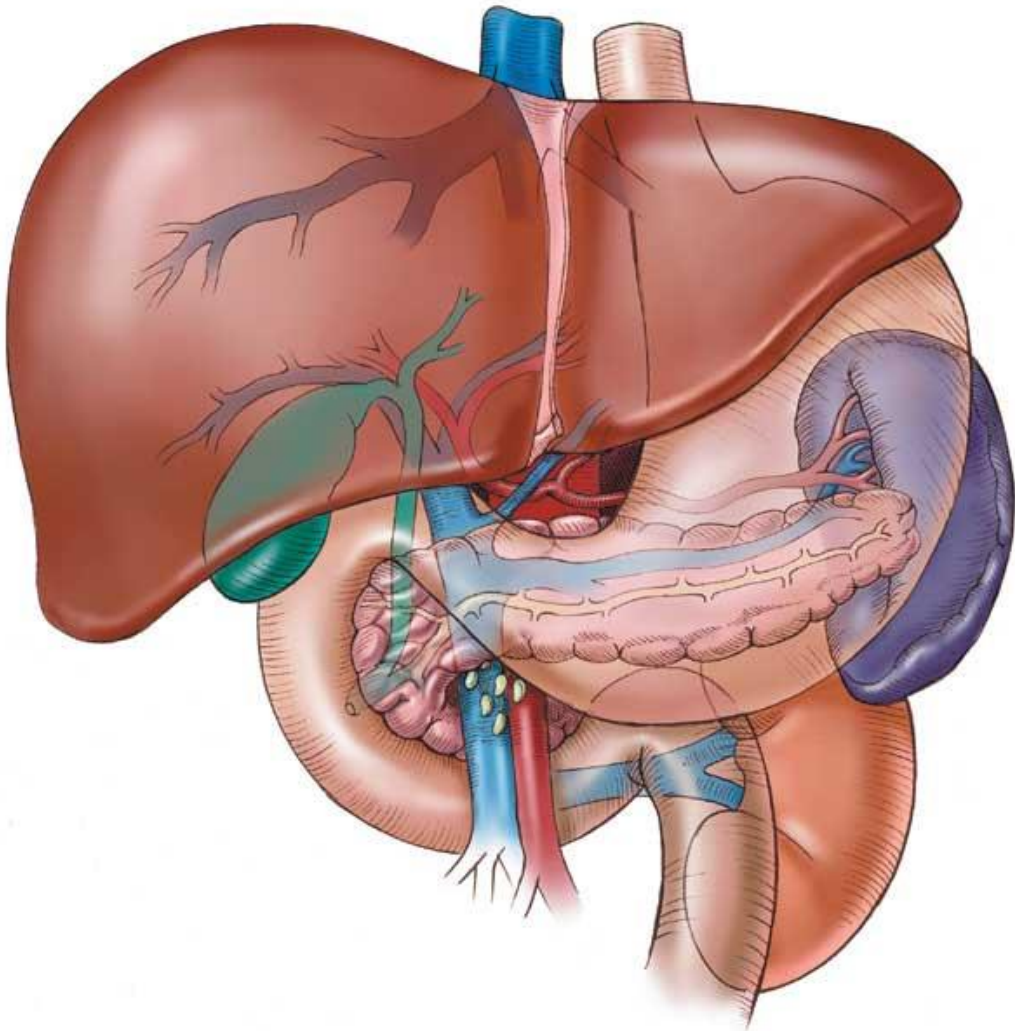
- nádory exokrinního pankreatu - nejčastěji adenokarcinom
  - ↑riziko
    - kuřáci
    - dieta s vysokým obsahem tuku a masa,
    - alkoholická i nealkoholická chron. pankreatitida
    - genetické faktory
  - lokalizace
    - typicky hlava a tělo, méně kauda pankreatu
  - příznaky
    - obstrukční ikterus (útlakem žlučovodu)
    - pankreat. insuficience
    - tromboflebitidy
  - velmi špatná prognóza
    - 5 let přežívá pouze 0,5-2 % nemocných. Incidence trvale stoupá, nyní je okolo 10 na 100 000. V České republice je osmým nejčastějším nádorovým onemocněním s výskytem 1400 nových případů ročně, incidence stoupá s věkem, většina nemocných je starší 60 let, častěji jsou postiženi muži
- nádory z endokrinního pankreatu
  - nefunkční
  - funkční
    - inzulinom (hypoglykémie)
    - gastrinom (Zollinger-Ellisonův syndrom)
    - VIPom (průjmy, hypokalémie)
    - karcinoid





# JÁTRA – STRUKTURA & FUNKCE

# Anatomie a histologie jater



- játra (hepar) ~1.5kg
- 2 laloky (sin. a dx.) rozděleny ligamentem
- jaterní parenchym má charakteristickou stavbu
  - zákl. morfologickou jednotkou je jaterní lalůček (lobulus)
    - lalůček centrální vény
    - periferně portobiliární "trias"
  - zákl. funkční jednotkou je jaterní acinus
    - část tkáně zásobená odstupy jedné cirkumlobulární vény
- funkce jater
  - komplexní metabolické funkce
    - sacharidy
      - glykogensyntéza, glykogenolýza, glukoneogeneze
    - tuky
      - vychytávání lipoproteinů, syntéza cholesterolu, syntéza TG
    - proteiny
      - trans- a de-aminace AK, proteosyntéza (albumin, srážecí faktory)
  - tvorba žluči
  - metabolismus hemu
  - biotransformace, detoxifikace
    - hormony, léky, cizorodé látky, amoniak ze střeva
  - skladování vitaminů a stopových látek

# Markery jaterního poškození

- testy exkretorické funkce
  - bilirubin (sérum a moč)
    - celkový, konjugovaný, nekonjugovaný

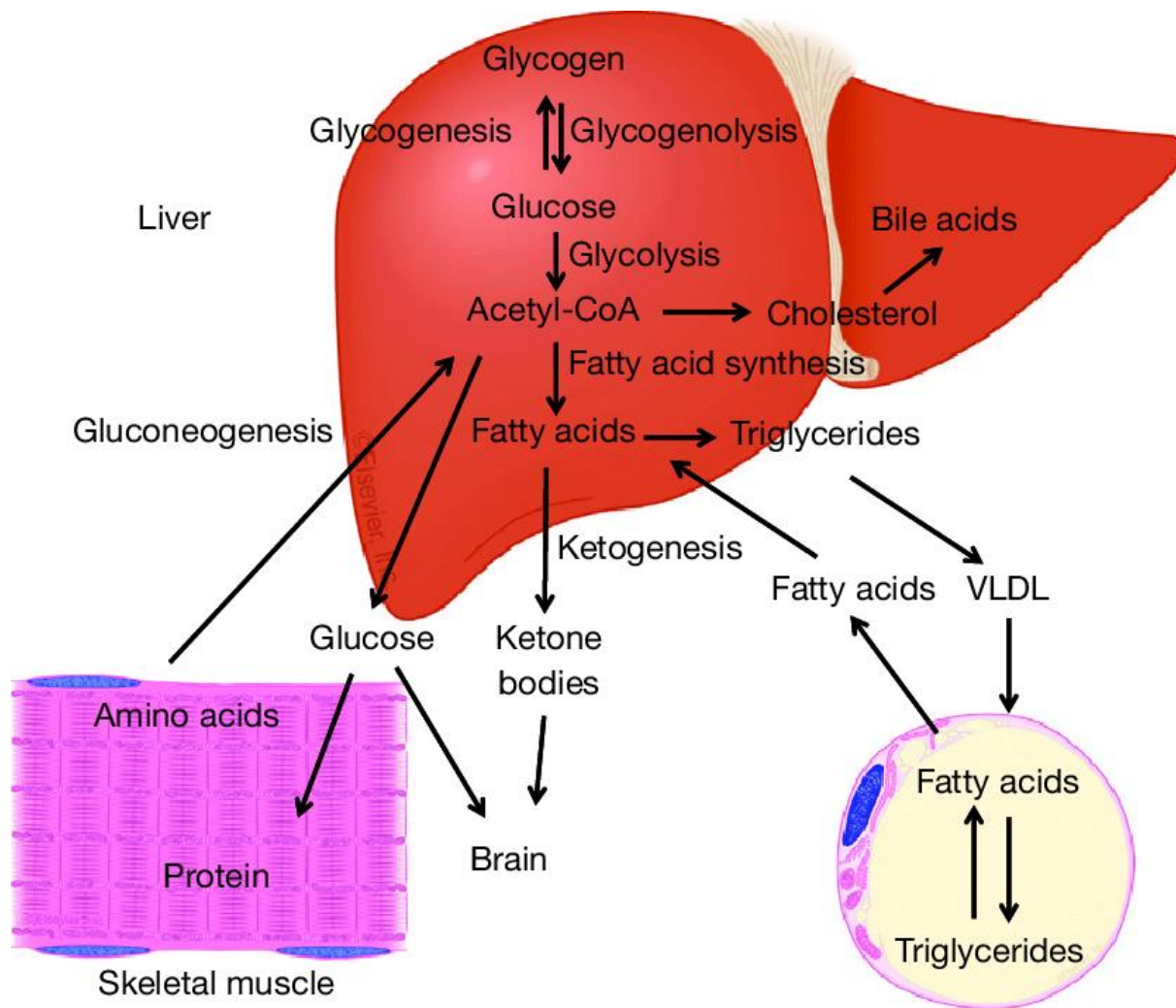
- testy syntetické funkce
  - celkový protein
  - albumin
    - citlivý ukazatel chronické poruchy fce/onemocnění jater
  - globulin
    - poměr A/G
  - protrombinový čas (PT vs. INR)
    - extrémně citlivý a důležitý marker jak akutní tak chronické onem. jater
    - komplexní marker poruchy tvorby f. 1, 2, 5, 7, 9, 10 u osob bez K vit deficitu, warfarinu, trombofilií apod.

- testy jaterní „cytotoxicity“ (enzymy)
  - AST/ALT
    - markery typicky aktivního zánětu/poškození, nic nevypovídají o reziduální funkční kapacitě jater
  - GMT/ALP
    - obstrukce žluč. cest
    - GMT specificky alkoholismus

- testy skladovací fce
  - železo
  - B12

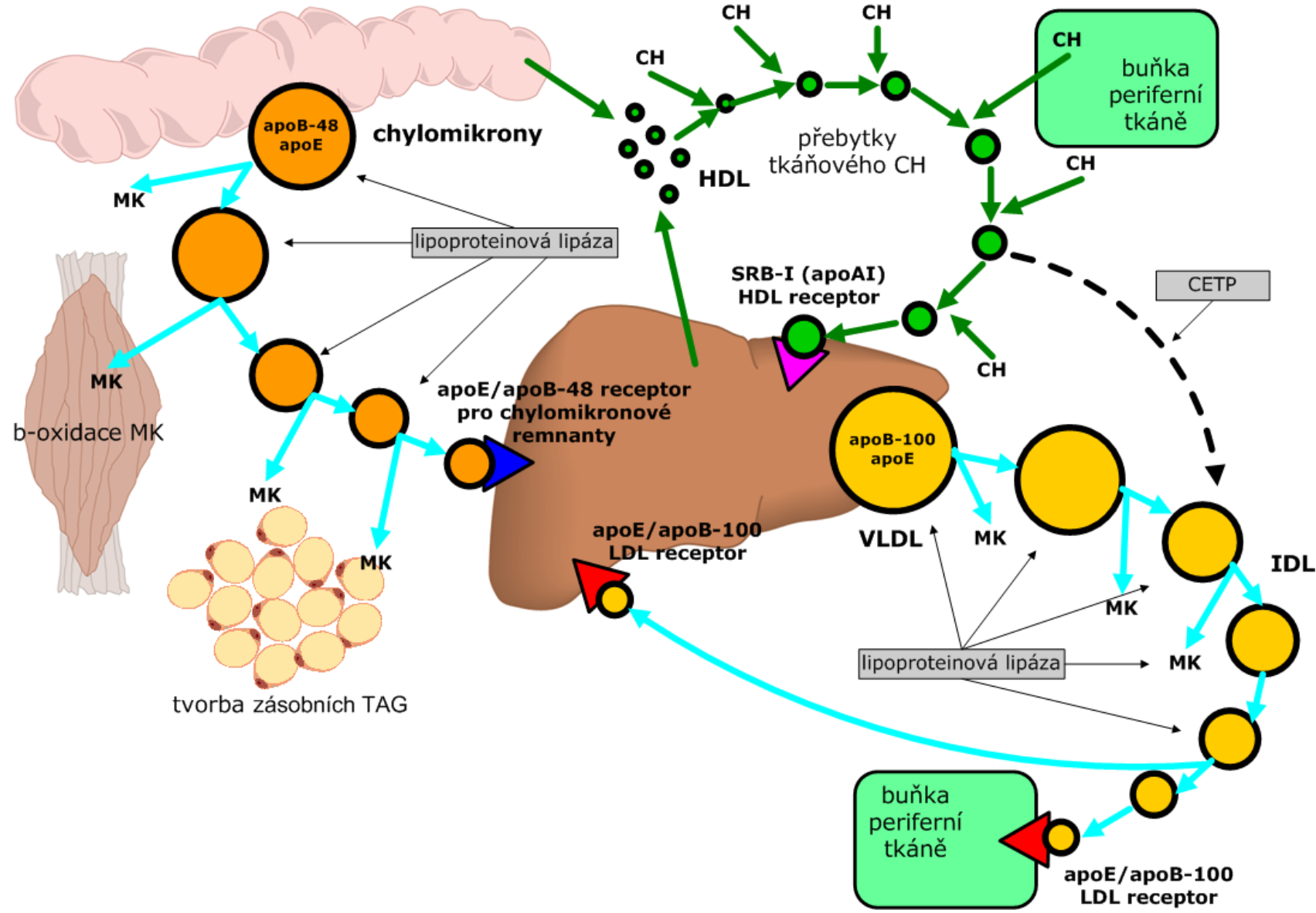
- detoxifikační fce
  - amoniak
  - urea

# Játra kontrolují metabolismus

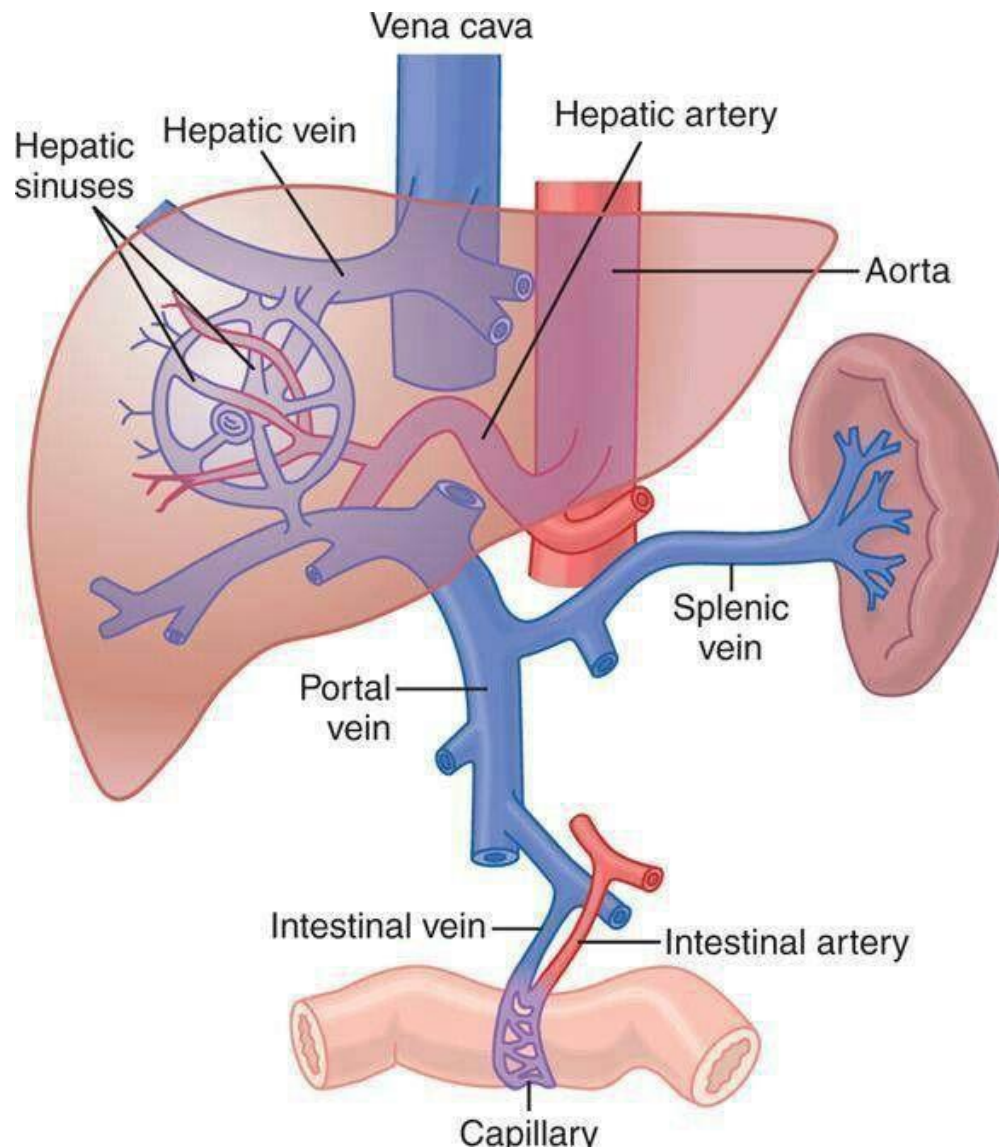


- zásadní role při udržování FPG **~5mmol/L**
- celkové množství glukózy v těle **~60mmol**
- při jídle můžeme přijmout **~3000mmol/day**
- svaly spotřebují **~250mmol/hr** při zátěži
- játra (a do určité míry ledviny) jsou jediným orgánem zajišťujícím produkci glukózy v případě potřeby
- **přebytek glukózy** je konvertován do
  - **glykogenu** (až 10% váhy jater) glykogensyntézou (stimulace **insulin**)
    - glykogen je téměř kompletně spotřebován po 24h hladovění
    - přebytek glykogenu je pouze u glykogenóz (glycogen storage diseases)
      - glykogenóza I (von Gierkeova nemoc, hepatorenální glykogenóza)
  - pyruvát → Acetyl CoA → mastné kyseliny → **TAG** by de novo lipogenezí (stimulace **insulin**)
    - TGA v játrech je téměř kompletně spotřebován po několikadenním hladovění
    - TAG je transportován do periferie jako VLDL
  - zvýšený obsah TAG v játrech (>5%) = **steatóza**

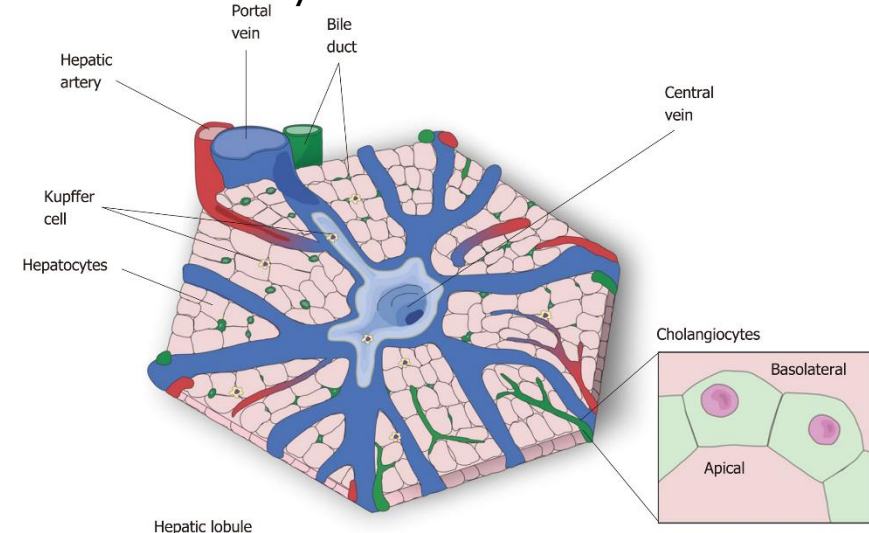
# Cent. úloha jater v metabolismu lipidů



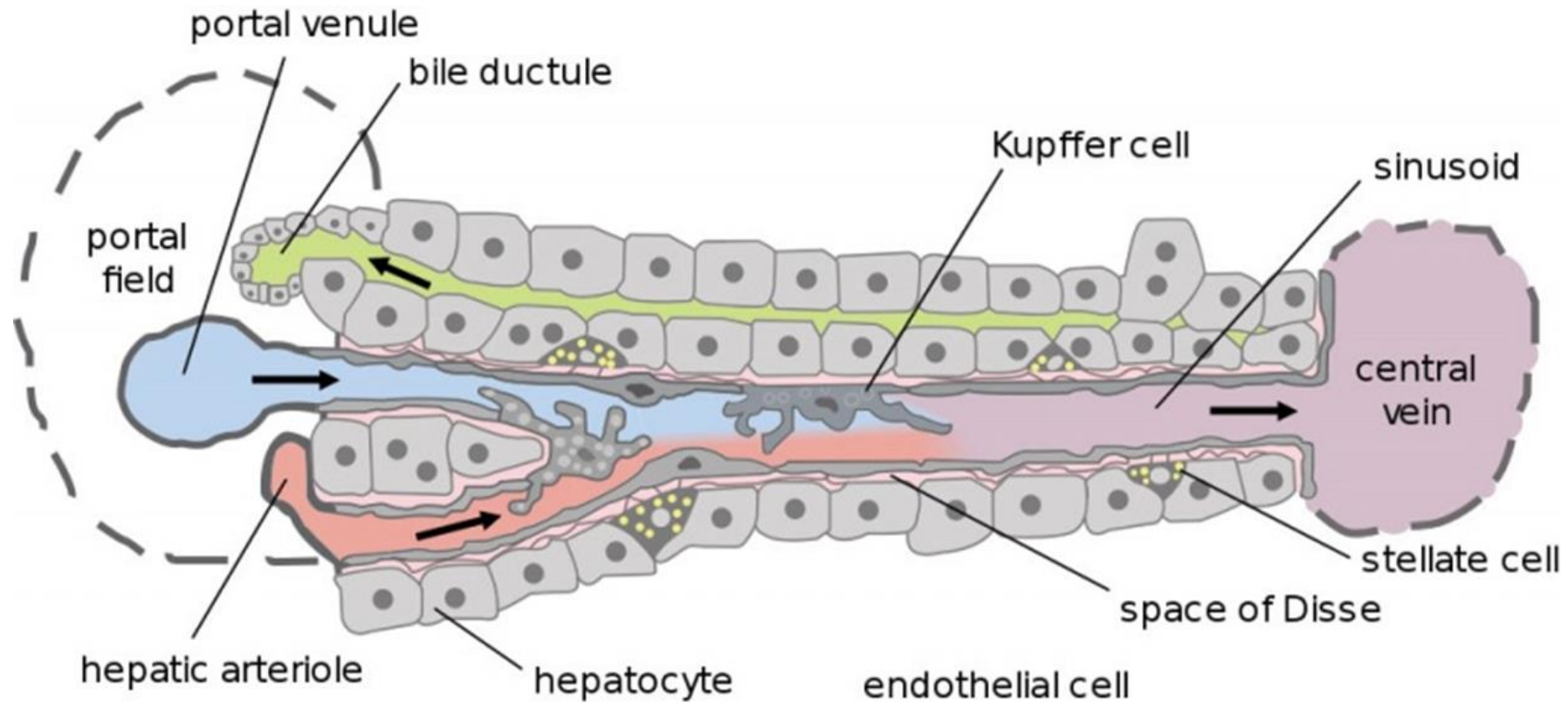
# Krevní zásobení jater



- v. portae (60-80% přítoku)
  - krev se splanchniku (funkční zásobení)
    - kapilární síť žaludku, střeva, pankreatu a sleziny se stéká v portální véné
    - její větve obtékají jaterní lalůčky (v. interlobulares a circumlobulares)
    - vstupují do nich jako jaterní sinusoidy
    - sinusoidy se spojují v centrální žíly
- a. hepatica (20-40% přítoku)
  - větev truncus coeliacus (nutriční zásobení)
    - vlévají se rovněž do sinusoid a poté do centrální vény
- v. hepatica
  - drenáž z jater
    - centrální žíly se spojují v pravou a levou jaterní žílu, která ústí do dolní duté žíly



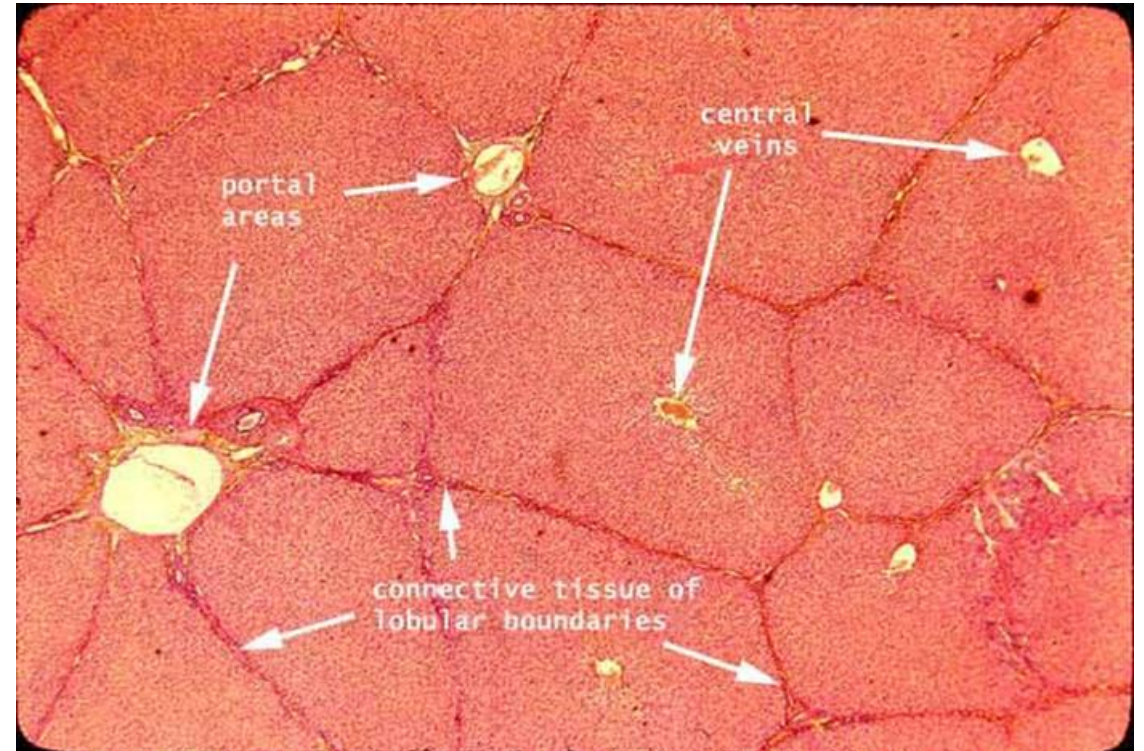
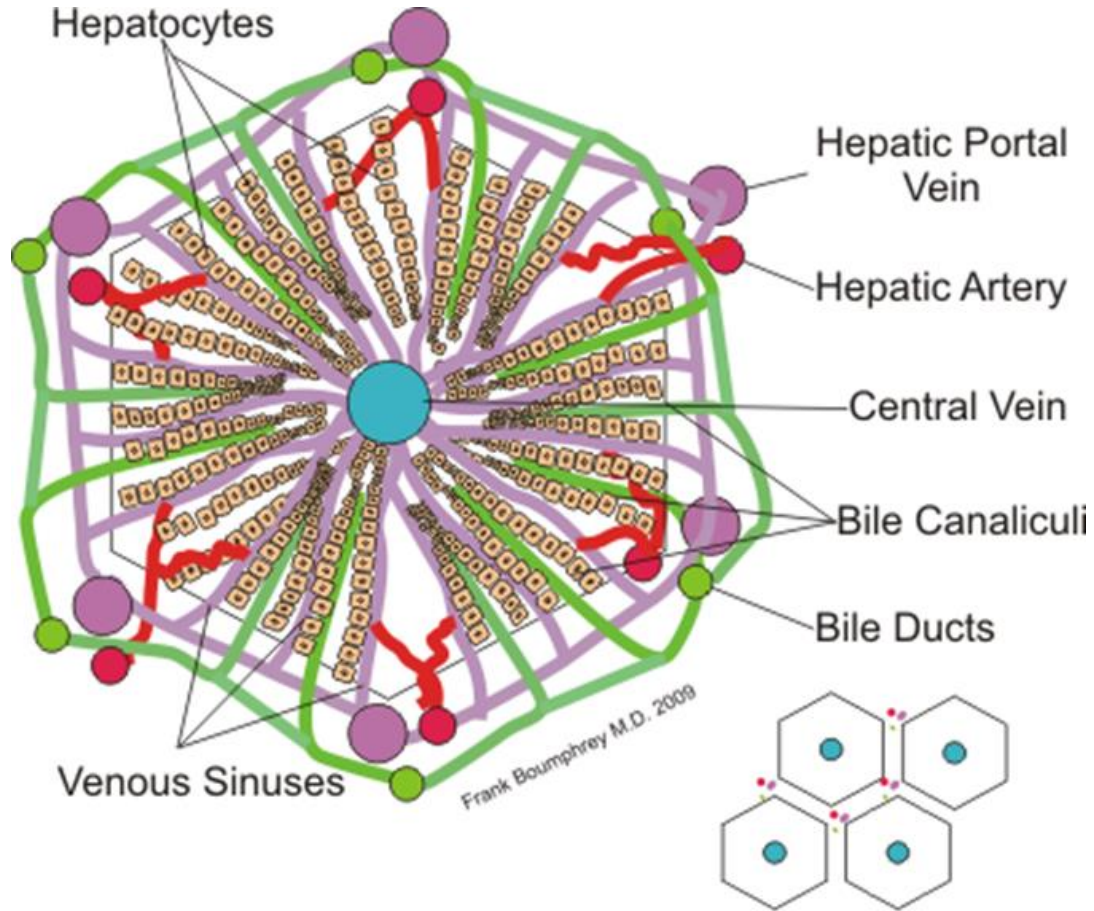
# Jaterní sinusoidy



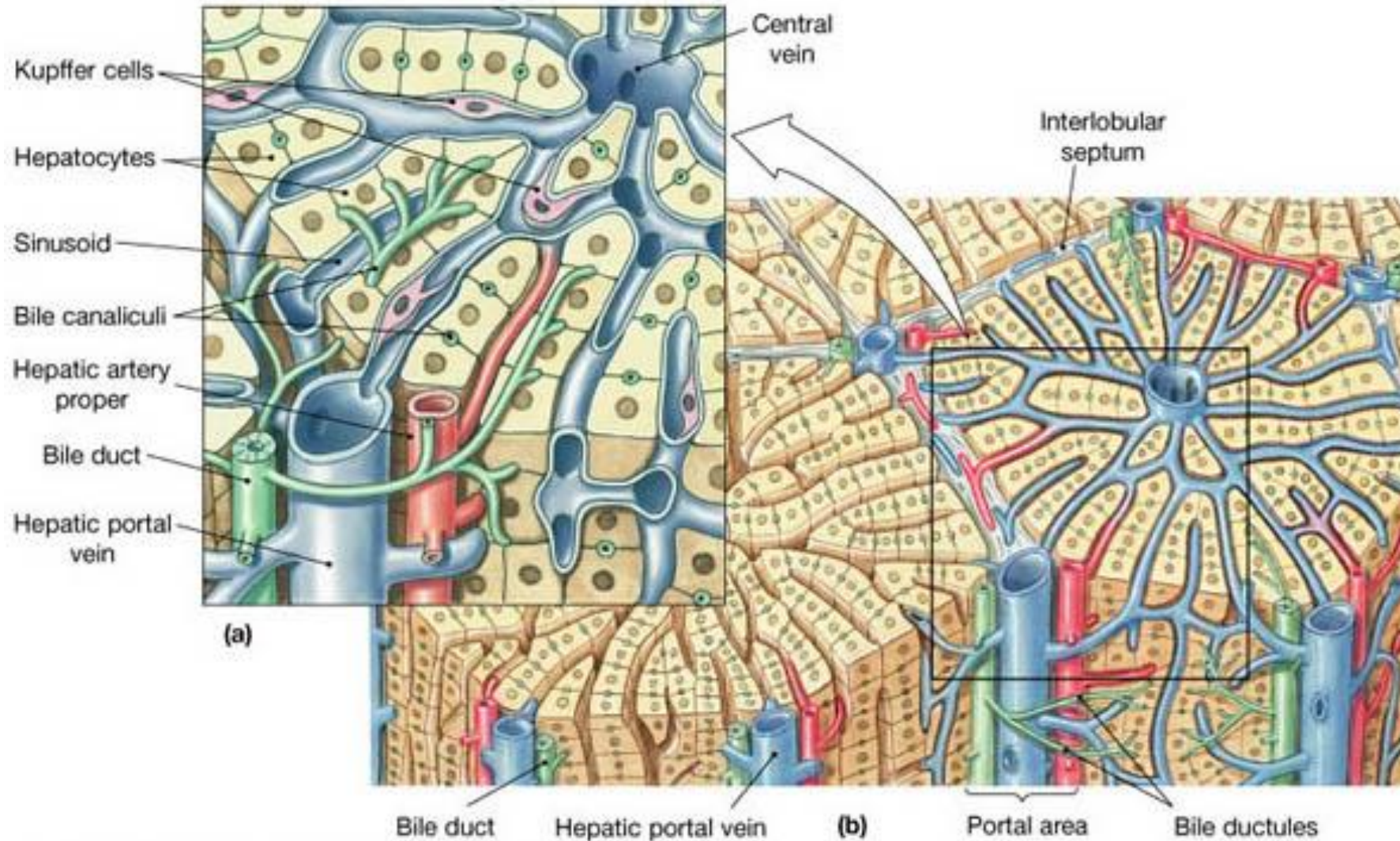
- duální zásobení jater krví - detail
  - v. portae
  - a. hepatica
    - žlučové cesty zásobeny výhradně větvemi a. hepatica



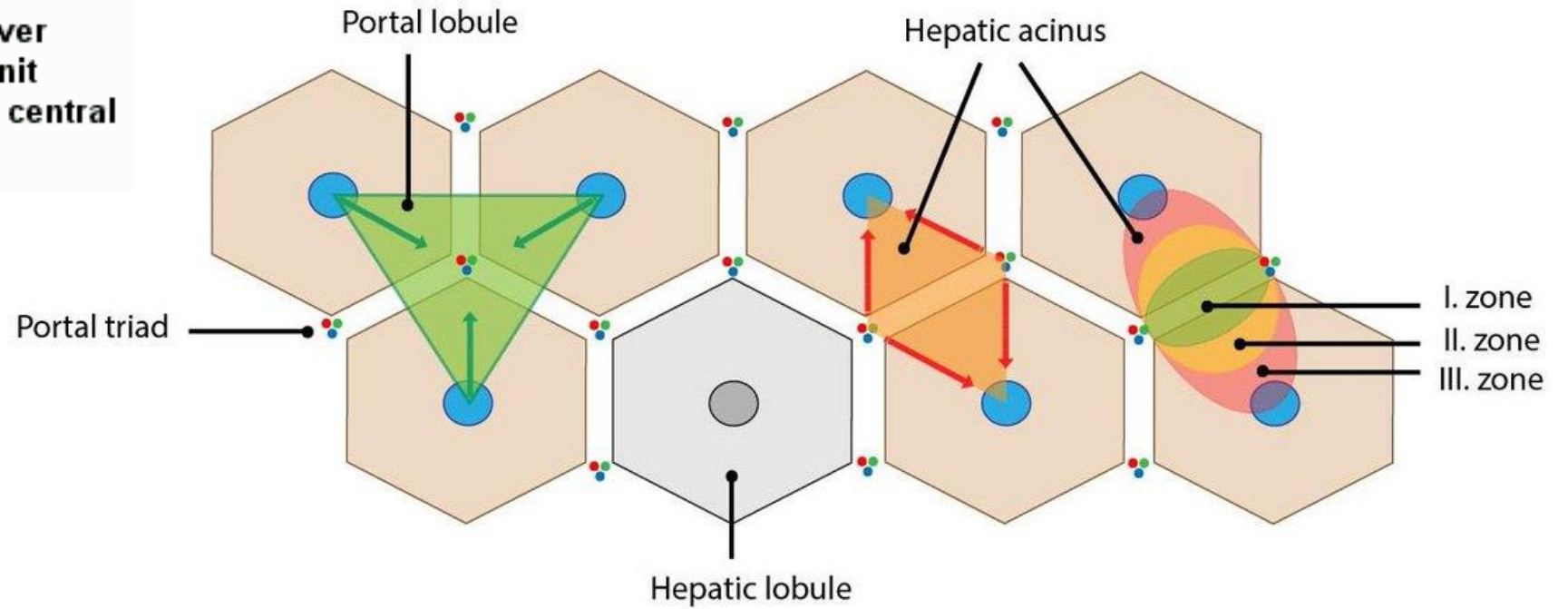
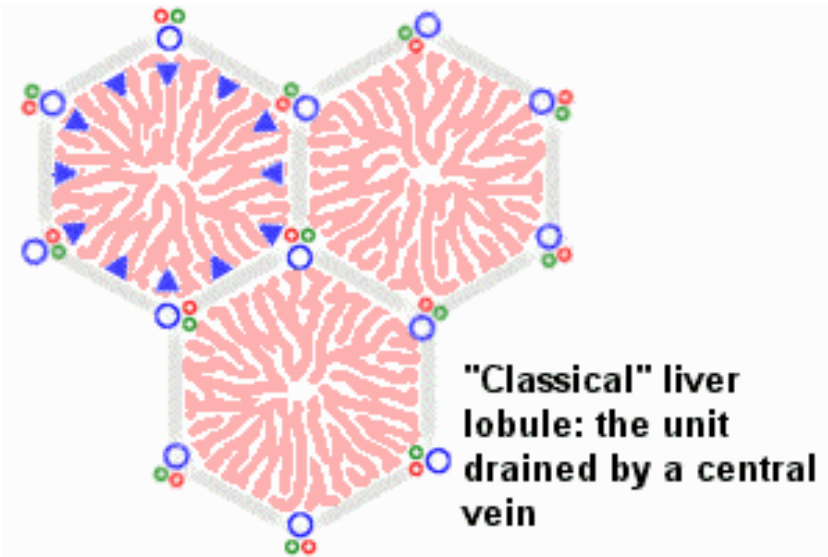
# Jaterní lalůček



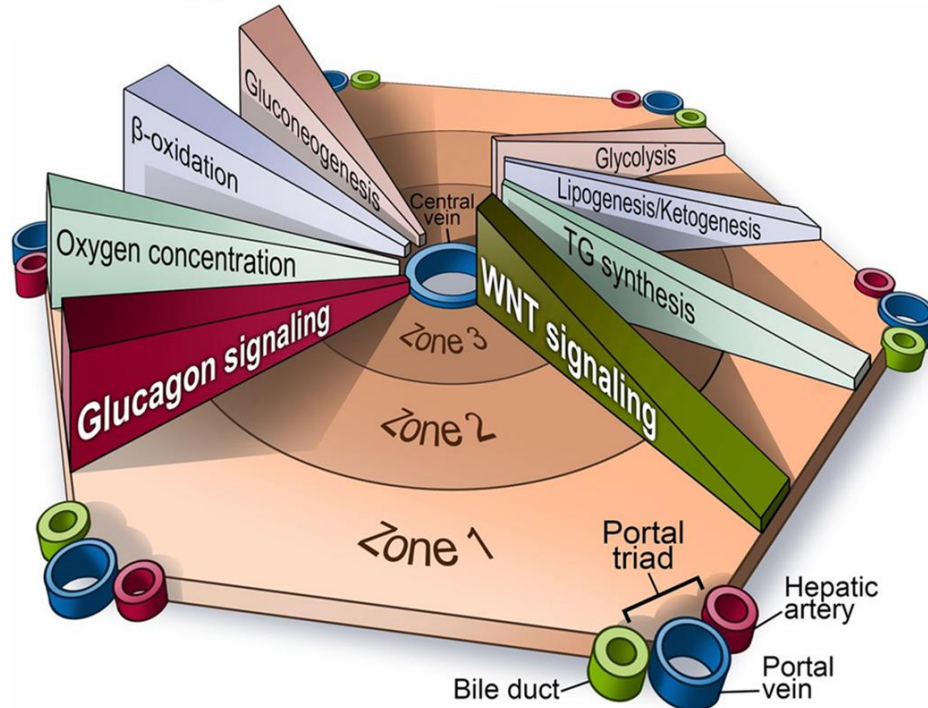
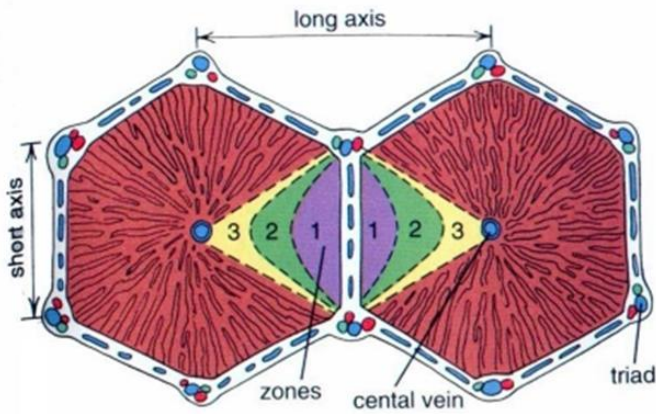
# Jaterní lalůček 3-D



# Jaterní a portální lalůček vs. acinus

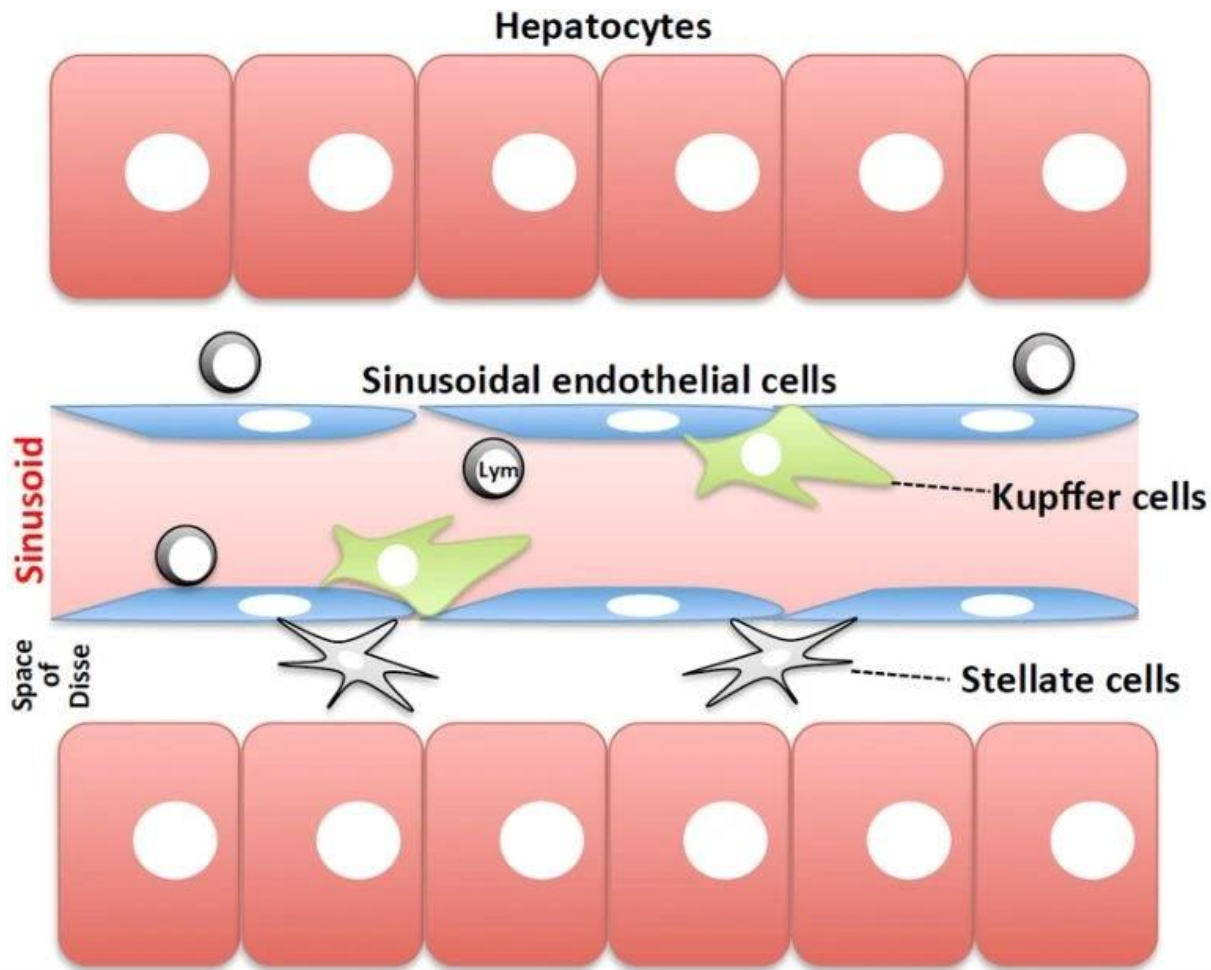


# Funkční specializace hepatocytů („zonalita“) jako funkce dostupnosti O<sub>2</sub>, nutrientů, hormonů aj.

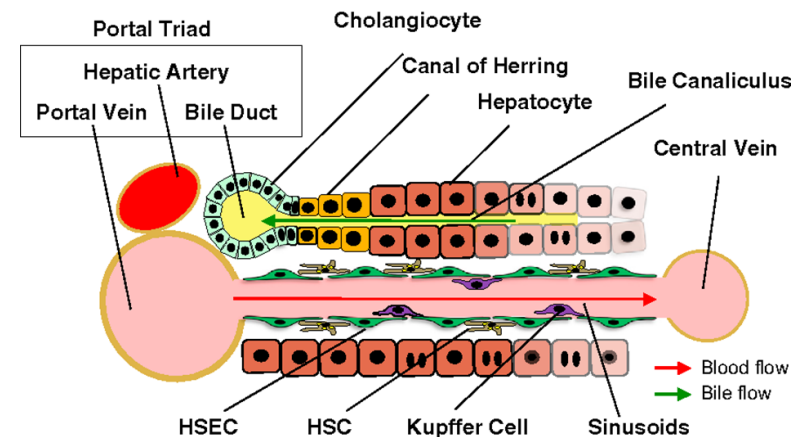


- koncept „jaterního acinu“ lépe vysvětluje
  - funkční sub-specializaci hepatocytů (zóny 1, 2 a 3 podle tlak. a kyslíkového gradientu)
  - histopatologické nálezy u jaterních onemocnění a poškození
    - zóna 1 (periportální) – nejvyšší tenze kyslíku
      - zpracování amoniaku a produkce urey
      - oxidace a glukoneogeneze
      - místo poškození přímými hepatotoxiny
    - zóna 2
      - proteosyntéza
    - zóna 3 (perivenulární)
      - anaerobní glykolýza, ketogeneze a lipogeneze
      - místo poškození toxiny, které jsou aktivní teprve po metabolizaci (např. CCl<sub>4</sub>)
      - náchylnost k ischemii
        - první lokalizace nekróz při syst. hypoxii nebo šoku
        - první lokalizace biliární obstrukce při intrahepatální cholestáze
- zonalita jaterního parenchymu také vysvětluje, proč různá **jaterní onemocnění v pokročilé fázi nemají homogenní obraz** jaterního selhání, ale některé funkce mohou být postiženy více než jiné

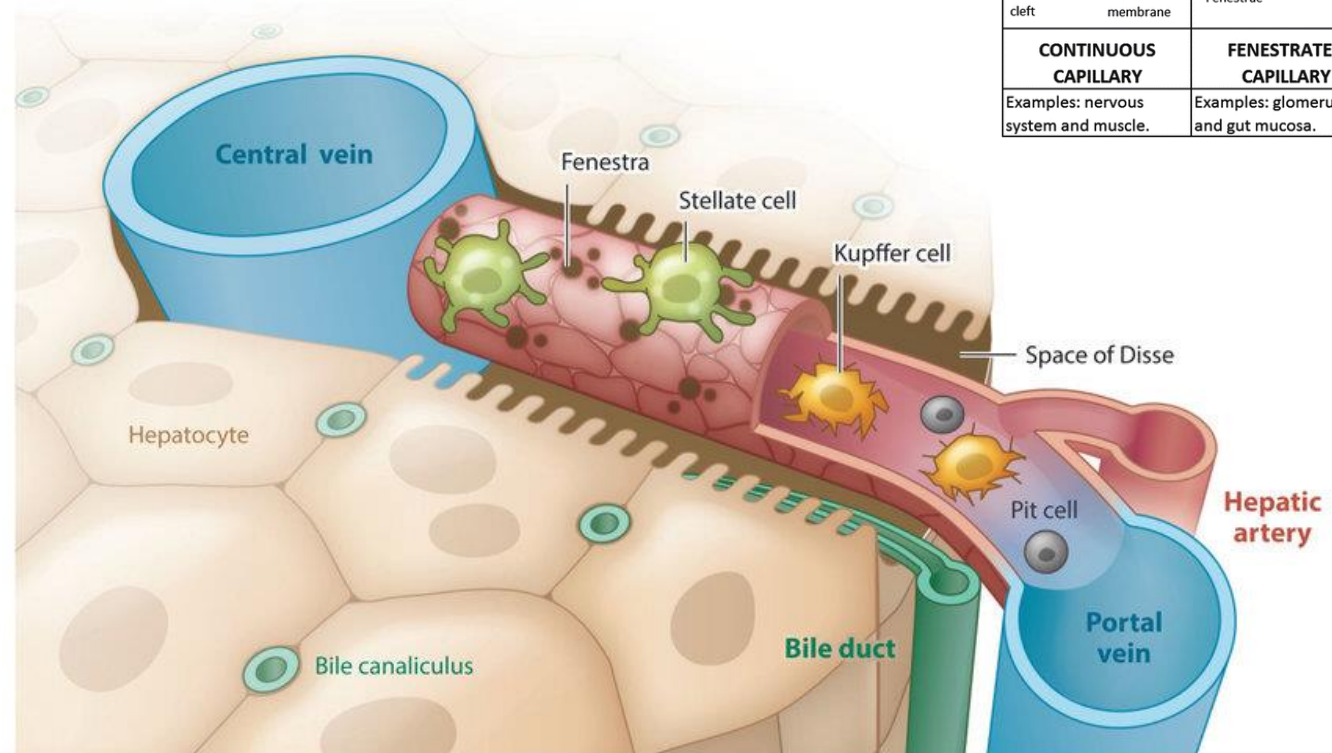
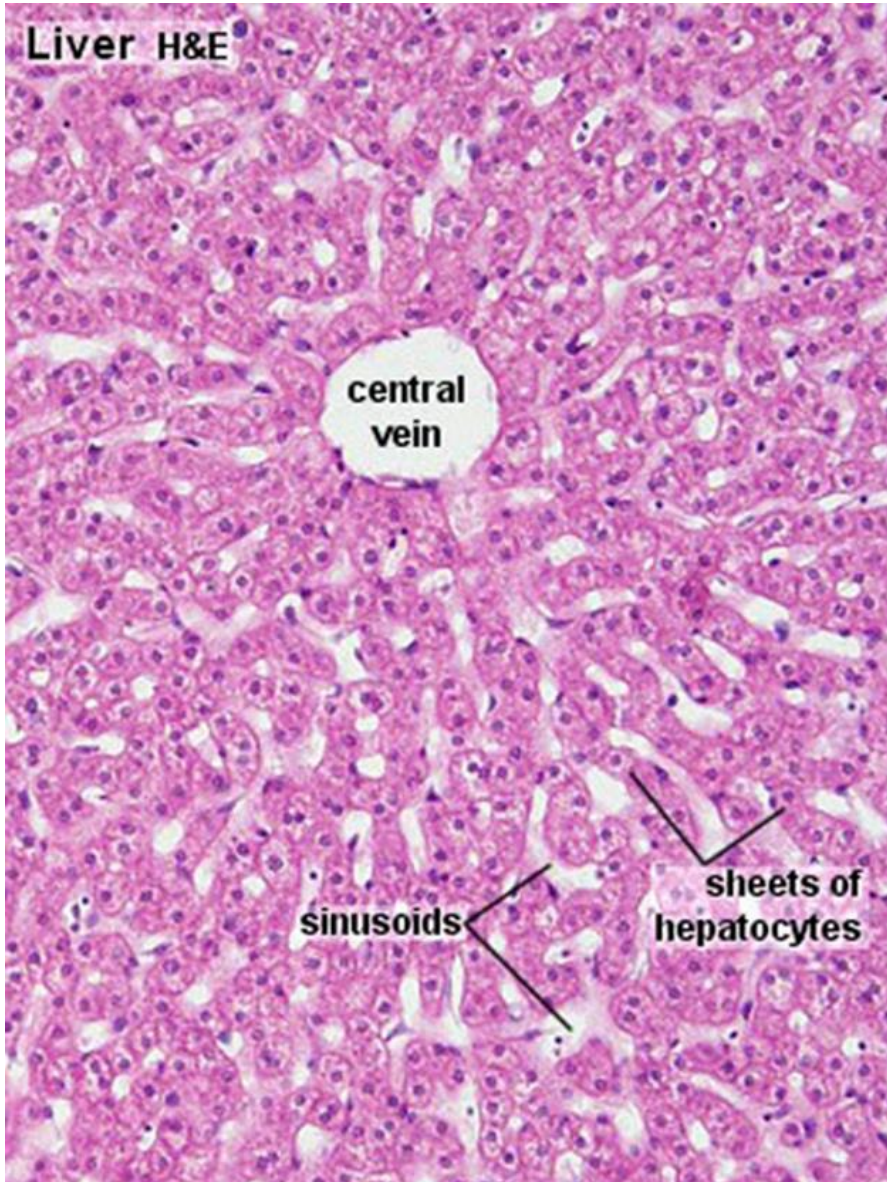
# Buňky jater – RES a hepatocyty



- RES
  - endotelie
  - Kuppferovy bb. (makrofágy)
  - hvězdicové (Itovy) bb.
  - cholangiocyty
- hepatocyty
  - jak hepatocyty, tak cholangiocyty se podílejí na regeneraci jater



# Jaterní sinusoidy



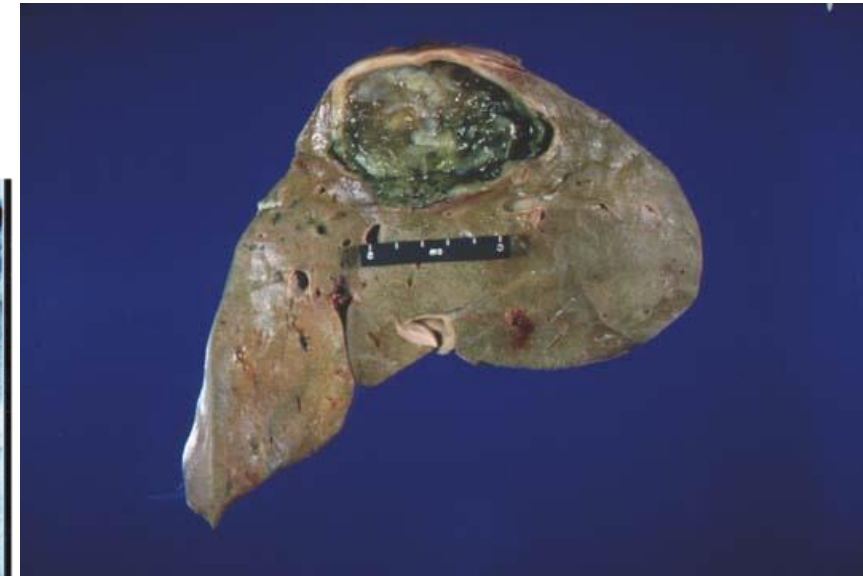
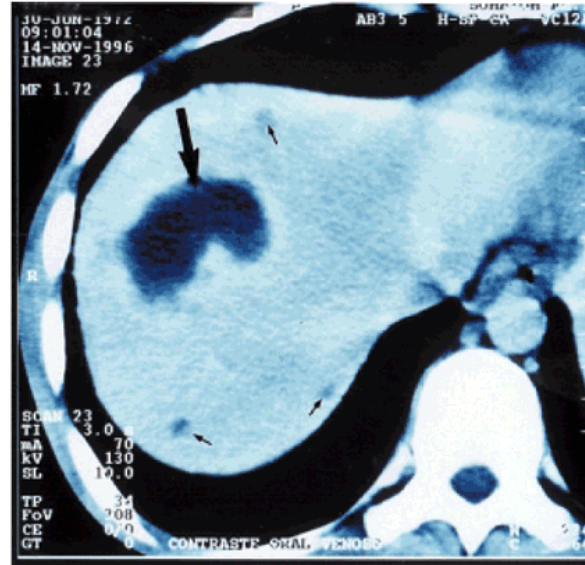
CAPILLARY TYPES		
<b>CONTINUOUS CAPILLARY</b>	<b>FENESTRATED CAPILLARY</b>	<b>DISCONTINUOUS CAPILLARY</b>
Examples: nervous system and muscle.	Examples: glomerular and gut mucosa.	Examples: liver and marrow.



# PATOFYZIOLOGIE JATERNÍCH ONEMOCNĚNÍ A PORUCH

# Etiologie poškození jater

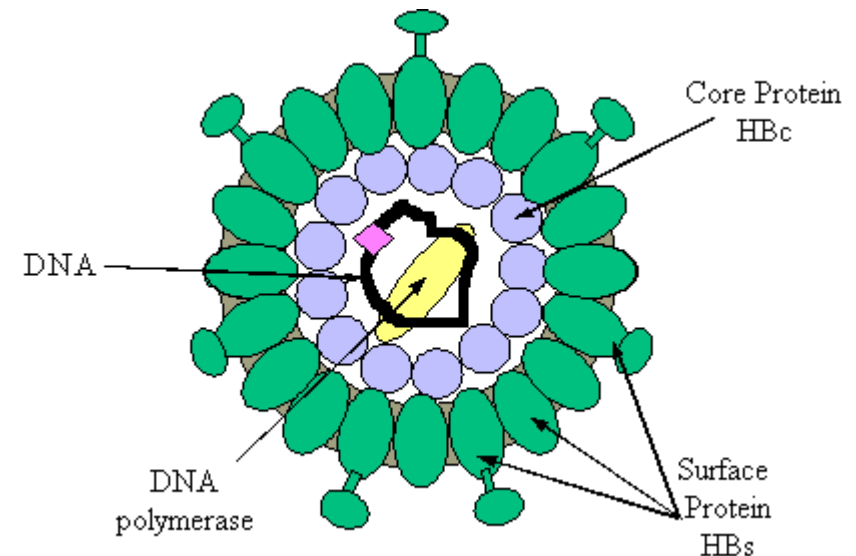
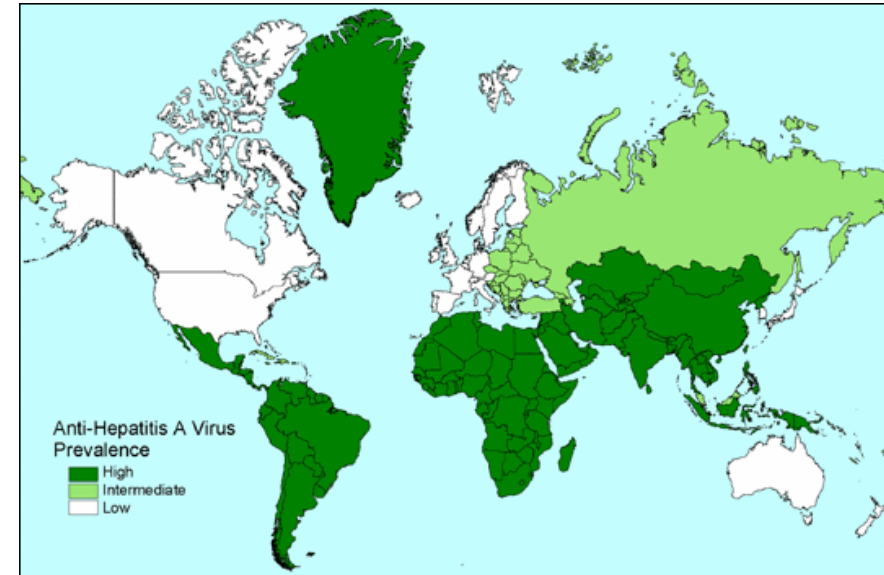
- **infekce**
  - **virové**
    - viry hepatitid (nejč. HAV, HBV, HCV)
    - inf. mononukleóza (EBV)
  - bakteriální
    - leptospiróza
  - parazitární
    - echinokokóza
      - celosvětově, Evropa obl. Středozemního moře
    - schistozomiáza (= bilharzióza)
      - Afrika, J. Amerika, Karibská oblast, JV Asie
    - malárie
- **toxicky**
  - **alkohol**
  - **léky**
  - faloidin (*Amanita faloides*)
  - průmyslové chemikálie, aditiva, pesticidy, ...
- **metabolické poruchy**
  - **NAFLD**
  - vzácné
    - heredit. hemochromatóza
    - Wilsonova choroba
    - porfyrie
    - glykogenózy
- autoimunitní
  - autoimunitní hepatitida
  - prim. biliární cirhóza
- nádory
  - primární (nejč. hepatocelulární karcinom)
  - **metastázy**





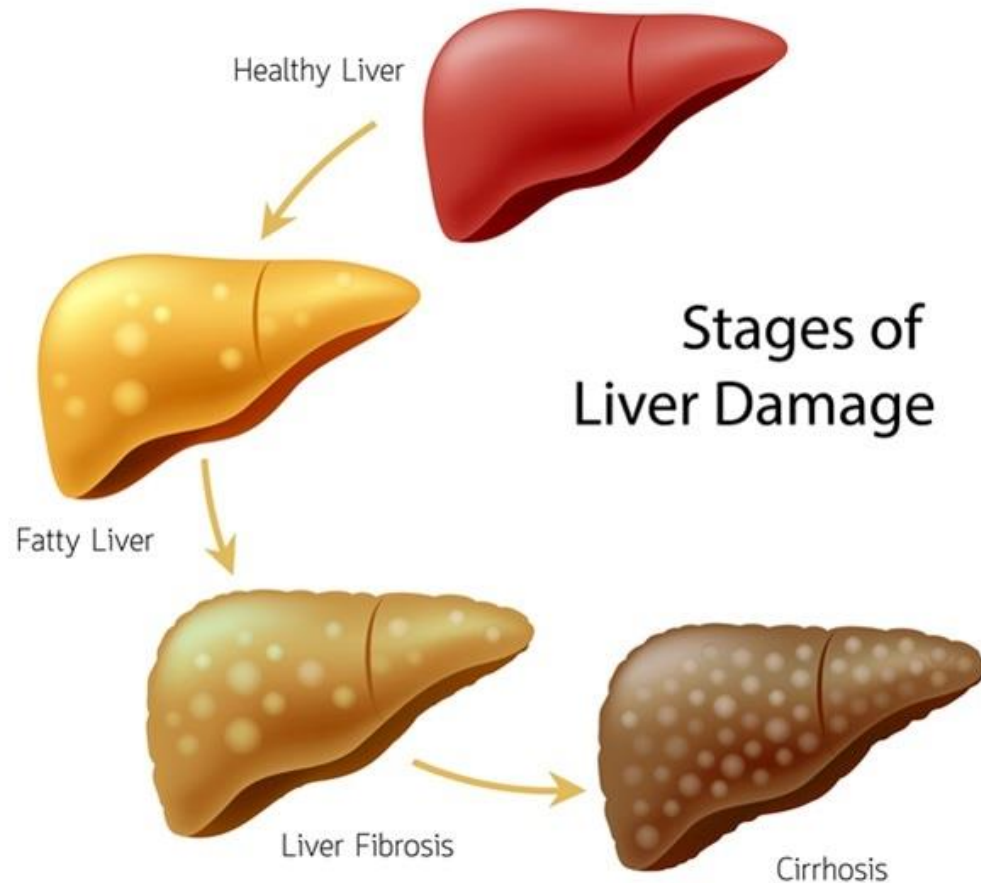
# Inf. zánět jater - hepatitida

- průběh
  - akutní
    - vyhojení bez následků
    - fulminantní průběh vedoucí k jaternímu selhání
  - chronický
    - pouze perzistence infekce (nosiči)
    - nekrotizace parenchymu a progresse do cirhózy
- virové hepatitidy
  - hepatitida A (HAV – RNA virus)
    - akutní průběh
    - virus přímo cytotoxický
    - epidemická
    - fekálně-orální přenos (vakcinace)
  - hepatitida B (HBV – DNA virus)
    - přenos krevní cestou (parenterální) a STD
    - průběh
      - virus není cytotoxický, poškození je výsledkem r reakcí imunitního systému
      - akutní bez následků
      - v 10% případů přechází do chronicity
        - buď jen HBsAg pozitivní nosiči
        - nebo aktivní proces vedoucí k fibróze a cirhóze)
  - hepatitida C (HCV – RNA virus)
    - přenos krevní cestou (parenterální) a STD
    - akutní stadium se typicky neprojeví
    - až v 80% případů přechází do chronicity - může vést k jaterní cirhóze

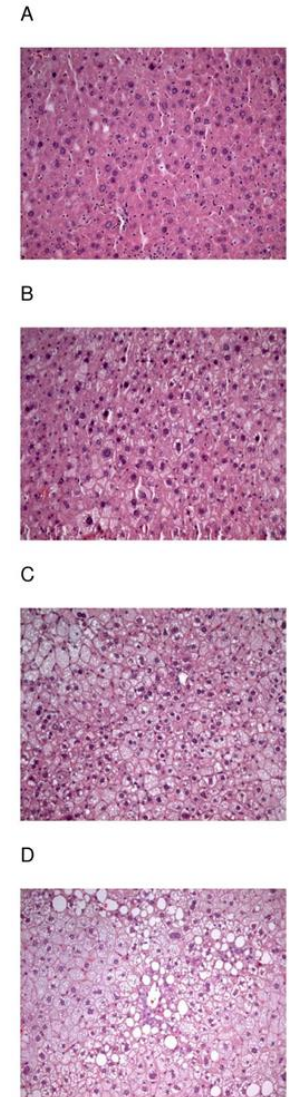


	<b>Hepatitis A virus (HAV)</b>	<b>Hepatitis B virus (HBV)</b>	<b>Hepatitis C virus (HCV)</b>	<b>Hepatitis D virus (HDV)</b>	<b>Hepatitis E virus (HEV)</b>
<b>Viral genome</b>	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA
<b>Transmission</b>	Faecal-oral route	Blood and other body fluids	Blood	Blood and other body fluids	Faecal-oral route
<b>Incubation period</b>	14–28 days	30–180 days	14 days –6 months	HDV requires HBV for replication	14–70 days
<b>Diagnosis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-HAV-specific AB</li> <li>• HAV RNA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HBV surface protein</li> <li>• Anti-HBV-specific AB</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-HCV-specific AB</li> <li>• HCV RNA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-HDV-specific AB</li> <li>• HDV RNA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-HEV-specific AB</li> <li>• HEV RNA</li> </ul>
<b>Possible chronic infection</b>	No	Yes	Yes	Yes	Yes
<b>Vaccine</b>	Yes	Yes	No	No	Yes (in China only)

# Bez ohledu na variabilní etiologii, přestavba jater vždy prochází totožnými stádii patol. změn



- při lehčím stupni se mění metabolická aktivita hepatocytů, může se hromadit tuk (= **steatóza**)
- steatóza se známkami zánětu se nazývá **steatohepatitida**
- závažnější poškození vede k zániku bb., avšak játra mají značnou regenerační schopnost
- dlouhodobé poškození vede k produkci vaziva za periportálních oblastí (= **fibróza**)
- kombinace intenzivní nekrózy, fibrózy a regenerace tkáně, která mění architekturu lalůček se nazývá **cirhóza**



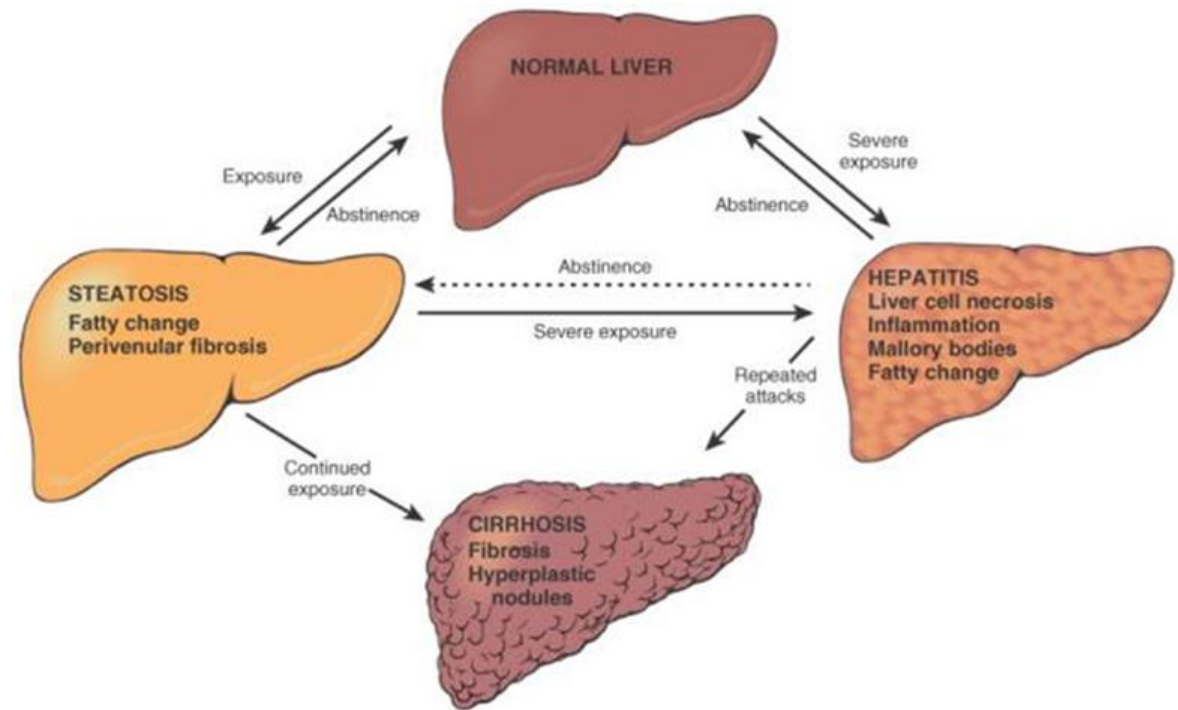
# Reakce jater na poškození



*(Painting: Christian Griepenkerl's  
Prometheus Tortured by the Eagle, 1800's)*

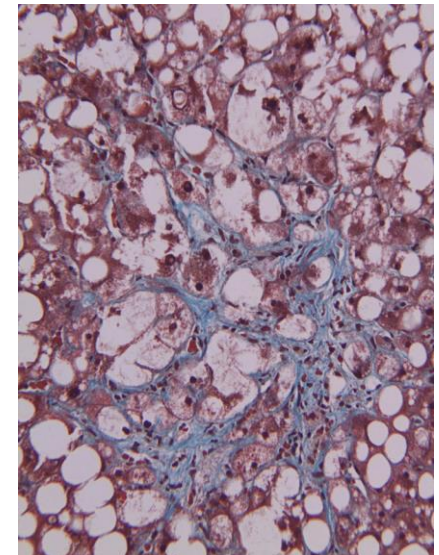
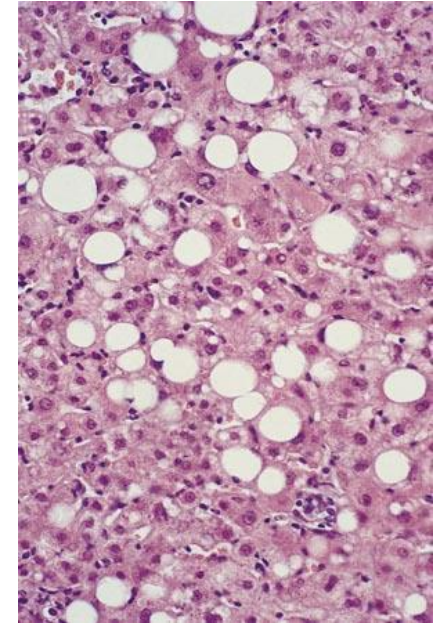
# Reverzibilita jaterního poškození – regenerace jater

- zdroje buněk pro obnovu
  - (1) rezidentní buňky jater
    - hepatocyty
    - cholangiocyty
    - progenitorové/kmenové buňky
  - jejich regenerativní potenciál závisí na
    - pozici (zóny 1 - 3)
    - rozsahu poškození nebo hepatektomie
      - hypertrofie
      - hyperperplazie
      - dediferenciace v progenitorové bb.
      - trans-diferenciace cholangiocytů v hepatocyty
  - (2) mezenchymální kmenové buňky?



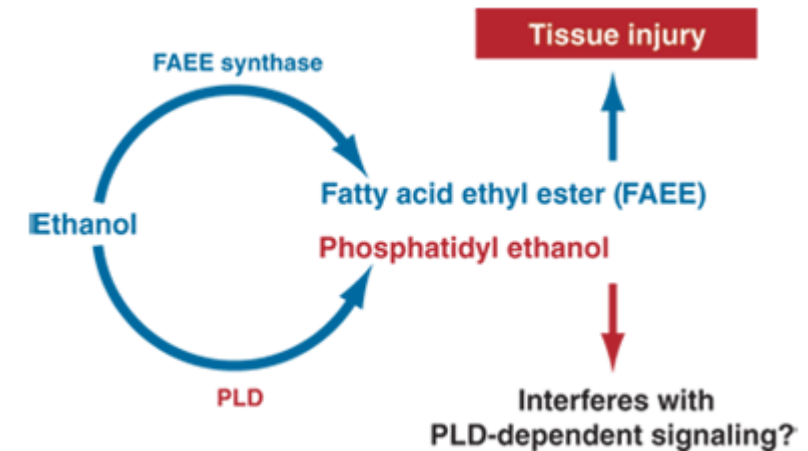
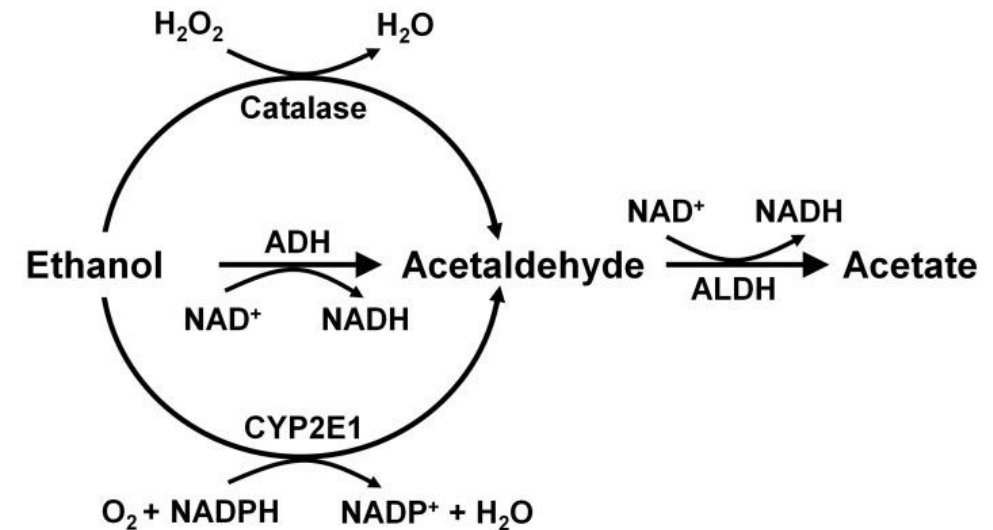
# (1 – 2) Iniciální (reverzibilní) poškození

- **(1) steatóza (S)**
  - normálně podíl tuku (TAG) v hepatocytech <5%
    - histologicky malokapénková nebo velkokapénková
  - příčiny
    - nadměrný přívod potravou nebo lipolýzou v tuk. tkáni (inz. rezistence)
    - zvýšená endogenní syntéza
    - snížené odbourávání v játrech
    - kombinace
  - samotná steatóza není pro játra škodlivá (někteří ji dokonce považují za protektivní mechanismus), ovšem **vytváří substrát pro zvýšenou peroxidaci lipidů při oxidačním stresu**
- **(2) steatohepatitida (SH)**
  - kromě S přítomny i nekrózy, známky zánětu a fibrotizace
  - závažnější než prostá S (která je reverzibilní při odstranění vyvolávajícího činitele)
  - může progredovat do fibrózy či cirhózy
  - na přechodu S do SH se účastní další faktory jako oxidační stres, endotoxin, imunitní systém, nutriční faktory aj.
- etiologie S a SH
  - **alkoholické**
    - metabolismus alkoholu/etanolu vedou k změnám intermediárního metabolismu
      - inhibice glukoneogeneze a  $\beta$ -oxidace MK
      - a současně kompenzatorní stimulace syntézy MK při  $\uparrow$  NADH a acetyl-CoA
  - **non-alkoholic fatty liver disease (NAFLD) a steatohepatitis (NASH)**
    - součást syndromu inzulínové rezistence
      - $\uparrow$  lipolýza v tuk. tkáni –  $\uparrow$  dodávka MK játrům
      - $\uparrow$  peroxidace lipidů a ox. stres pro hepatocyty
      - hyperinzulinémie podporuje syntézu MK a TAG v játrech
      - zároveň je při inz. rezistenci zvýšená lipolýza v tuk. tkáni a tedy dodávka MK játrům (konverze do TAG ve VLDL a část zůstává v hepatocytech)

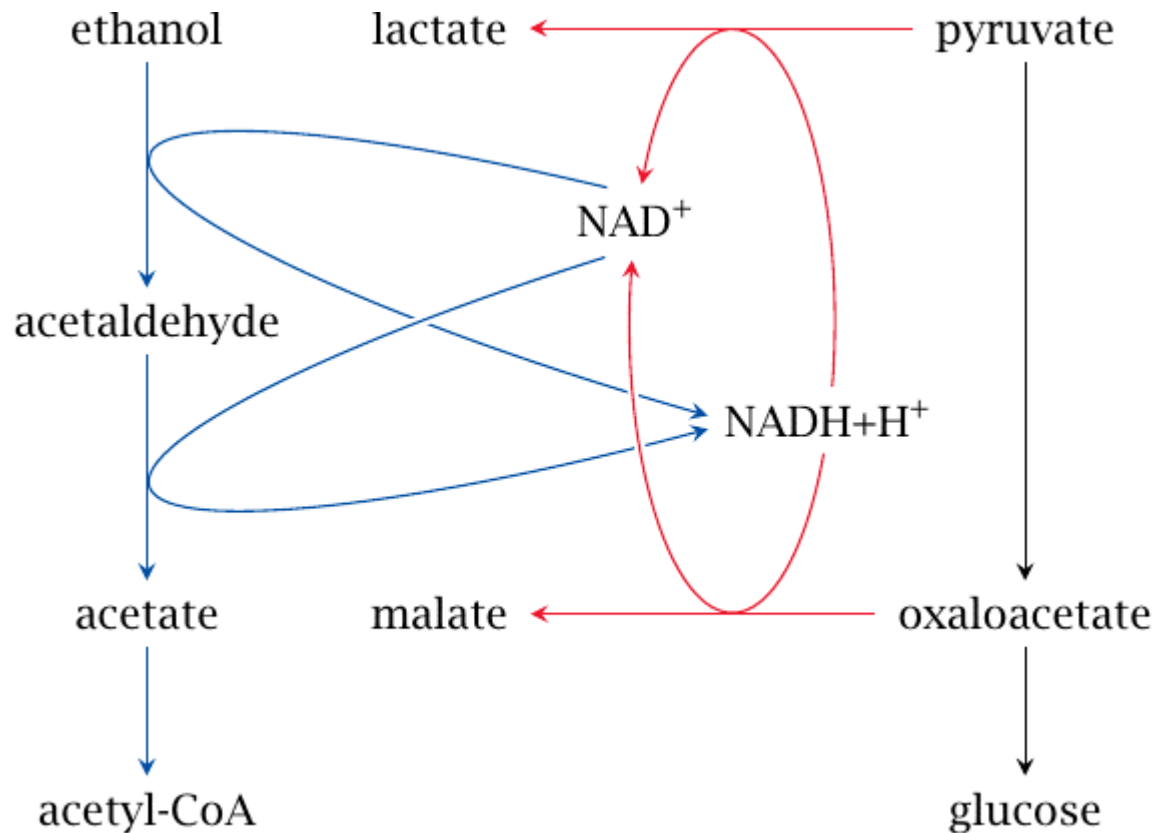


# Alkoholická steatóza – metabolismus etanolu

- oxidativní
  - alkohol je v těle z 85% přeměňován enzymem alkoholdehydrogenáza (ADH) na toxický meziprodukt acetaldehyd a dále acetaldehyd dehydrogenázou na acetát
  - ten pak může vstoupit do citrátového cyklu
    - oxidace alkoholu a acetaldehydu je spojena se spotřebou/ přeměnou **2 NAD<sup>+</sup> na NADH**, což má za následek vychýlení oxidačně-redukčního stavu v játrech
    - nepoměr NADH a NAD<sup>+</sup> je velice zásadní, protože blokuje beta-oxidaci mastných kyselin a tím favorizuje jejich esterifikaci na TAG a steatózu
  - kataláza
  - MEOS
- ne-oxidativní
  - tvorba molekul jako FAEEs (fatty acid ethyl esters) reakcí alkoholu s mastnými kyselinami (slabé organické kyseliny)
    - hrají určitou fyziol. roli
  - enzymem fosfolipáza D (PLD), která štěpí fosfolipidy (zejm. fosfatidylcholin) na fosfatidovou kyselinu (PA)



# Metabolické důsledky aktivity ADH

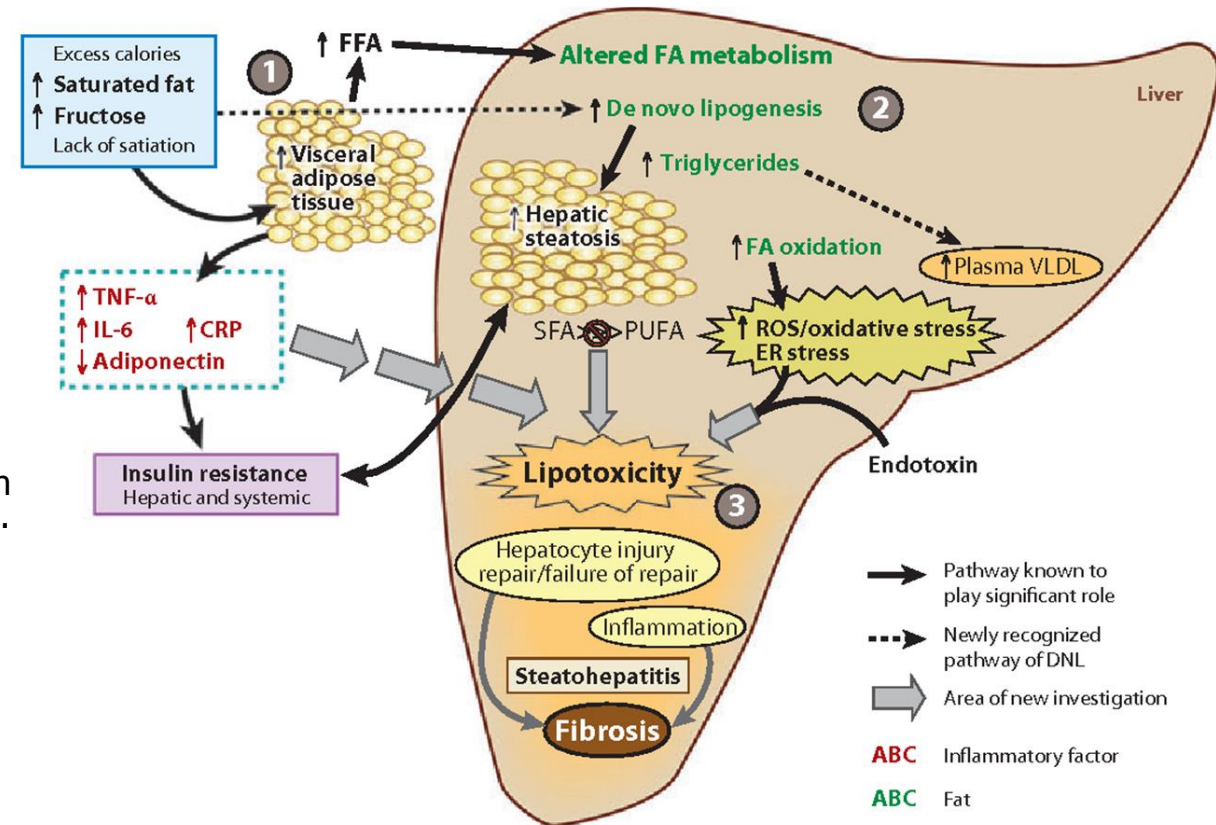


- degradace etanolu inhibuje glukoneogenezi u alkoholiků
  - tento problém je často umocněn nízkým příjmem sacharidů
  - klinicky se manifestující hypoglykémie s bezvědomím je dobře známou a potenciálně nebezpečnou komplikací závislosti na alkoholu
    - + alkoholická ketoacidóza!!!
- následně je jako metabolická kompenzace aktivována v hepatocytech syntéza MK, aby se zajistil a dostupnost energetických substrátů
- současně je blokována oxidace MK nedostatkem NAD<sup>+</sup>

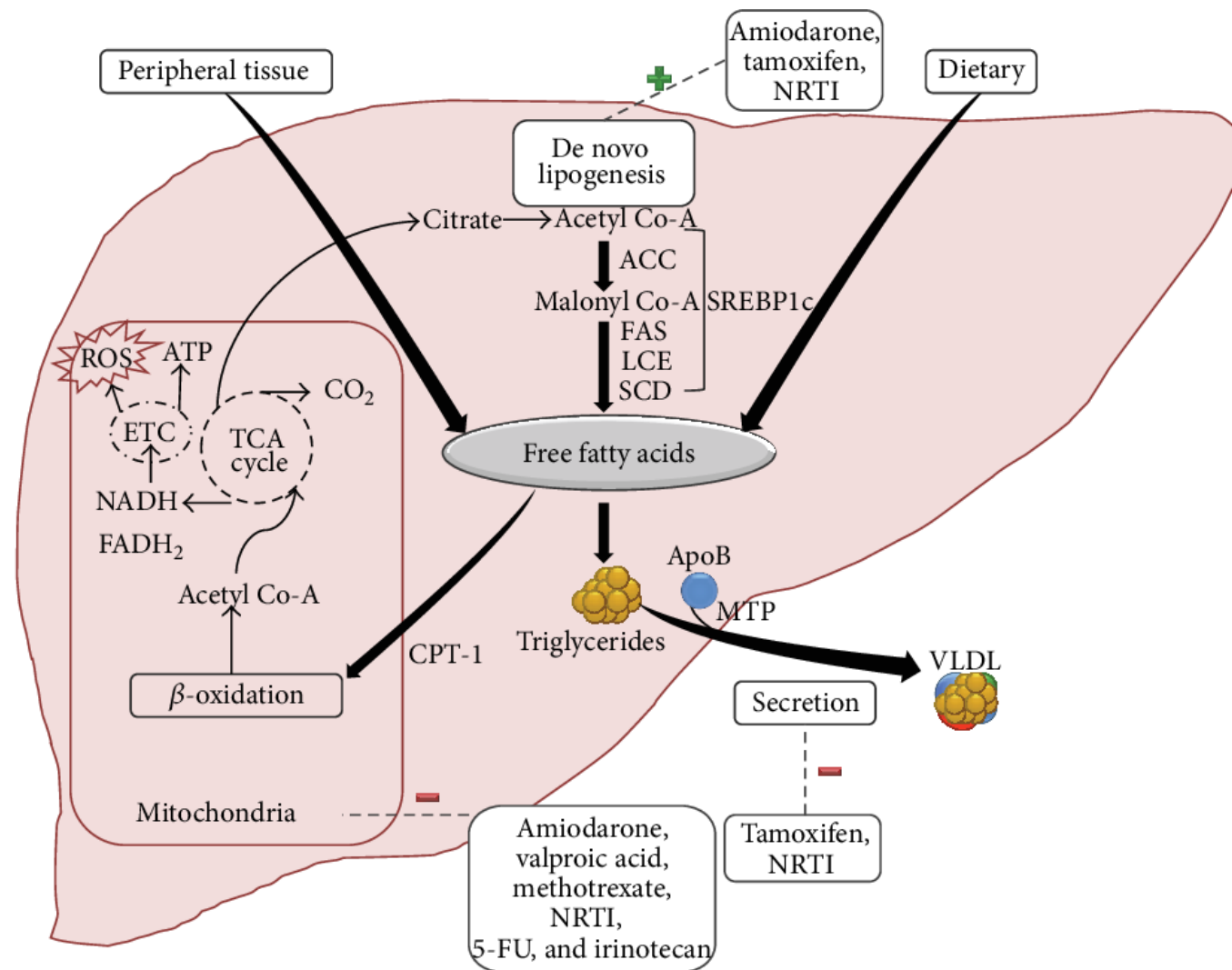


# NAFLD a NASH

- klinicko-patologická jednotka zahrnující spektrum jaterních poškození od jednoduché steatózy (NAFLD) po nealkoholickou steatohepatitidu (NASH), vzácněji jaterní fibrózu či její progresi do cirhózy nebo hepatocelulárního karcinomu
- vůbec nejčastější typ jaterního onemocnění (prevalence cca 20 - 30% v industrializovaných zemích) – **OBEZITA s násl. inzulínovou rezistencí**
- jako steatóza představuje benigní onemocnění, ale společně **s paralelně přidruženými hepatotoxickými inzulty** (zejm. alkohol a léky) zodpovídá za největší část morbidity a mortality na jaterní onemocnění
- obtížné jednoznačné odlišení od alkoholického poškození jater v situaci běžné a společensky akceptované konzumace alkoholu
  - o nealkoholické etiologii uvažujeme tehdy, pokud denní příjem nepřesáhne 10g/den, přesněji 2 standardní nápoje u mužů (tj. ~140g etanolu za týden) a 1 u žen (tj. ~70g etanolu u žen)
- patogeneze NAFLD = inzulínová rezistence, hyperinzulinemie, zvýšená lipolýza, de novo syntéza MK
  - ↑ přítok NEFA do jater – (i) uvolněných inzulínem nesuprimovanou lipolýzou z tukové tkáně, (ii) de novo tvořených v játrech z dietních sacharidů a (iii) z dietou přijímaného tuku – vede k saturaci transportní kapacity apoB (VLDL) a retenci zbylých TAG v hepatocytech
  - jaterní lipogeneze je potencována jak samotnou dostupností substrátu (NEFA) tak hyperinzulinemií a zprostředkována aktivací PPAR $\gamma$ , SREBP-1c a ChREBP
  - přidružený oxidační stres (prozánětlivé cytokiny) vede k peroxidaci lipidů a mitochondriální dysfunkci



# Mnoho různých cest ke ztukovatění jater (virové, dietní, alkohol, T2DM, léky, toxiny, ...)

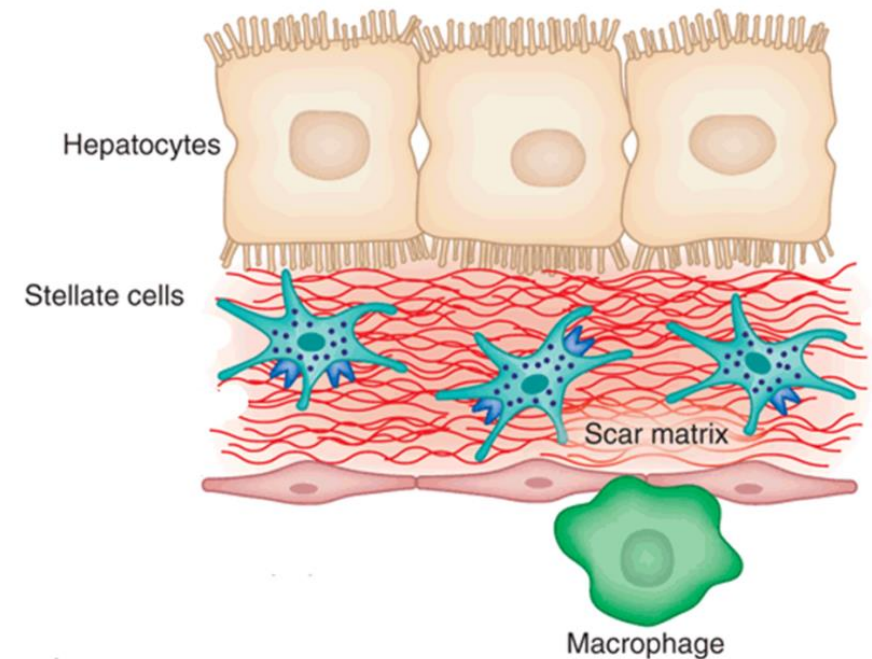
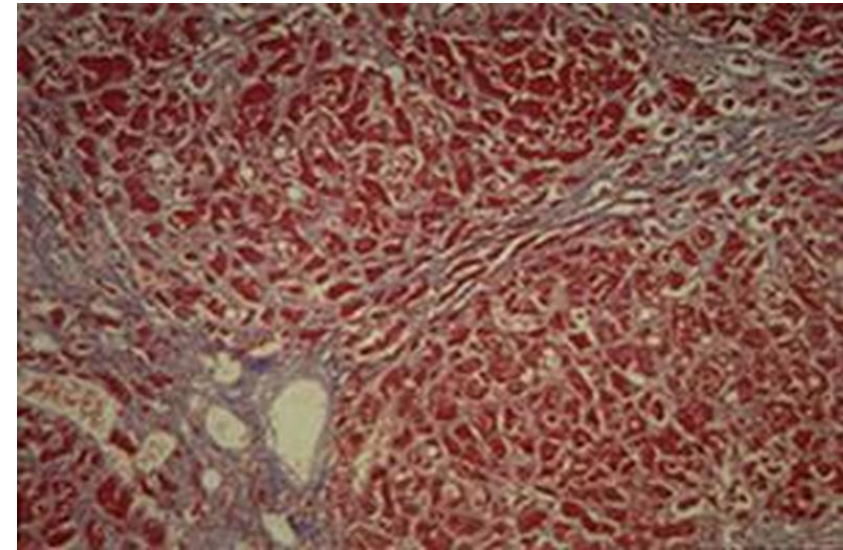


# Fatty liver is a delicacy

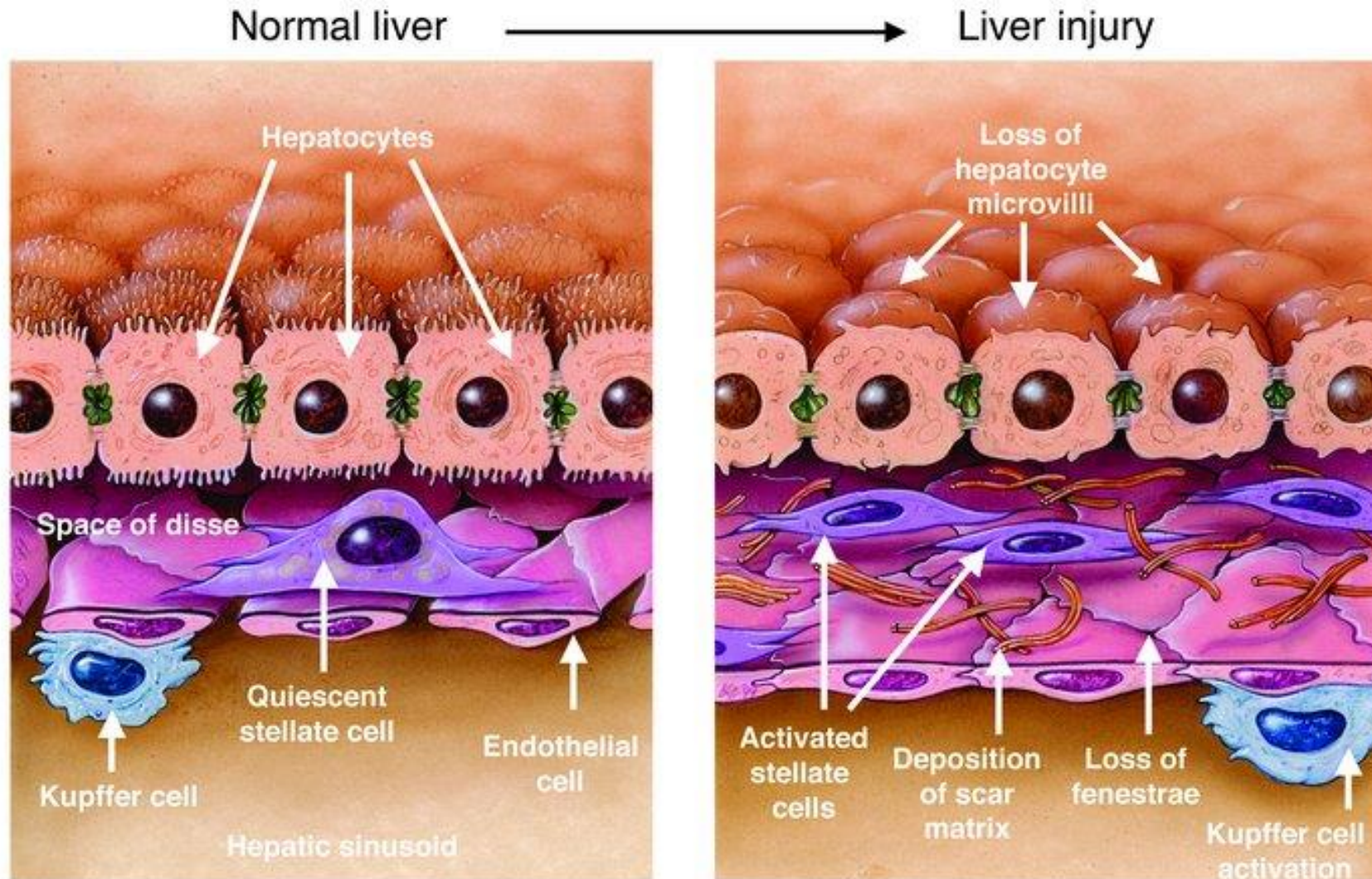


# (3) Pokročilejší (+/- reverzibilní) poškození

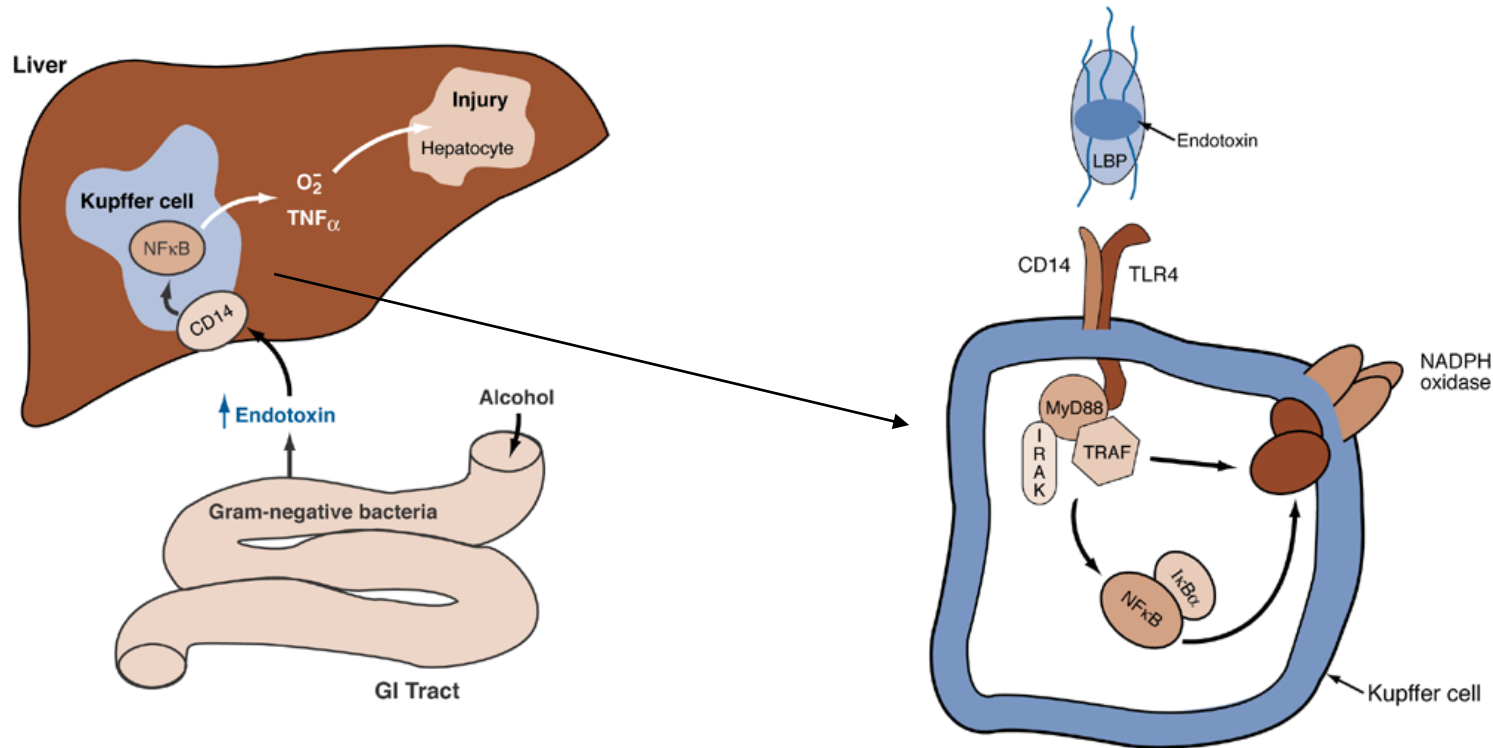
- důsledek chronického poškozování hepatocytů
  - infekcí
  - alkoholem
  - toxickými látkami
  - akumulací kovů (Cu, Fe)
- kolagen v norm. játrech
  - I a III v periportálních prostorech a kapsule jater
  - IV v Disseho prostoru
- **(3) fibróza (F)** = zmnožení vaziva v jaterní tkáni
  - v důsledku poškozování hepatocytů se z nich a z Kupfferových bb. uvolňují parakrinní faktory (zejm. PDGF a TGF- $\beta$ )
    - aktivace jaterních "hvězdicových" bb. (HSC) → **produkce vaziva** - k. I a III a laminin v Disseho prostoru
  - **ztráta mikrovilů** hepatocytů
  - zánik **fenestrací sinusoid** (= kapilarizace sinusoid) =  $\uparrow$  rezistence



# Najdi 5 rozdílů!



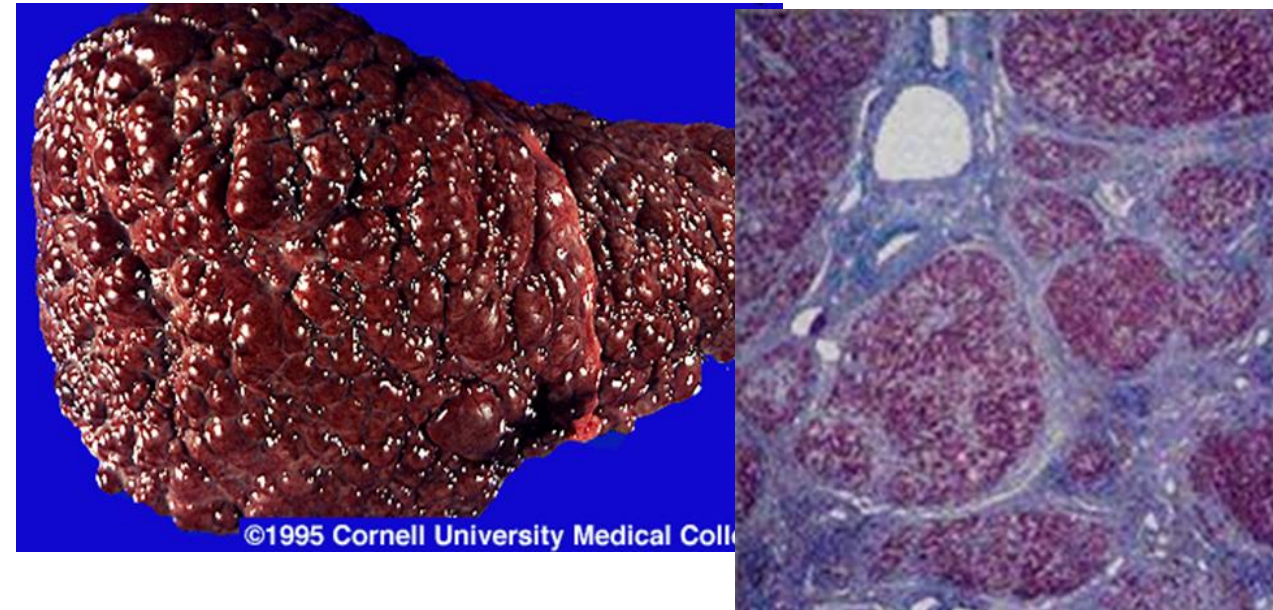
# Alkohol (střevo) a játra - endotoxin



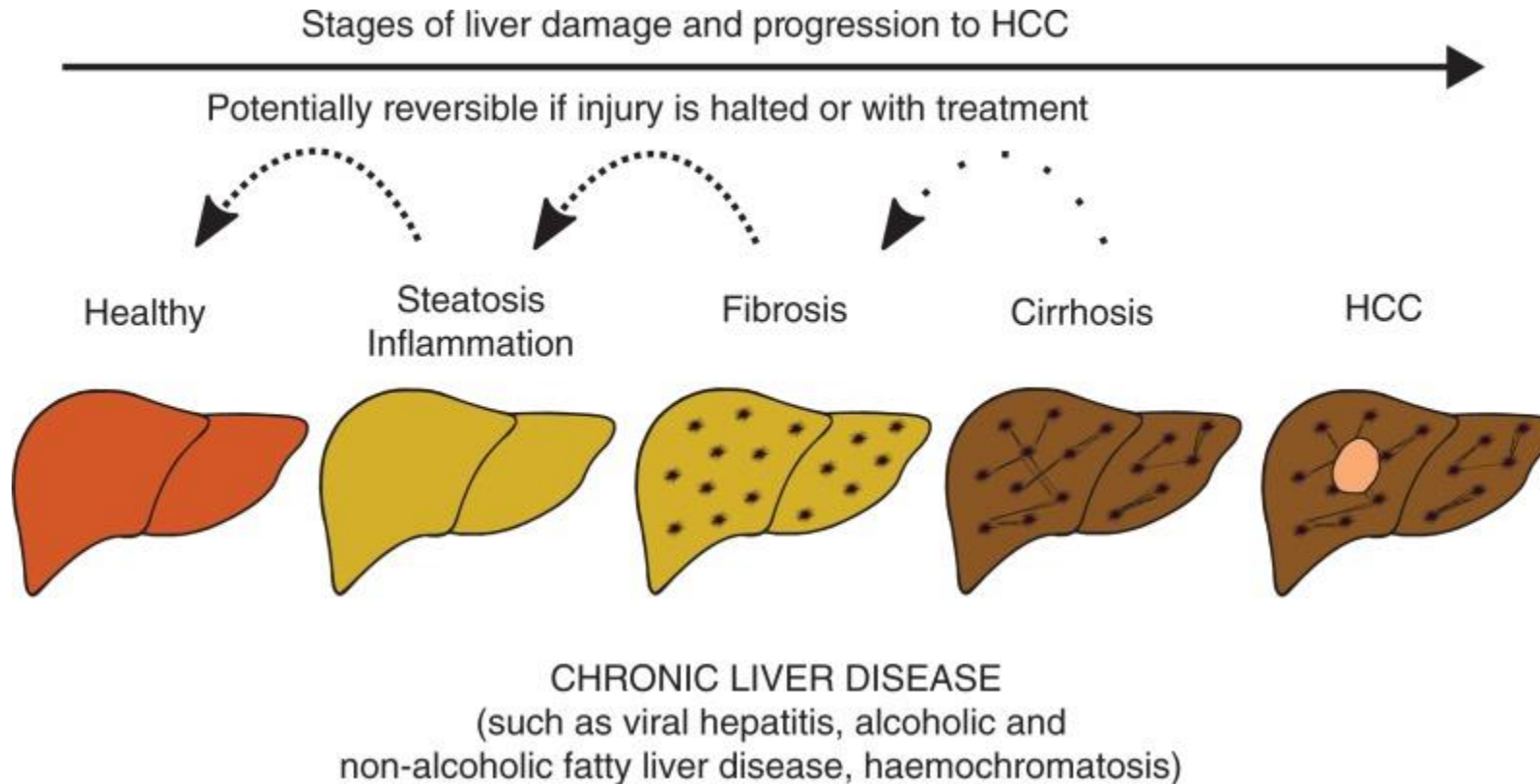
- alkohol zvyšuje množství endotoxinu které vstupuje ze střeva do oběhu
  - endotoxin – součást stěny G-negativních bakterií
  - pravděpodobně zvýšením střevní permeability pro endotoxin
- endotoxin (prostřednictvím receptorů CD14 a TLR4) aktivuje Kupfferovy bb. jater (specializované makrofágy podél jaterních sinusoid) k produkci cytokinů (NF $\kappa$ B) a superoxidu (NADPH oxidáza)

# (4) Pokročilé (ireverzibilní?) poškození

- **(4) cirhóza (C)**
  - ireverzibilní přestavba jaterní tkáně (lalůčků, cév, vaziva)
  - známky fibrózy + nekrózy + **uzlovité regenerace zbývajících hepatocytů**
  - ani ne tak úbytek funkčního parenchymu (hepatocyty regenerují), jako spíše totální **rozrušení normální architektury jater**, zejm. jaterní cirkulace
    - = nutnost portosystémového shuntu
    - = portální hypertenze
  - ↑ riziko hepatocelulárního karcinomu
- histopatologická diagnóza! (z biopsie)
  - mikro- vs. makronodulární
    - mikro: alkohol, primární biliární cirhóza, hemochromatóza
    - makro: virová, autoimunitní, léky, toxiny, Wilsonova nemoc
  - portální vs. biliární (reflexe etiologie)
- klinický korelát:
  - žádný – kompenzovaná cirhóza
  - jaterní selhání - dekompenzovaná cirhóza

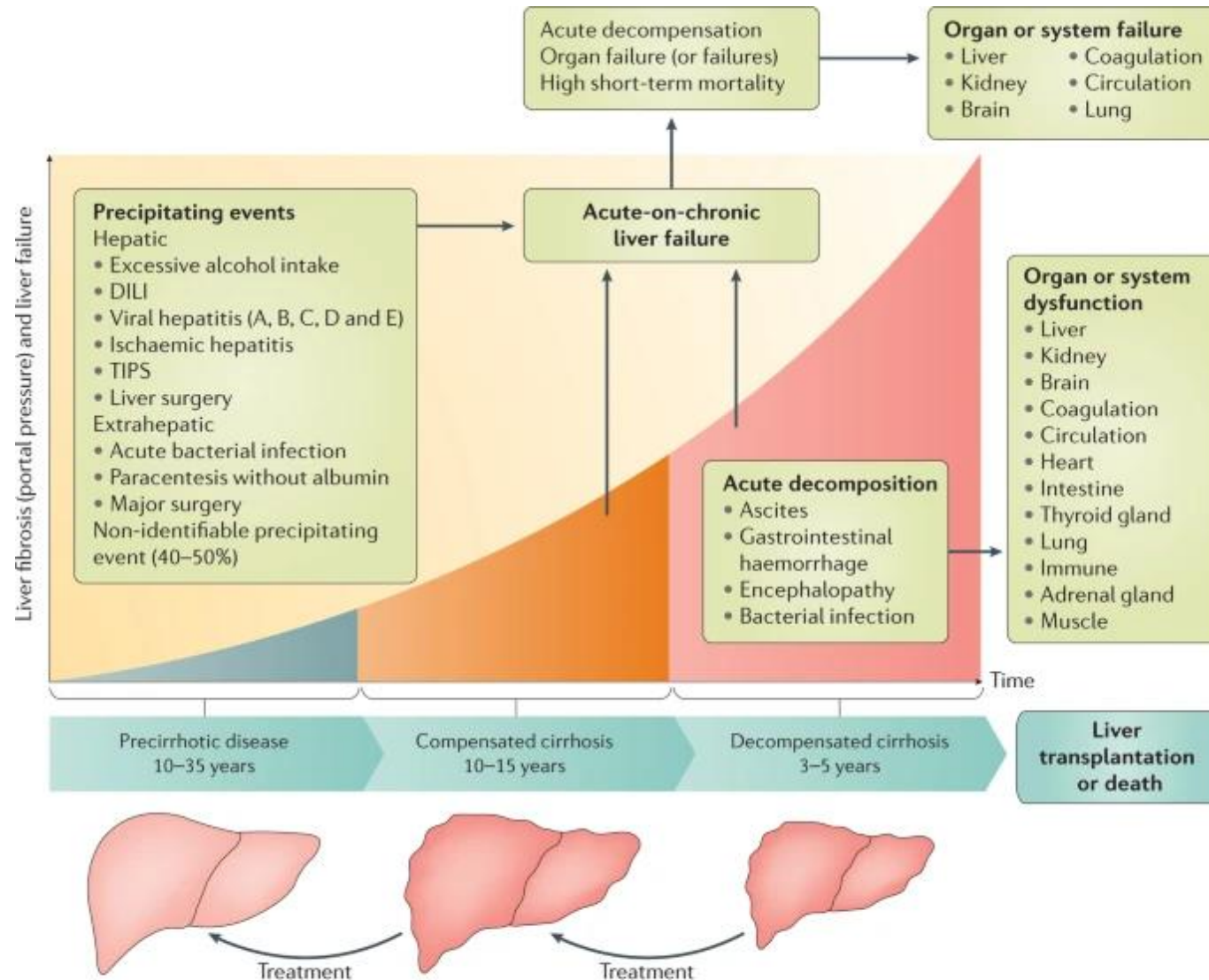


# Je jaterní cirhóza reversibilní?



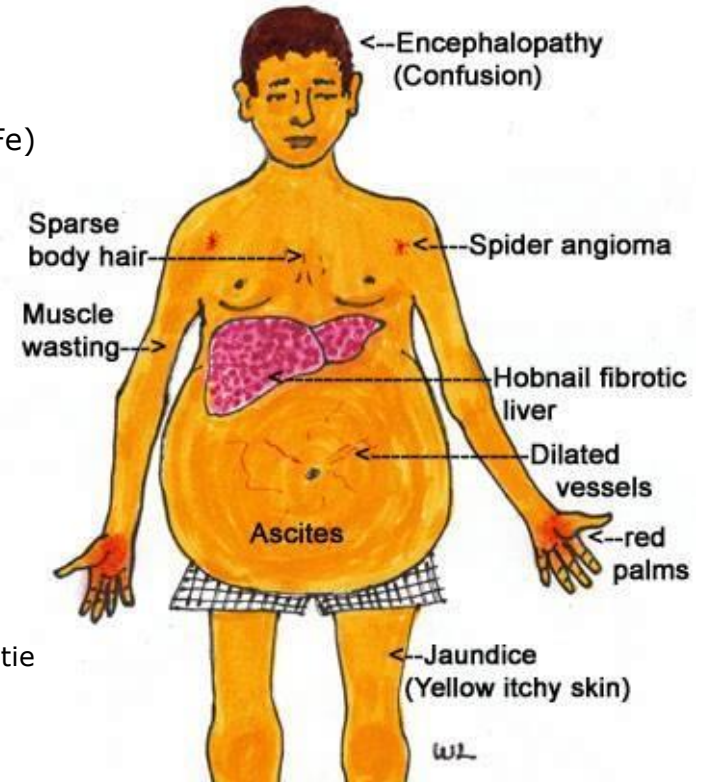


# Klinický průběh jaterní cirhózy

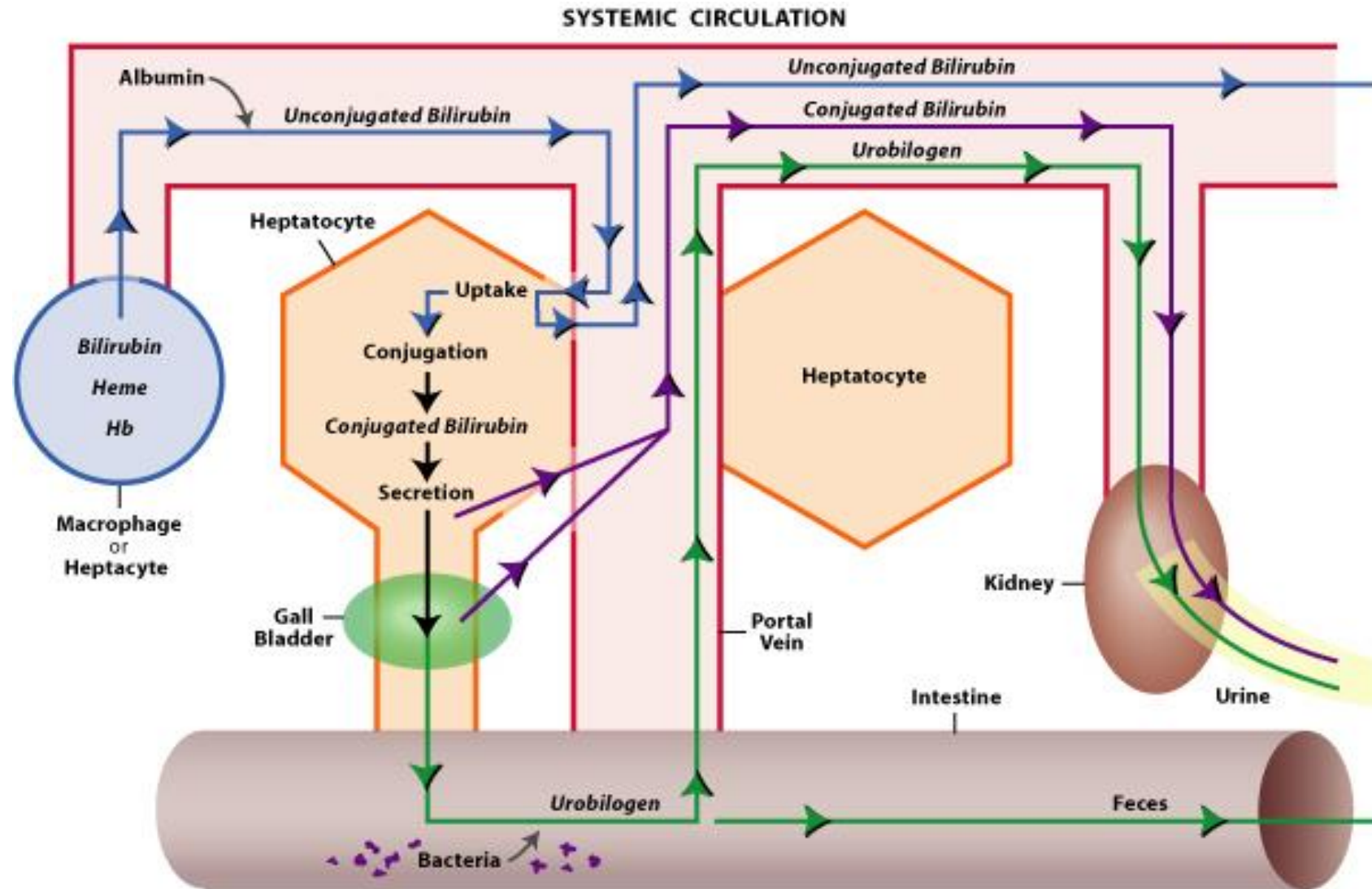


# Jaterní selhání

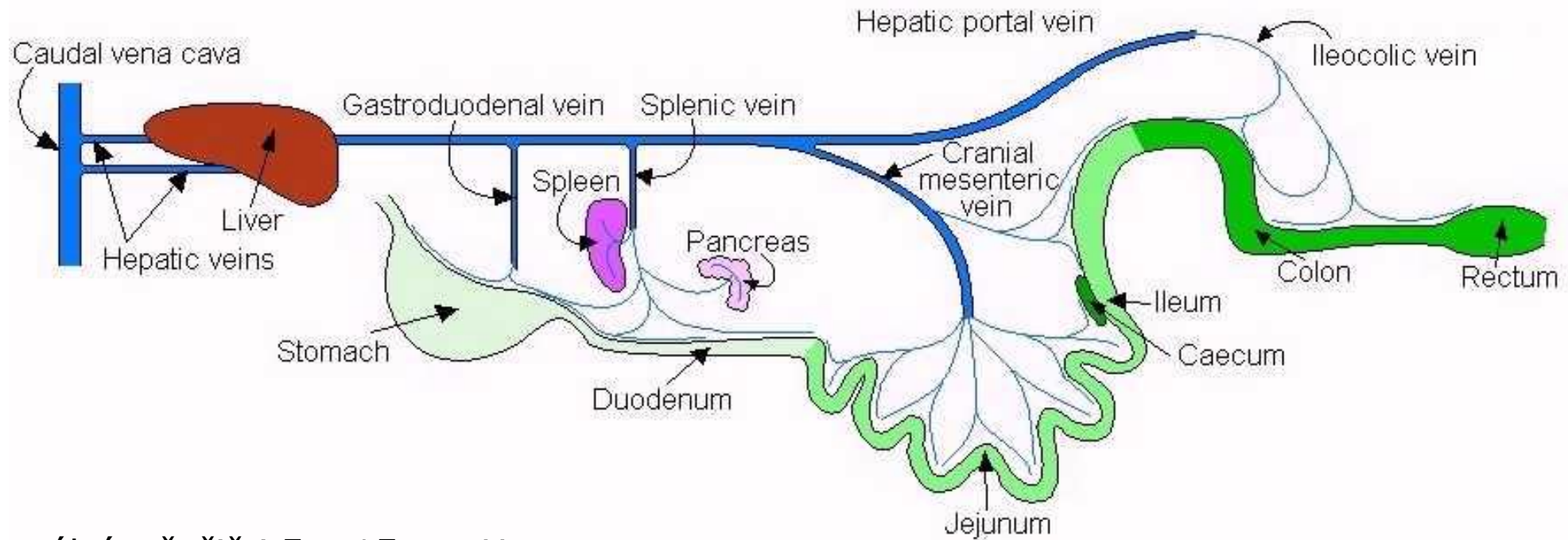
- příčina
  - progresivní chronického jaterního onemocnění = cirhotické
  - akutní fulminantní virová hepatitida, intoxikace (léky, houby), Budd-Chiari, Reyův syndrom apod. = ne-cirhotické
- projevy
  - **systémové toxické efekty**
    - nevolnost, slabost, nauzea, bolesti břicha, ...
    - toxické poškození kostní dřeně → porucha krvetvorby → anemie (+ důsledek krvácení a nízkých zásob Fe)
  - **v důsledku disociace hepatocytů od krevního oběhu (nemožnost normální funkce)**
    - hypoalbuminémie → ascites + edémy
    - hyperbilirubinémie až ikterus
    - intrahepatální cholestáza
    - porucha cyklu močoviny → hyperamonémie → jaterní encefalopatie (+ mozkový edém)
    - nedostatečná tvorba srážecích faktorů → porucha hemostázy s krvácením (často do GIT)
    - splenomegalie → hypersplenismus → trombocytopenie → krvácení
    - endokrinopatie - prodloužené působení hormonů (nedostatečná degradace)
      - aldosteron - ztráty draslíku močí, metabolická alkalóza
        - klesá ionizace  $\text{NH}_3$ !!!! → větší toxicita)
      - androgeny - zvýšeně konvertovány na estrogény v periférii
        - gynekomastie u mužů
        - pavoučkové névy
    - metabolické důsledky
      - porucha metabolismu AK ( $\uparrow$  podíl aromatických AA) → vznik atyp. neurotransmiterů v mozku → encefalopatie
      - porucha glukoregulace
    - **v důsledku portální hypertenze**
      - kongesce ve splanchniku
        - malabsorpce makronutrient a porucha resorpce vitaminů vč. vit. K
        - riziko bakteriální peritonitidy
      - hepatorenální syndrom
        - nízký efektivně cirkulující volem → aktivace RAAS → hypoxie ledviny → ATN
      - hepatopulmonální syndrom
        - vazodilatace - hypercirkulace a porucha ventilačně-perfuzní rovnováhy → hypoxemie



# Hyperbilirubinemie/ikterus/žloutenka

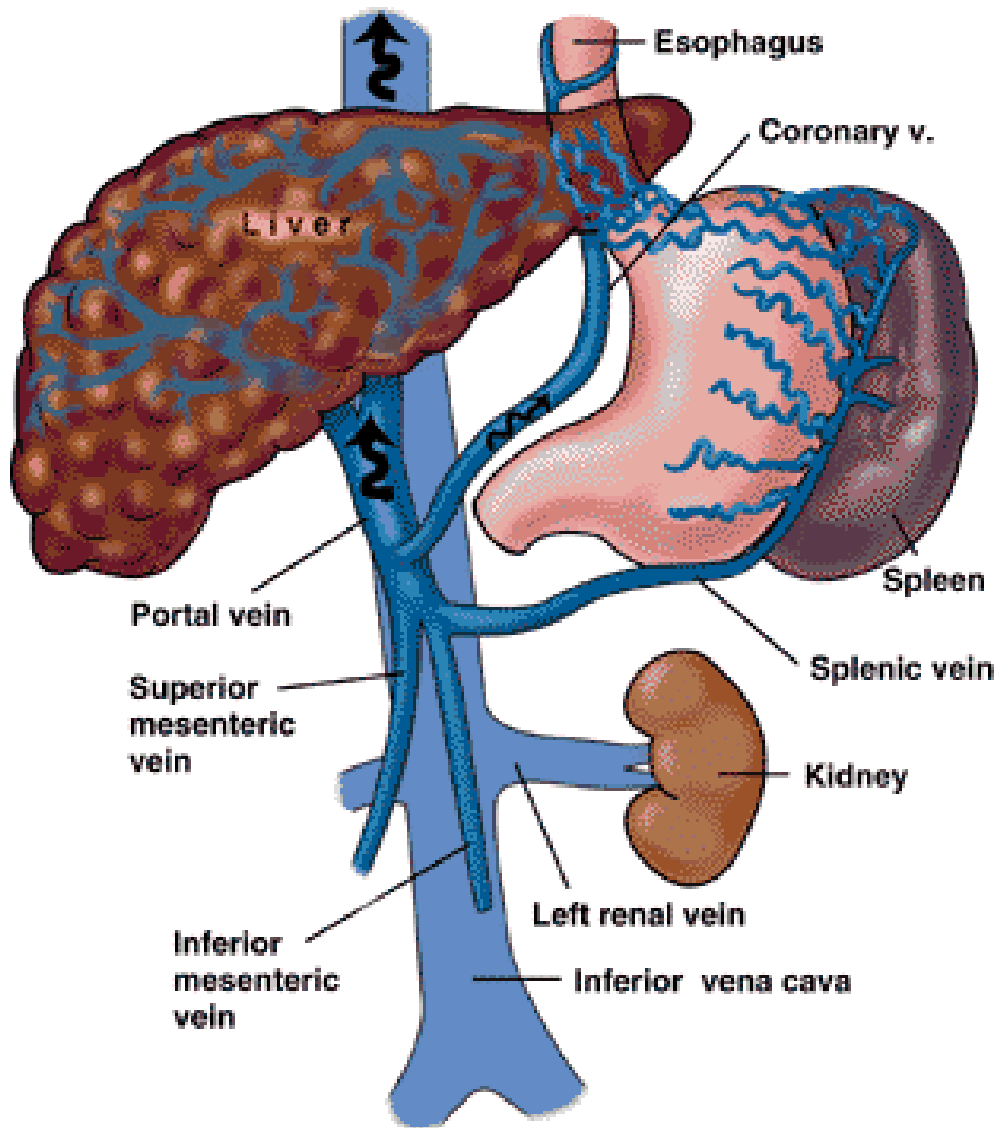


# Portální hypertenze



- normální tlak v portálním řečišti 5 – 15 mmHg
  - tlakový gradient k v. cava je velmi malý, jakákoliv změna průměru (zejm. sinusoid) má obrovský dopad na odpor
- lokalizace portální hypertenze
  - prehepatální
    - trombóza v. portae, malformace, útlak
  - intrahepatální
    - nejč. důsledek cirhózy (= porucha průtoku krve játry), steatóza, paraziti
  - posthepatální
    - pravostranné srd. selhání (hepatosplenomegalie), trombóza jat. žil (Budd-Chiari syndrom), útlak nádorem
- při zvýšení tlaku před jaterními sinusoidami nejsou játra vystavena vyššímu tlaku, poté ano a i poškození je větší

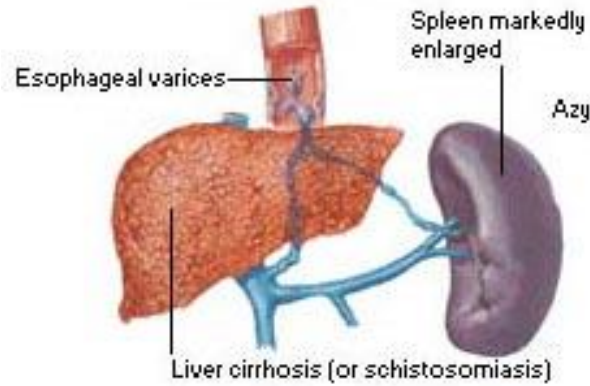
# Důsledky portální hypertenze



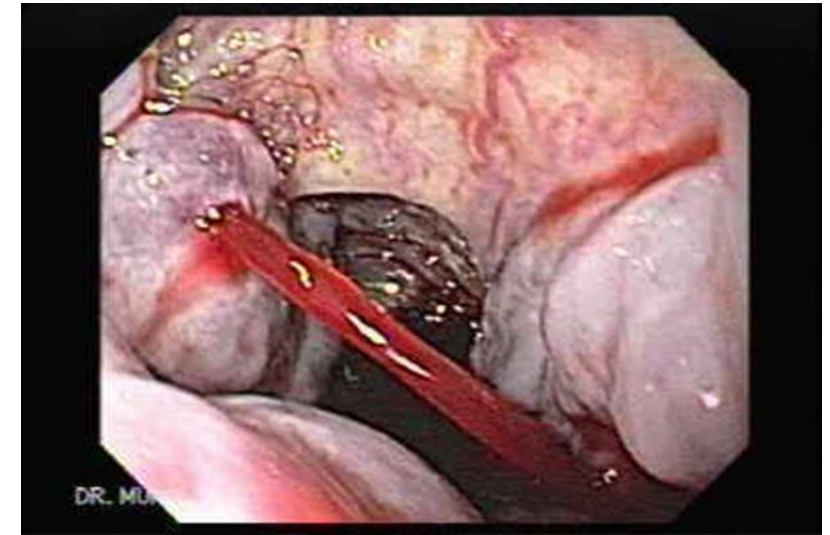
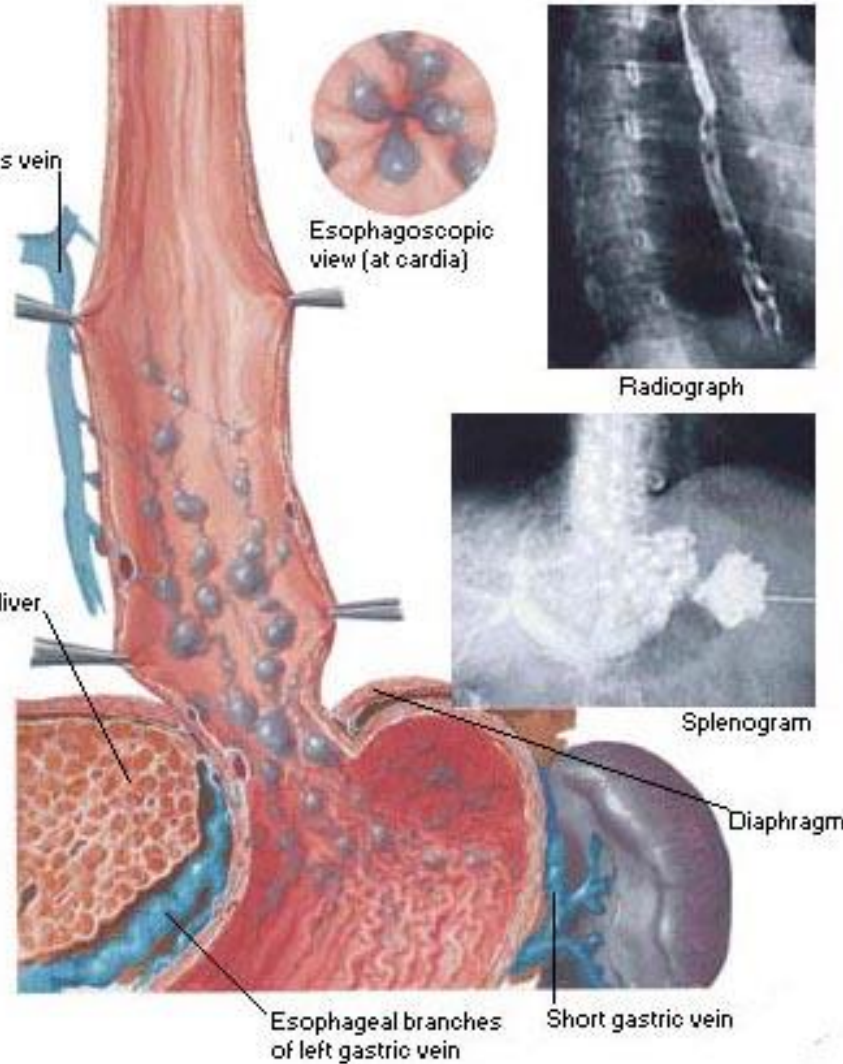
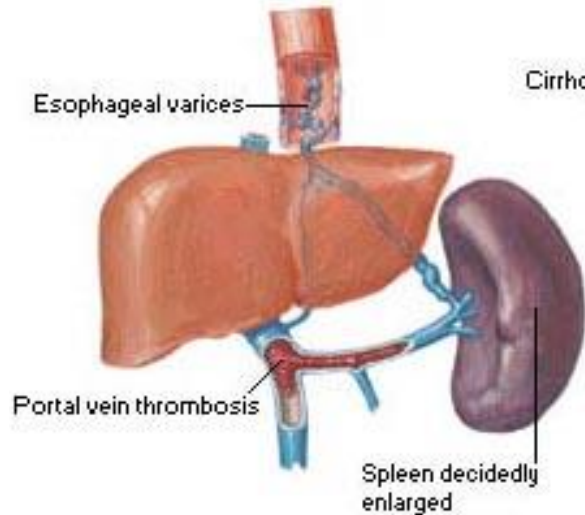
- 1) měštnání krve v povodí v. portae před místem vniku hypertenze a **kongesce ve splachniku**
  - žaludek a střevo
    - malnutrice a maldigesce
    - snadnější tvorba erozí a vředů
    - zvýšená prostupnost pro bakterie
- slezina - splenomegalie
  - **hypersplenismus** → zvýš. destrukce Ery a zejm. trombocytopenie
- 2) obtékání krve mimo játra **portokavárními anastomózami** přímo do systémového řečiště
  - za normálních okolností drobné žíly zprostředkující alternativní odtok z v. portae do d. duté žíly, pokud jsou vystaveny většímu tlaku, hrozí mechanické poškození a **krváčení** (silné při koagulopatii)
    - vv. oesophageae → jícnové varixy
    - vv. rectales → hemoroidy
    - vv. paraumbilicales → caput Medusae
- 3) **ascites a otoky**
  - přítomnost tekutiny v peritoneální dutině
  - v důsledku portální hypertenze + **hypoalbuminémie** + retence Na (aldosteron)
  - zvýš. průchod stř. **bakterií může způsobit infekci ascitu = spontánní bakt. peritonitida**
- 4) **hepatorenální syndrom**

# Jícnové varixy

## Intrahepatic causes

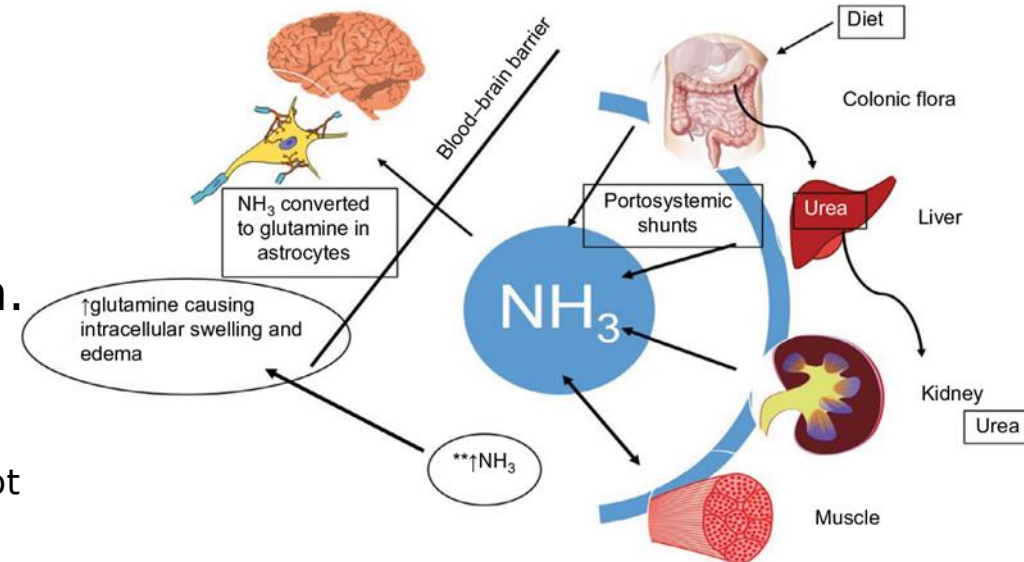
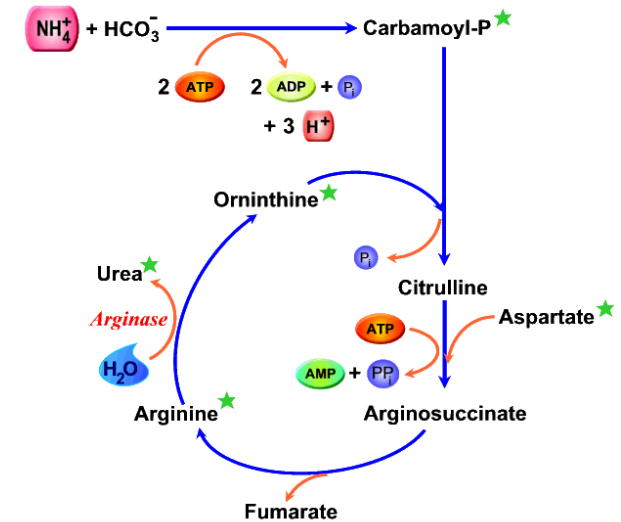


## Infrahepatic causes

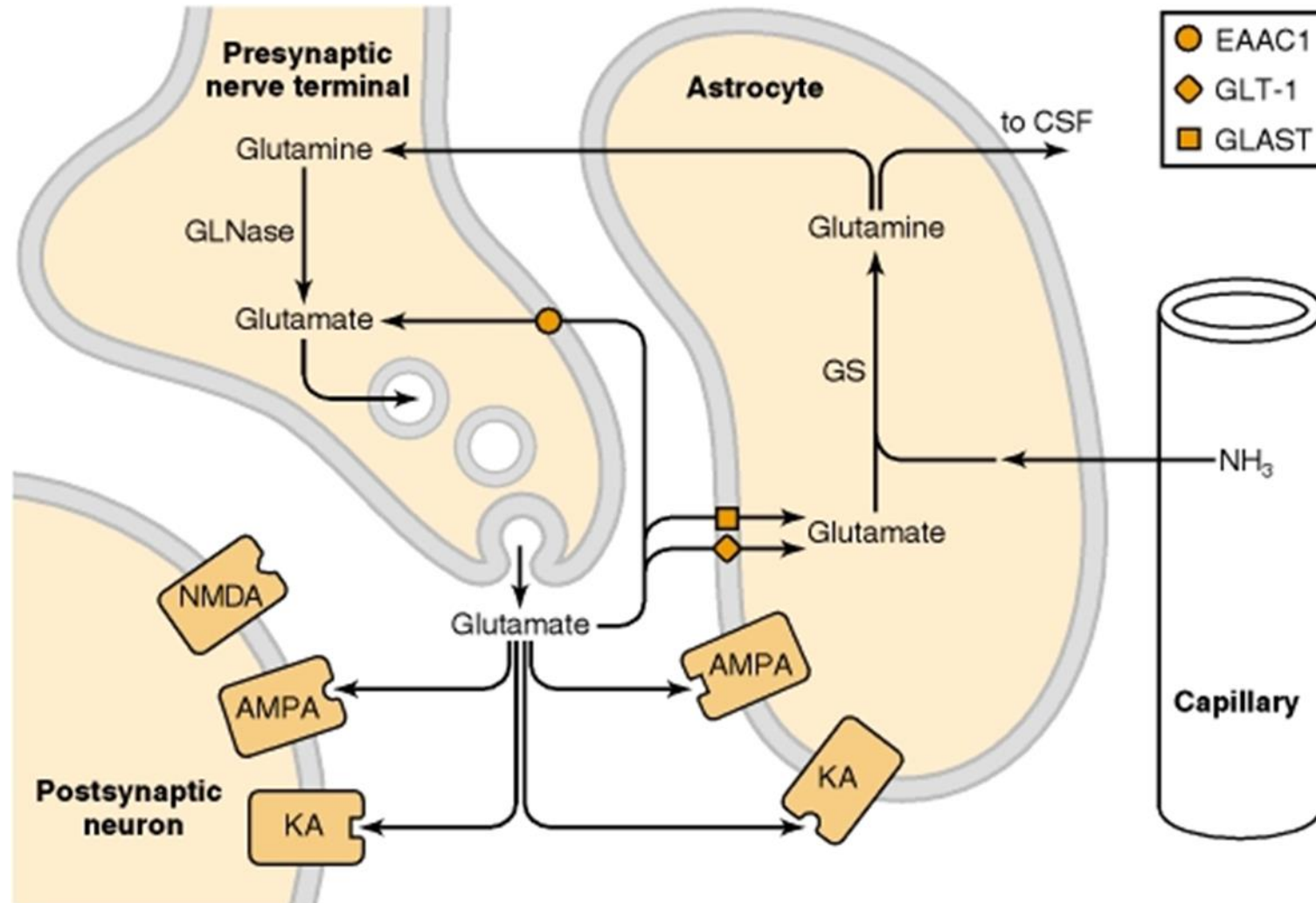


# Jaterní encefalopatie

- porucha vědomí (kvantitativní i kvalitativní), chování a neuromuskulárních funkcí
  - reversibilní jen v iničiálních stadiích – j. omezená doba pro úspěšnou transplantaci jater
- porucha detoxifikace amoniaku v cyklu močoviny
  - zdroje amoniaku
    - oxidativní deaminace glutamátdehydrogenázou z Glu
    - glutaminázou z Gln na Glu
    - degradace purinů a pyrimidinů
    - deaminace účinkem monoaminoxidázy
    - syntéza hemu
    - bakterie v tlustém střevě
  - amoniak je  $>50\mu\text{mol/l}$  toxický = porucha činnosti CNS
  - v krvi jako  $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$ 
    - poměr závisí na pH (normálně 99% ionizováno)
    - při alkalóze volný amoniak a tedy toxicita stoupá
  - v játrech v cyklu močoviny (= ornitinovém) denně 20–40g urey
    - $\text{CO}_2 + \text{NH}_4^+ \rightarrow \text{CO}(\text{NH}_2)_2 + \text{H}_2\text{O} + 2\text{H}^+$
    - 5 enzymů – zčásti v mitochondriích a cytosolu
  - urea odstraňována ledvinami
- krev ze splachniku obsahující kromě živin i toxiny (zejm. amoniak, merkaptany, fenoly aj. produkované střevními bakteriemi) není dostatečně očišťována
  - tvorba "falešných" neurotransmiterů v mozku
    - poruchy chování a vědomí, "flapping" tremor, apraxie, deliria, psychot projevy

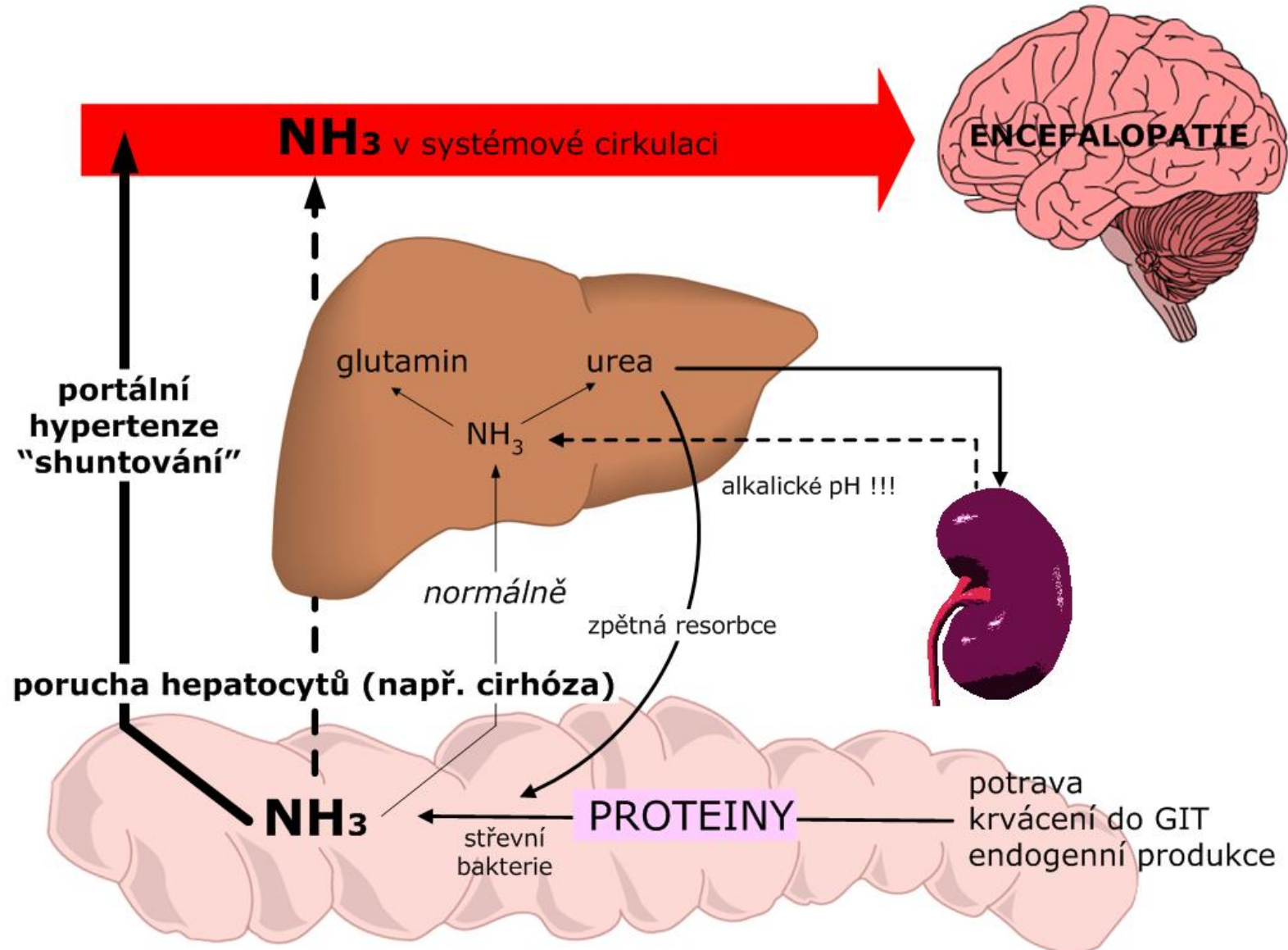


# Nerovnováha excitačních a inhibičních AA v mozku



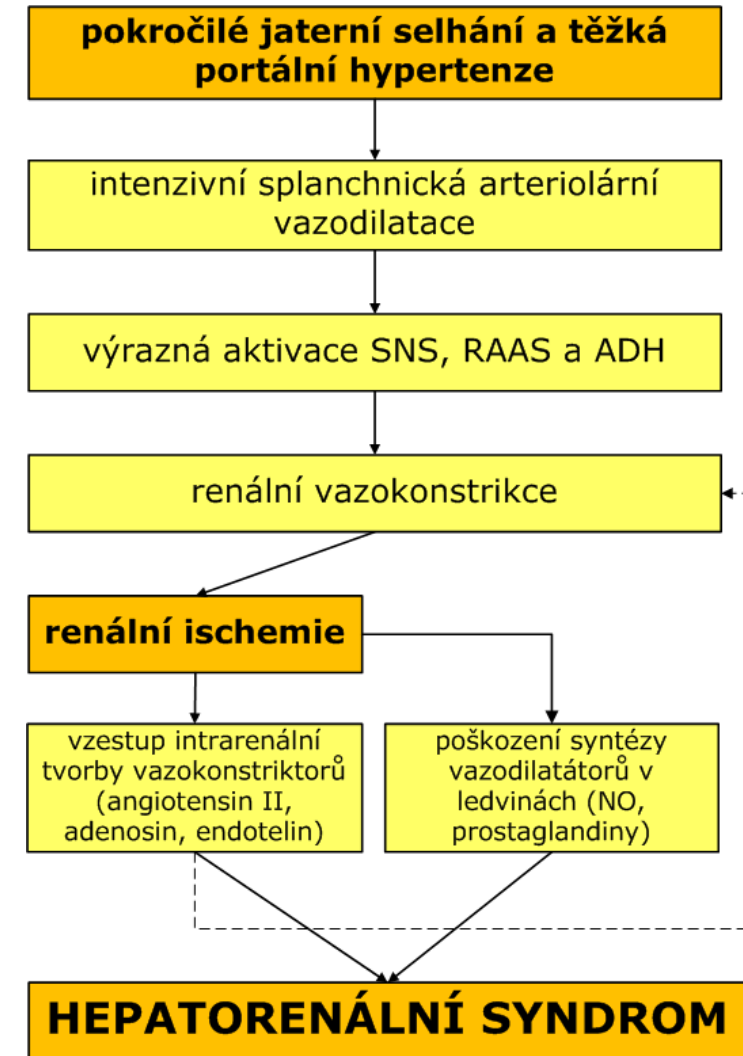


# Střevo a játra - amoniak



# Hepatorenální syndrom

- (prerenální) ledvinné selhání při onemocnění jater bez předchozí zjevné renální patologie
- etiopatogeneze
  - stagnace krve ve splanchnickém řečišti
    - vede k sek. hyperaldosteronismu
  - retence sodíku a vody
    - v důsledku terc. hyperaldosteronismu
  - ale únik do třetího prostoru (ascites)
    - v důsledku hypoalbuminemie
  - pokles renální perfuze a GFR
    - aktivace RAAS
    - intrarenální vazokonstrikce
      - kontrakce aferentních arteriol



# Možnosti fatálního vyústění jaterního selhání resp. cirhózy



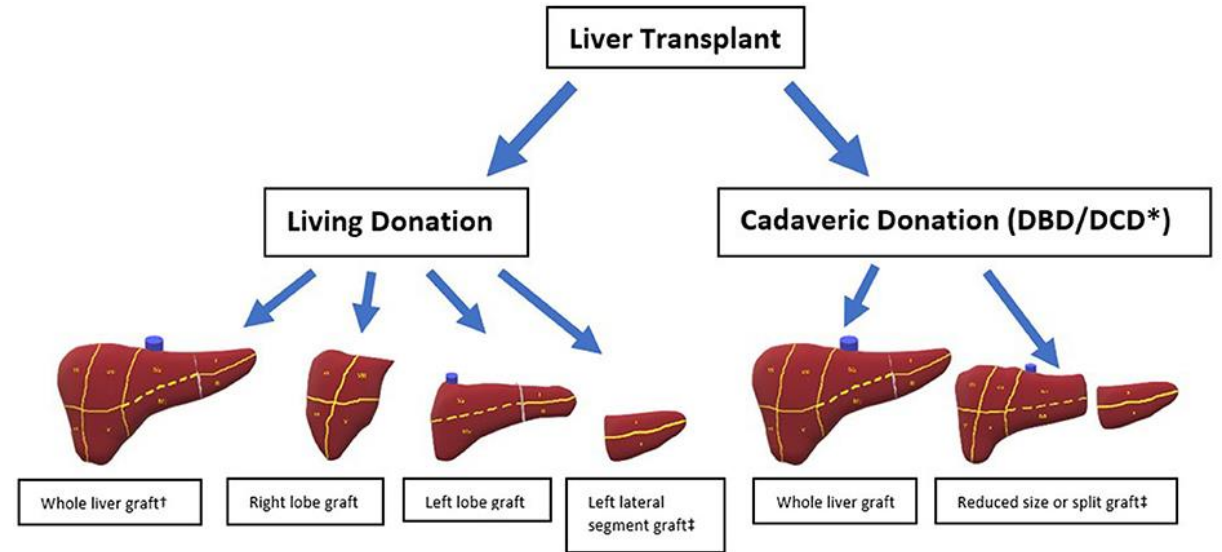
- krvácení → hypovolemie, šok
- hepatorenální syndrom → uremie
- jaterní encefalopatie → koma
- ascites → spontánní bakteriální peritonitida
- cirhóza → hepatocelulární karcinom

# Nádory jater

- benigní
  - hemangiom
  - hamartom
- maligní
  - hepatocelulární karcinom
    - v 70% následek cirhózy
    - bohužel prevalence se zvyšuje
    - špatná prognóza
- metastázy
  - ca tlustého střeva prsu, plic



# Náhrada funkce jater – dlouhodobě jedině Tx





Cirrhosis of the river.