

Patofyziologie trávicího systému II

slinivka, játra, žlučové cesty

Mgr. Katarína Chalásová, PhD.

SLINIVKA BŘIŠNÍ (pankreas)

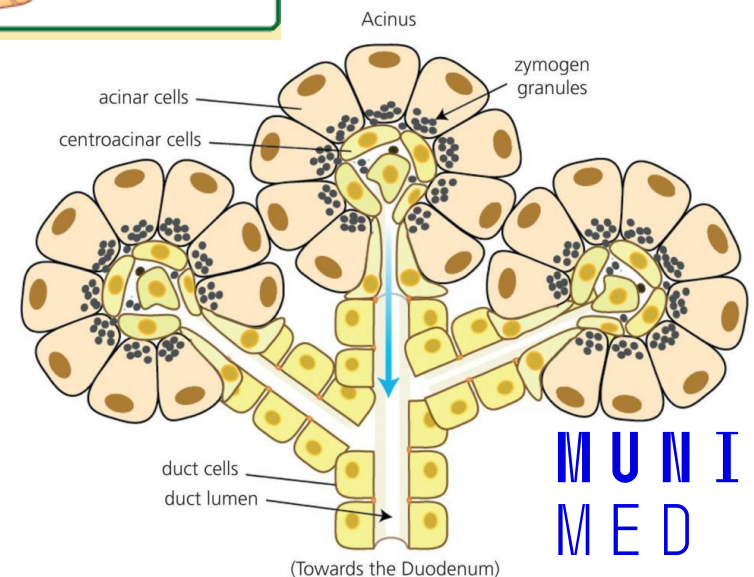
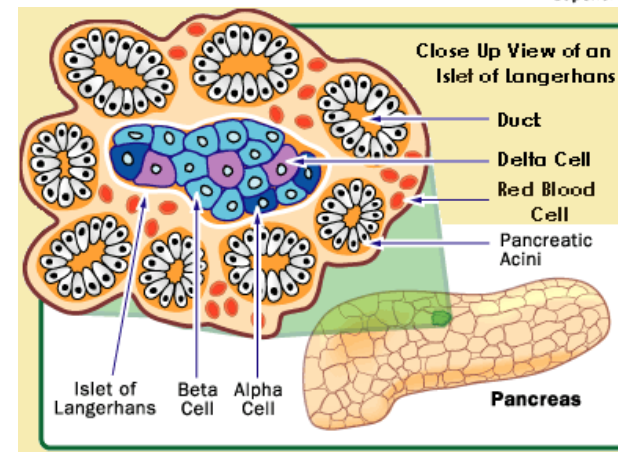
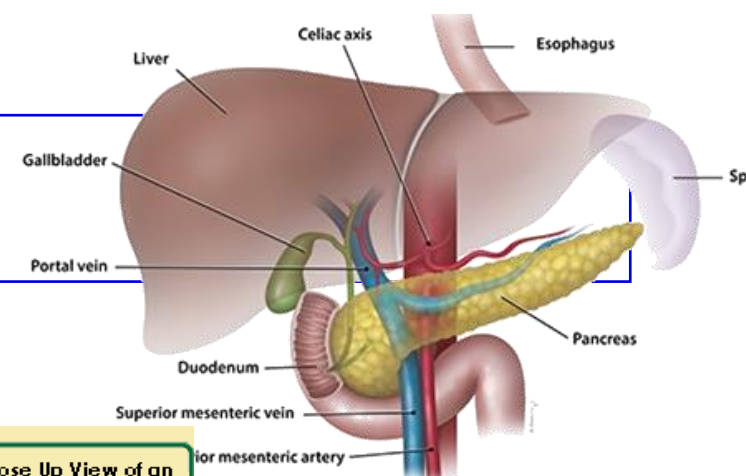
- smíšená žláza

- a) endokrinní – Langerhansovy ostrůvky

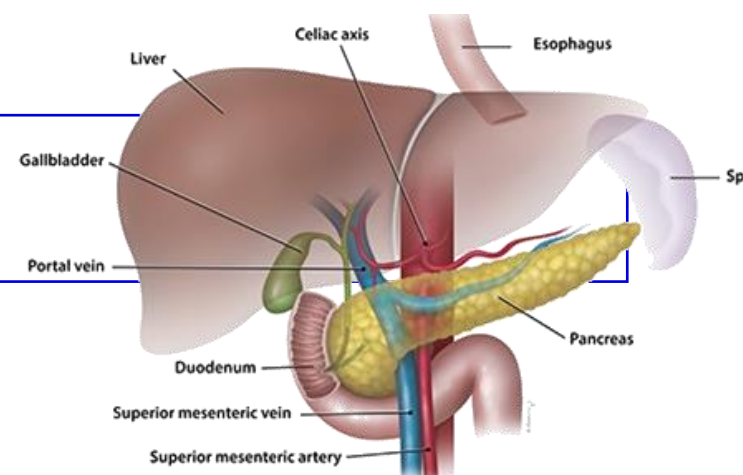
- β buňky - inzulin
 - α buňky - glukagon
 - D-buňky - somatostatin,
 - PP buňky - pankreatický polypeptid

- b) exokrinní – produkce pankreatické šťávy

- acinární buňky – buňky produkující enzymy
 - centroacinární buňky - vylučování bikarbonátového iontu
 - buňky duktů produkují alkalickou tekutinu
↳ uplatňuje se CFTR



SLINIVKA BŘIŠNÍ (pankreas)

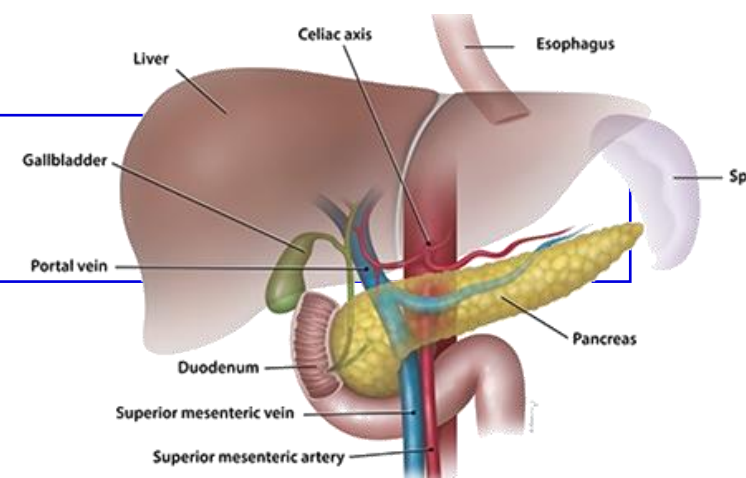


- pankreatická šťáva (pH > 8, denně 1—1,5 l):
 - hydrogenuhlíčitanové anionty
 - K^+ , Na^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} a Cl^-
 - aktivní enzymy (lipázy, amylázy)
 - neaktivní enzymy (proenzymy)
 - trypsinogen → trypsin
 - aktivován enterokinázou v duodenu
 - trypsin pak aktivuje ostatní proenzymy
 - inhibitor trypsinu
 - ↳ zamezuje autokatalytické reakci

Table 56-1 Pancreatic Acinar Cell Secretory Products

Proenzymes*	Cationic trypsinogen Anionic trypsinogen Mesotrypsinogen Chymotrypsinogen (A, B) Kallireinogen Procarboxypeptidase A (1, 2) Procarboxypeptidase B (1, 2) Prophospholipase Proelastase
Enzymes	Amylase Carboxylesterase Sterol esterase Lipase DNase RNase

SLINIVKA BŘIŠNÍ (pankreas)



- regulace pankreatické sekrece
 - **sekretin** (S buňky duodena)
 - podněcuje sekreci tekutin a elektrolytů pankreatu
 - **cholecystokinin** (buňky duodena)
 - podněcuje sekreci zejména enzymů z pankreatu
 - **pankreatický polypeptid** (PP buňky pankreatu)
 - uvolňuje se v postprandiální periodě
 - inhibuje sekreci exokrinního pankreatu a sekreci žluče
 - **somatostatin** (hypotalamus, D-buňky pankreatu, žaludeční a střevní sliznice)
 - inhibuje sekreci exokrinního i endokrinního pankreatu, gastrinu, sekretinu, cholecystokininu

ZMĚNY SEKRECE PANKREATU

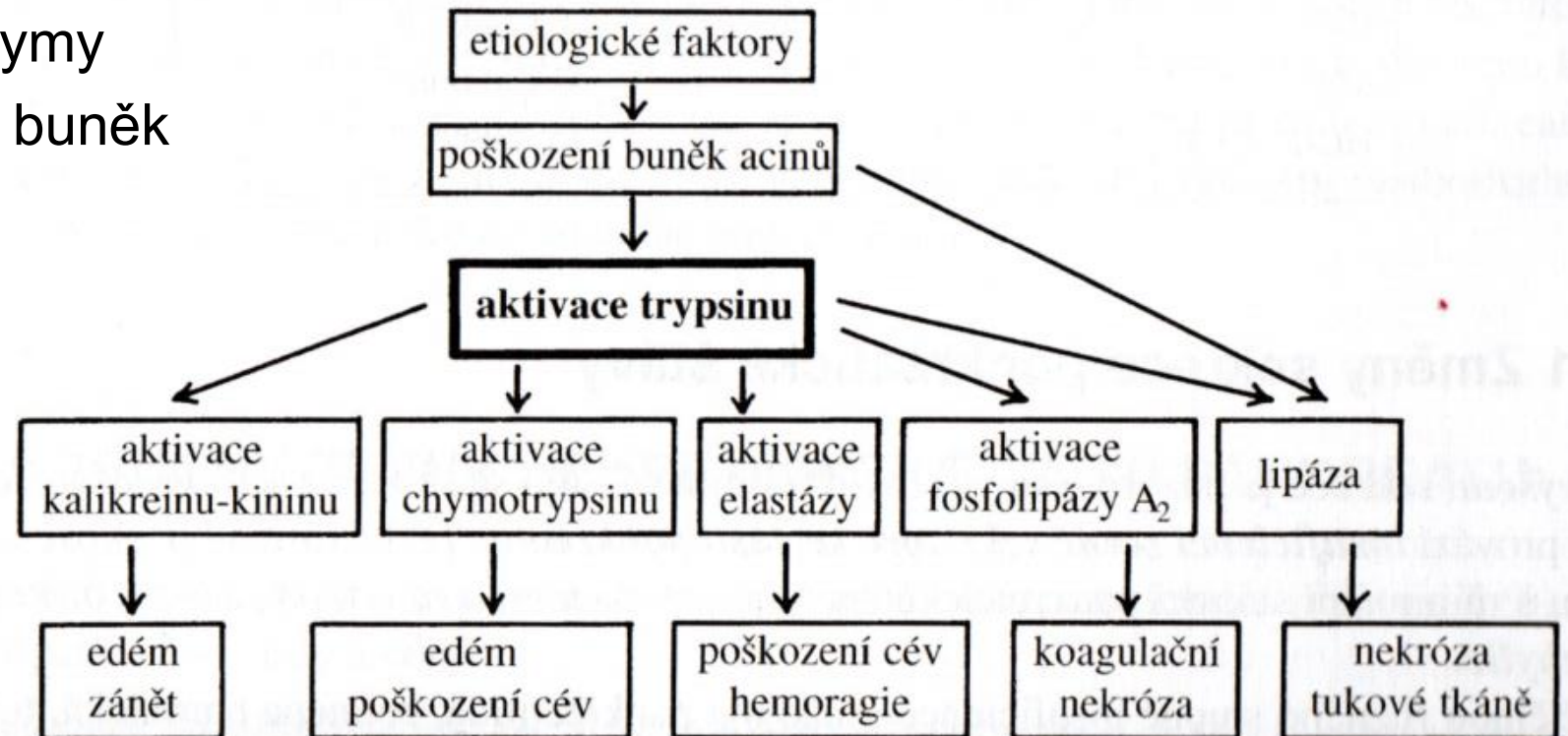
- zvýšená sekrece – vzácně
- snížená sekrece – provází insuficienci exokrinního pankreatu
 - příčina – pankreatitida (zejména chronická)
 - tumory
 - malnutrice (buňky acinů extrémně citlivé na nedostatek živin)

AKUTNÍ PANKREATITIDA

= akutní zánět pankreatu, destruktivní autodigesce pankreatu a okolní tkáně

➤ aktivace trypsinogenu v acinech

- působí přímo proteolyticky
- aktivuje další proenzymy
- poškození membrán buněk

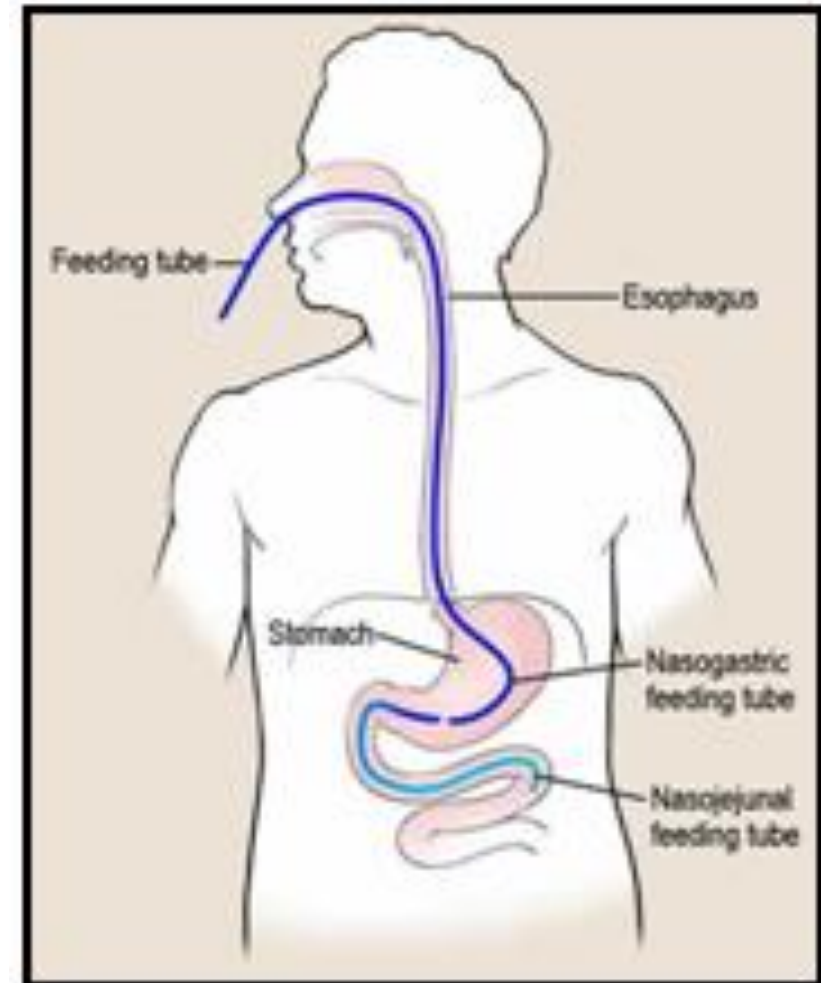


AKUTNÍ PANKREATITIDA

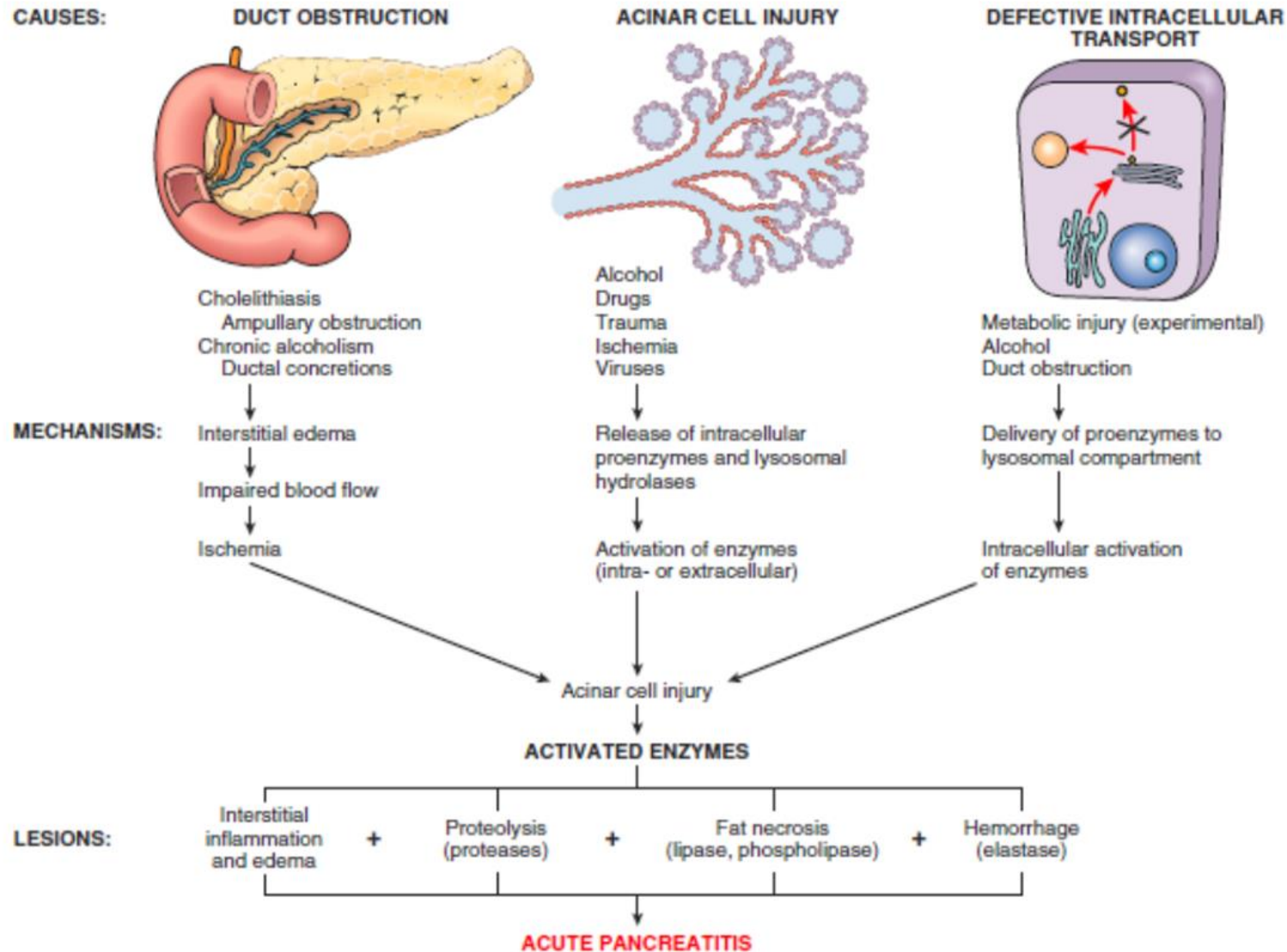
- projevy: akutní břišní bolest, nauzea, zvracení, horečka
- diagnostika: ↑ sérová lipáza nebo amyláza, bolest, zobrazovací metody (CT, RTG)
- formy:
 - a) lehká (80 % případů)
 - b) těžká (20 % případů → mortalita 10 – 30 %)
- průběh: většinou úprava funkce, vzácně přechod do chronicity
- etiologie: žlučové kameny (40 %), alkohol (30 %),
hypertriglyceridemie, léky, infekce, chirurgické komplikace
idiopatická (až 25 %)
- další rizikové faktory: kouření, toxiny, koexistující nemoc (T2DM, obezita, CF)

AKUTNÍ PANKREATITIDA

- terapie: analgetika, ATB, snížení aktivity pankreatu
 - ↳ absolutní karence perorálního přívodu čehokoli
 - ↳ možnosti výživy pacienta jsou dvě:
 - i. nasojejunální sonda
 - podávání výživy přímo do tenkého střeva
 - ii. parenterální výživa
 - podávání živin přímo do krevního řečiště



AKUTNÍ PANKREATITIDA



CHRONICKÁ PANKREATITIDA

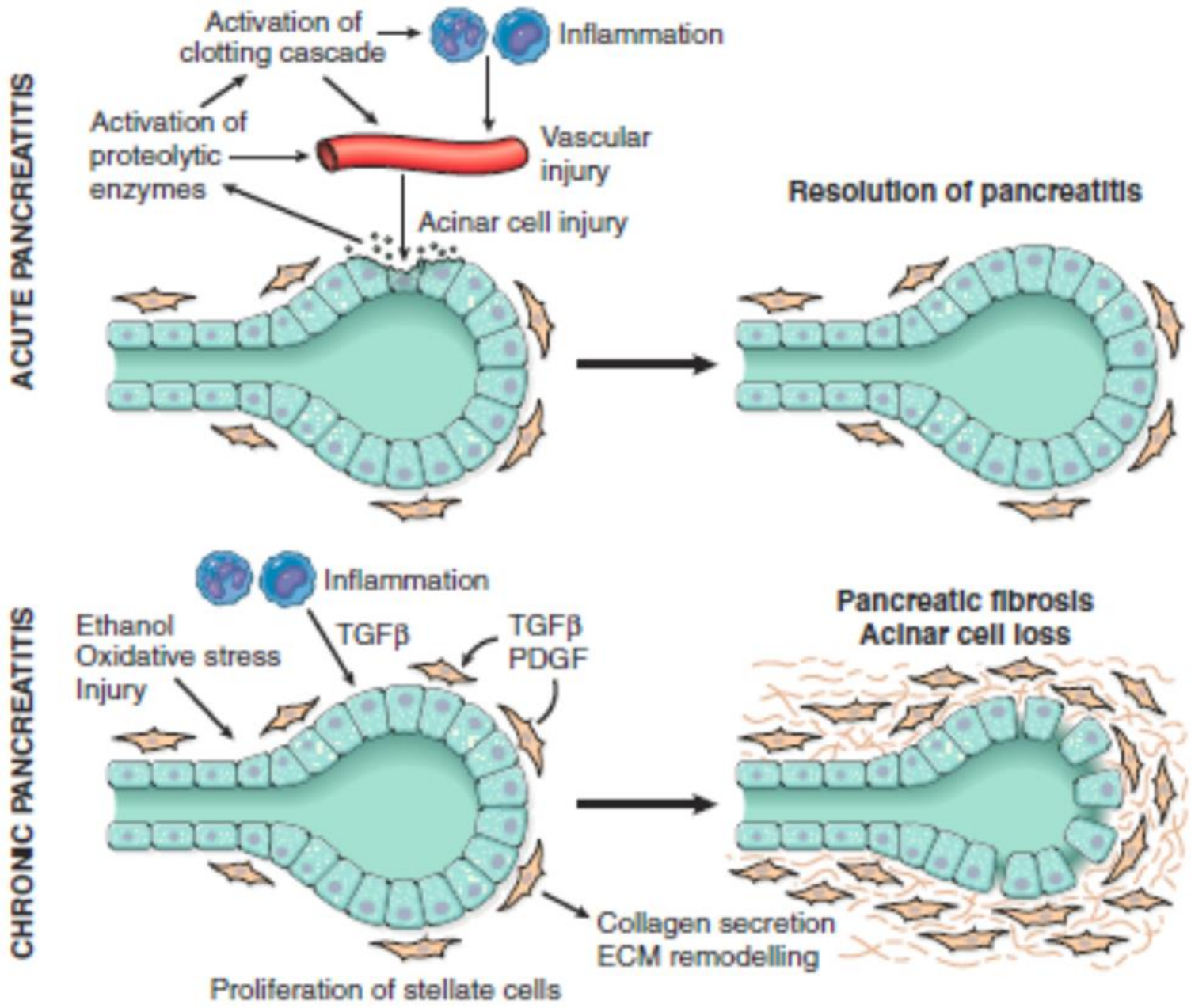
= chronický zánět pankreatu → progresivní postižení acinózních buněk, stenóza a dilatace vývodů, fibróza a atrofie pankreatu

→ rozvíjí se exokrinní a endokrinní insuficience

- patogeneze:
 - intracelulární aktivace pankreatických enzymů
 - přímý toxický efekt alkoholu a tabáku na acinární buňky
 - oxidační stres
- důsledky:
 - přestavba tkáně
 - zvýšené riziko ca pankreatu
 - dysfunkce endokrinního pankreatu
 - malabsorpce tuků
 - steatorea
 - bolest

CHRONICKÁ PANKREATITIDA

- rizikové faktory
 - genetika - autozomálně dominantní, mutace v genu pro trypsinogen, vznik trypsinu v acinárních buňkách
 - obstrukce
 - hyperkalcemie
 - hypertriglyceridemie
 - uremie
- diagnostika:
 - bolest - může chybět i u pokročilých změn
 - hubnutí
 - steatorea
 - min. 3-násobné zvýšení sérové aktivity amylázy nebo lipázy



INSUFICIENCE PANKREATU

= pokles sekrece pankreatického sekretu

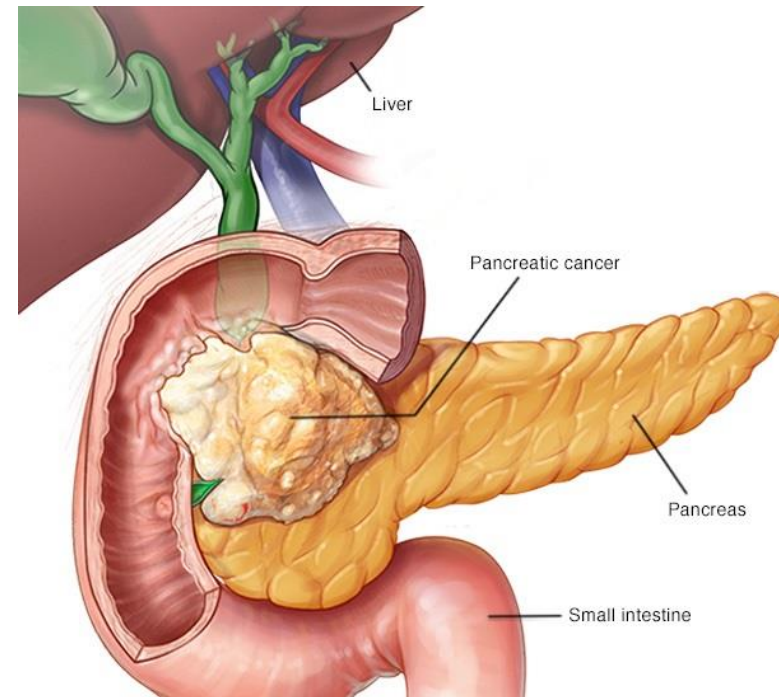
- ↳ není zajištěno normální trávení → maldigesce
- absence lipázy – steatorea
- absence amyláz a peptidáz částečně kompenzována žaludečními a střevními enzymy
- příčiny:
 - chronická pankreatitida u dospělých a CF u dětí
 - karcinom pankreatu, resekce pankreatu
 - hypersekrece HCl (vede k nízkému pH duodenálního obsahu)
- symptomy: nadýmání, plynatost, steatorea, průjem, malnutrice
- dlouhá doba do klinické manifestace - velká funkční rezervní kapacita pankreatu

INSUFICIENCE PANKREATU

- histopatologie:
 - fibróza
 - atrofie acinárního parenchymu
 - proteinová zátka v duktu
- léčba - substituce pankreatických enzymů
 - indikace:
 - manifestní steatorea (ztráta > 15 g tuků ve stolici za den)
 - progresivní hubnutí
 - průkaz exokrinní insuficience pankreatu

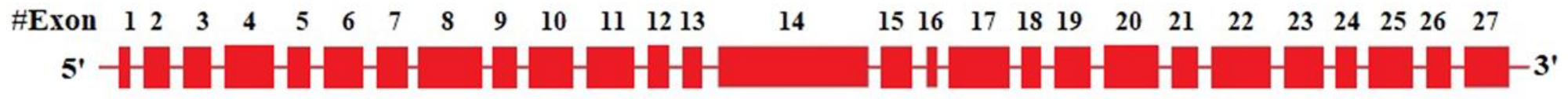
NÁDORY PANKREATU

- většinou adenokarcinom (vzácněji neuroendokrinní nádory a acinární karcinomy)
- špatná prognóza
 - diagnostikována pozdní stadia
 - agresivní
 - brzy metastázy
 - rezistence k léčbě
 - celkové 5-leté přežití < 7 %
- rizikové faktory:
 - ❖ věk,
 - ❖ T2DM, obezita, kouření,
 - ❖ chronická pankreatitida,
 - ❖ ↓ fyzická aktivita, výživa (saturevané tuky, červené maso, alkohol)



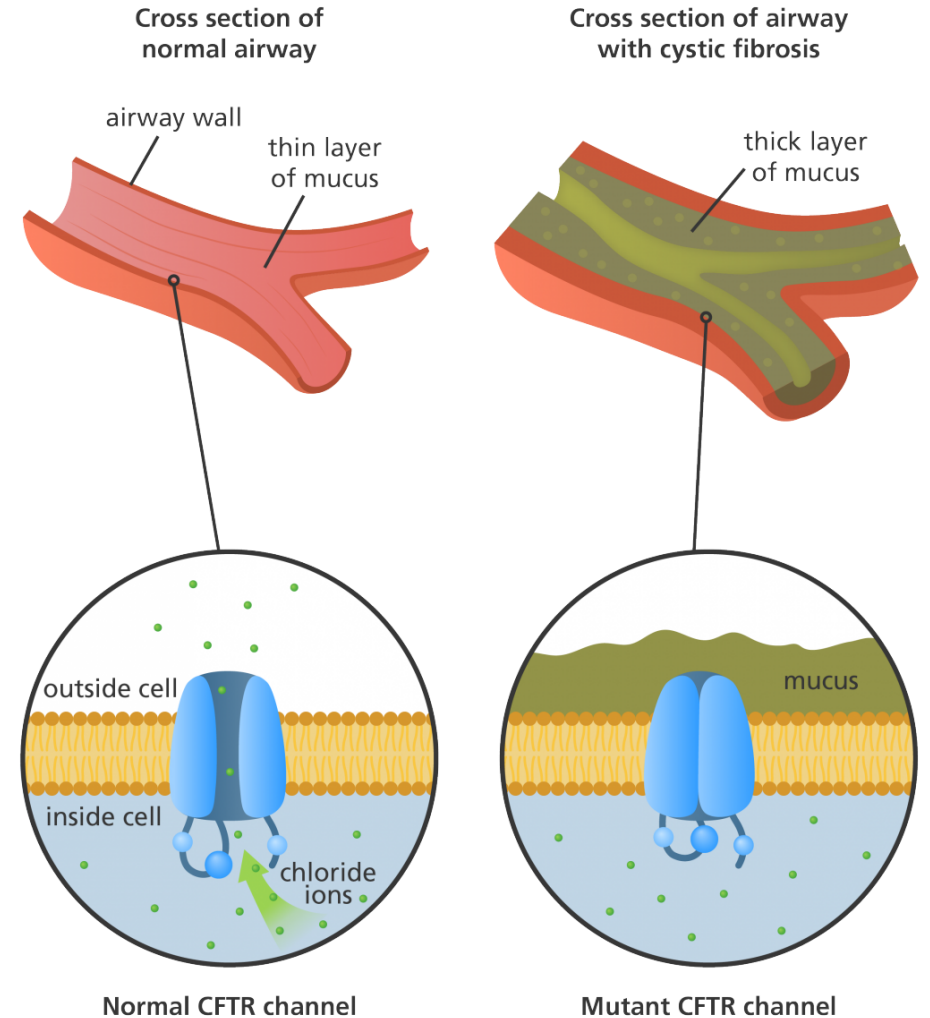
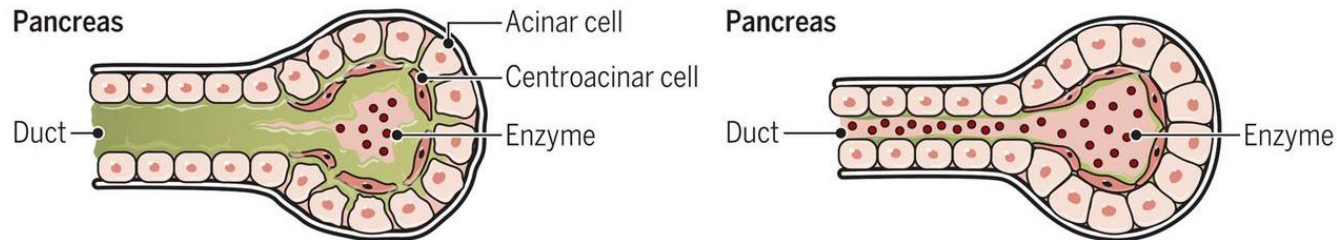
CYSTICKÁ FIBRÓZA

- autozomálně recesivní onemocnění (v ČR ročně 20 dětí, každý 25. člověk přenašeč)
- porucha transportu chloridů přes membránu epitelálních buněk
- podmíněna mutací v genu **CFTR** (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*)
 - exprimován v dýchacích cestách, potních žlázách, slinivce, játrech, střevě
 - transport chloridů a bikarbonátu z buňky
 - známo cca 2015 mutací, nejčastější je delece fenylalaninu v pozici 508 = $\Delta F508$ (v ČR u 70 % pacientů)
 - dysfunkce až absence CFTR



CYSTICKÁ FIBRÓZA

- patogeneze = porucha chloridového kanálu
 - snížená absorpce NaCl v potních žlázách
 - ↳ vysoká koncentrace chloridů v potu
 - v ostatních orgánech abnormálně viskózní hlen



CYSTICKÁ FIBRÓZA

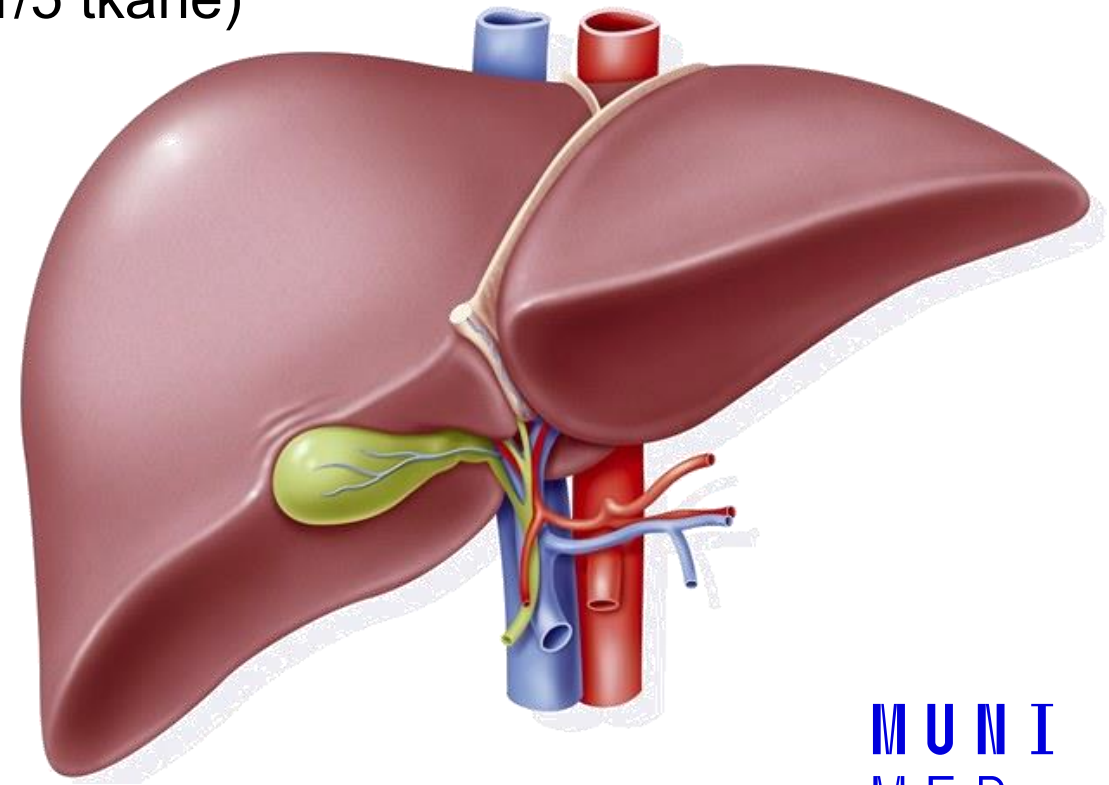
důsledky – zvýšená sekrece vazkého hlenu:

- pankreas
 - obstrukce vývodů hlenem
 - insuficience exogenního pankreatu, chronická pankreatitida
 - malabsorpce, poruchy výživy, steatorea
- plíce
 - obstrukce, infekce, destrukce plicní tkáně
- játra
- porucha vnitřního prostředí
 - vysoká koncentrace elektrolytů v potu
- pohlavní soustava
 - 98 % postižených mužů je neplodných



JÁTRA (hepar)

- ústřední orgán metabolismu
- největší a nejtěžší žláza v lidském těle (1,5 kg)
- vysoká schopnost regenerace (funkci plní i 1/5 tkáně)
- tvořeny dvěma laloky
- kolem jater pouzdro capsula Glissoni
- parenchym
 - tvořen hepatocyty
 - uspořádanými do trámců



JÁTRA (hepar)

- funkce:

- ✓ komplexní metabolismus

- sacharidy (glykogen, glukoneogeneze)
- lipidy (vychytávání lipoproteinů, syntéza cholesterolu a TG)
- proteiny (trans- a deaminace AMK, proteosyntéza)

- ✓ zásobárna živin

- glykogen, tuk,
- železo, měď
- vitamíny A, B₁₂, D

- ✓ tvorba žluči

- ✓ detoxikační aktivita

- amoniak ze střeva → urea → ledviny
- alkohol, hormony, léky, cizorodé látky

- ✓ tvorba bílkovin krevní plasmy (albumin)

- ✓ rozklad Ery

- ✓ tvorba fibrinogenu a protrombinu

- ✓ tvorba heparinu

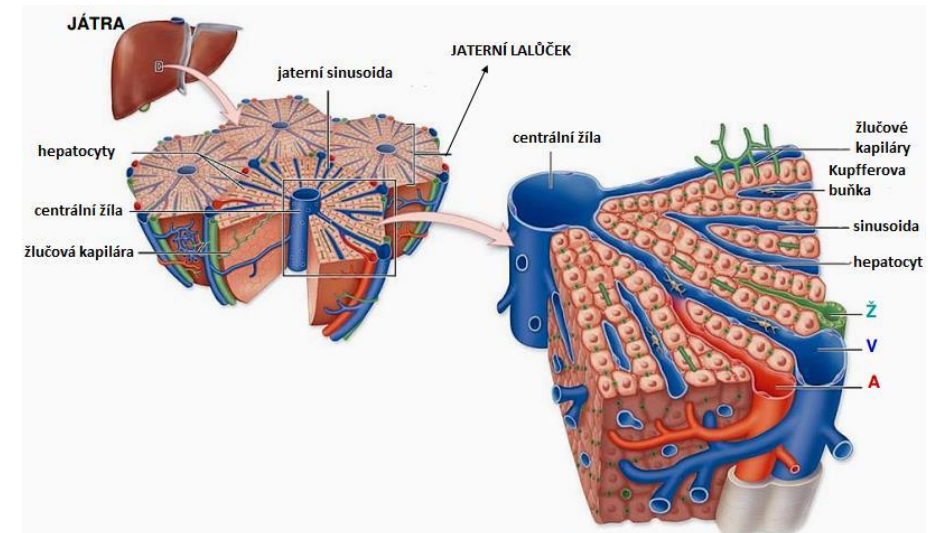
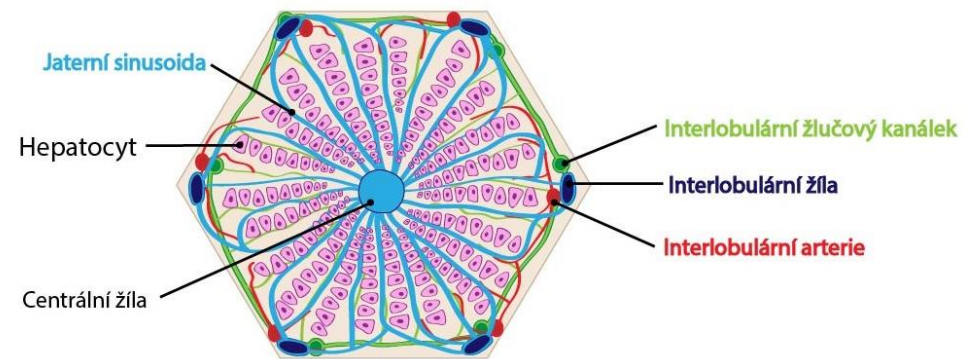
- ✓ tvorba tepla (krev z jater 39 °C)

- ✓ imunitní složka (Kupfferovy buňky)

JÁTRA (hepar)

➤ základní morfologickou jednotkou je jaterní lalůček (lobulus)

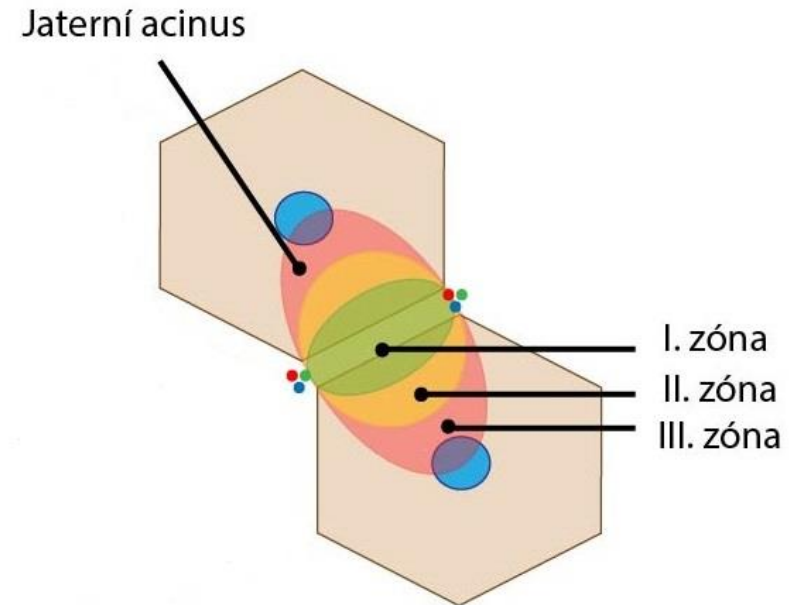
- tvořen **hepatocyty** - uspořádány do trámců
- mezi trámci probíhají jaterní **sinusoidy**
- **Disseho prostor** = štěrbina mezi endotelem krevních sinusoid a hepatocyty
- **centrální sběrná žíla**
- lalůček ohraničen tenkou vrstvou kolagenního vaziva
- ve vazivu **portální triáda**
 - ↳ venula z *v. portae*, arteriola z *a. hepatica* a žlučový kanálek
- Kupfferovy buňky – mononukleární fagocytární s.
- hepatocyty produkují žluč → žlučové kanálky



JÁTRA (hepar)

➤ základní funkční jednotkou je jaterní acinus

- v centru se nachází portální prostor
- centrální žíly jsou na jeho periferii
- 3 koncentrické zóny
 1. periportální – zóna I
 - nejvyšší zásobení kyslíkem a živinami
 - převládá glukoneogeneze a proteosyntéza
 2. intermediální – zóna II
 3. periferní – zóna III
 - nejnižší zásobení kyslíkem a živinami
 - převažuje detoxikace



JÁTRA (hepar)

- pro metabolické funkce nutný dostatečný přívod krve (asi 1500 ml krve/min)

- **vena portae** (90 % krve)

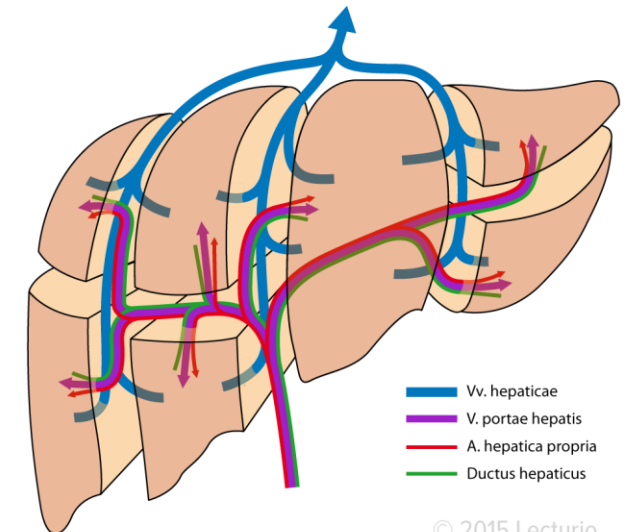
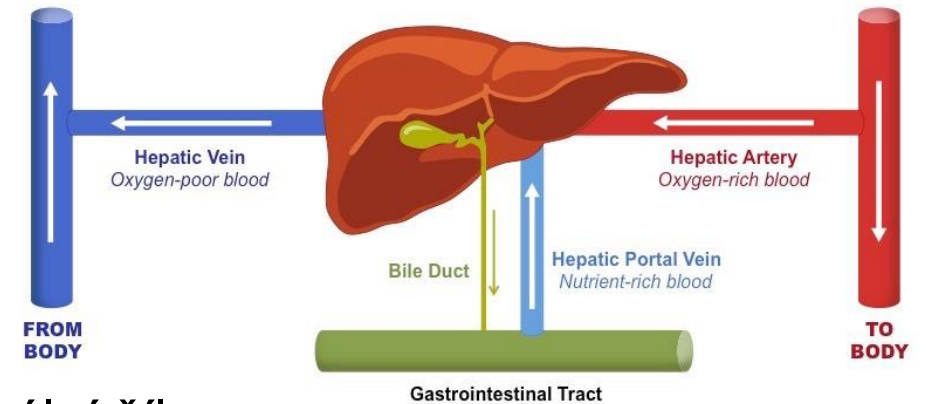
- krev ze splachniku – funkční zásobení
- kapilární síť žaludku, střeva, pankreatu a sleziny se stéká v portální vėně
- její větve obtékají jaterní lalůčky
- vstupují do nich jako sinusoidy, které se spojují v centrální žíly

- **arteria hepatica** (10 % krve)

- 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



ETIOLOGIE POŠKOZENÍ JÁTER

- infekce, zejména virové
 - zejména virové – hepatitidy A, B a C
 - důsledkem může být akutní selhání jater
 - chronické formy končí cirhózou, ca jater
 - inf. mononukleóza, EBV
 - bakteriální – leptospiry
 - parazitární – schistosomóza, malárie
- oběhové poruchy
 - narušení odtoku krve
 - pravostranné srdeční selhání
 - snížení perfuze
 - hypotenze, vazokonstrikce
- nádory
- toxické látky
 - alkohol – zvyšuje negativní působení ostatních faktorů
 - léky
 - přímí účinek (souvislost s ROS)
 - nepřímo aktivací autoimunitních a alergických mechanismů
 - paracetamol (při vysokých dávkách metabolizace alternativní cestou (P450 CYP2E1) - meziprodukt)
- metabolické poruchy
 - hromadění látek a metabolitů
 - mohou vést k cirhóze nebo zvyšovat riziko ca jater
 - hemochromatóza (hromadění Fe)
 - Wilsonova choroba (hromadění Cu)
 - porfyrie

REAKCE JATER NA POŠKOZENÍ

- lehčí poškození
 - zvýšená permeabilita membrány
 - zhoršení některých metabolických dějů
 - možné hromadění tuku = steatóza
- závažnější poškození
 - zánik buněk
 - velká funkční rezerva a schopnost regenerace
- dlouhodobě nebo silně poškozená játra
 - fibróza – zvýšená produkce vaziva

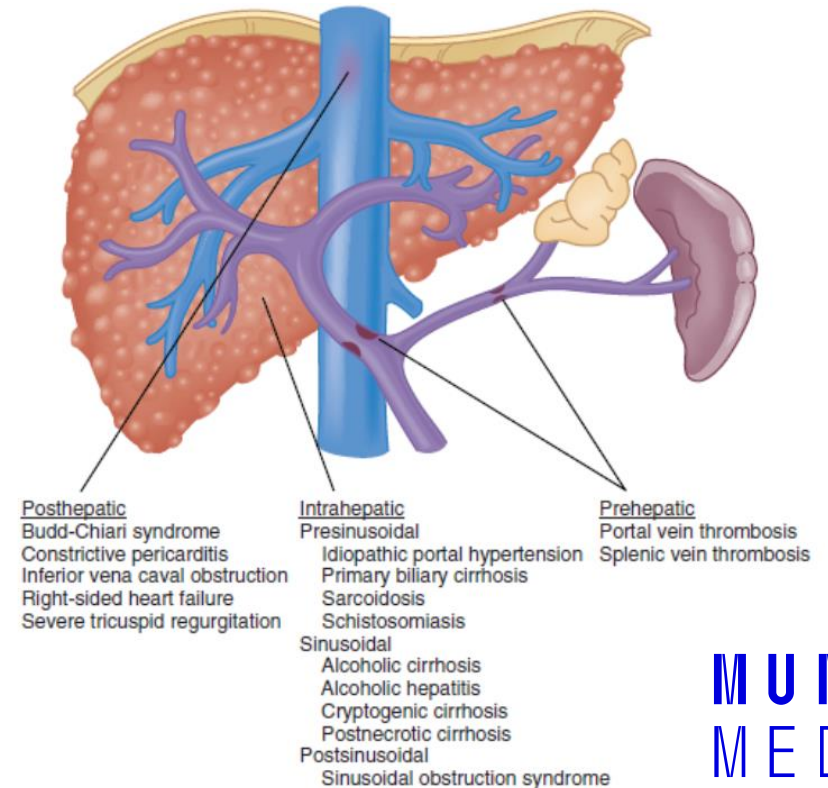
JATERNÍ CIRHÓZA



- v ČR 40–60 tis. pacientů s jaterní cirhózou (2000 úmrtí ročně)
 - ↳ zodpovídá za většinu úmrtí spojených s onemocněním jater
- 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 cirkulace → rozvoj portální hypertenze
 - zvýšené riziko karcinomu
- centrální patogenetické procesy
 - apoptóza hepatocytů
 - depozice extracelulární matrix
 - cévní reorganizace
- nejčastější příčiny
 - alkohol, chronická hepatitida
 - vzácněji biliární onemocnění a hereditární hemochromatóza

PORTÁLNÍ HYPERTENZE

- zvýšení tlaku v řečišti *v. portae* nad 5 mmHg
 - klinický význam má portosystémový gradient, spíše než absolutní hodnota tlaku
 - normálně je tlak i přes značný průtok nízký – dáno nízkým odporem
- prehepatální
 - trombóza *v. portae*, tumor, infekce
- hepatální
 - cirhóza (= porucha průtoku krve játry)
- posthepatální
 - pravostrané srdeční selhání
 - trombóza jaterních žil (Budd-Chiari syndrom)



PORTÁLNÍ HYPERTENZE

Mechanismus

– portální tlak je dán krevním průtokem a odporem

A. zvýšený odpor

- mechanicky podmíněný odpor – zduření hepatocyty, ukládání extracelulární hmoty, přestavby jaterní tkáně při cirhóze (fibróza)
- dynamicky podmíněný odpor – vazokonstrikce jaterní mikrocirkulace
 - ↑ vazokonstrikčně působících látek – endotelin, noradrenalin, vazopresin, angiotenzin II
 - ↓ vazodilatačně působícího oxidu dusnatého

B. zvýšený průtok portálním řečištěm

- spíše v pozdějších fázích nemoci, samostatně nestačí (nízká rezistence, kompenzace)
- příčina – vazodilatace ve splanchnické oblasti

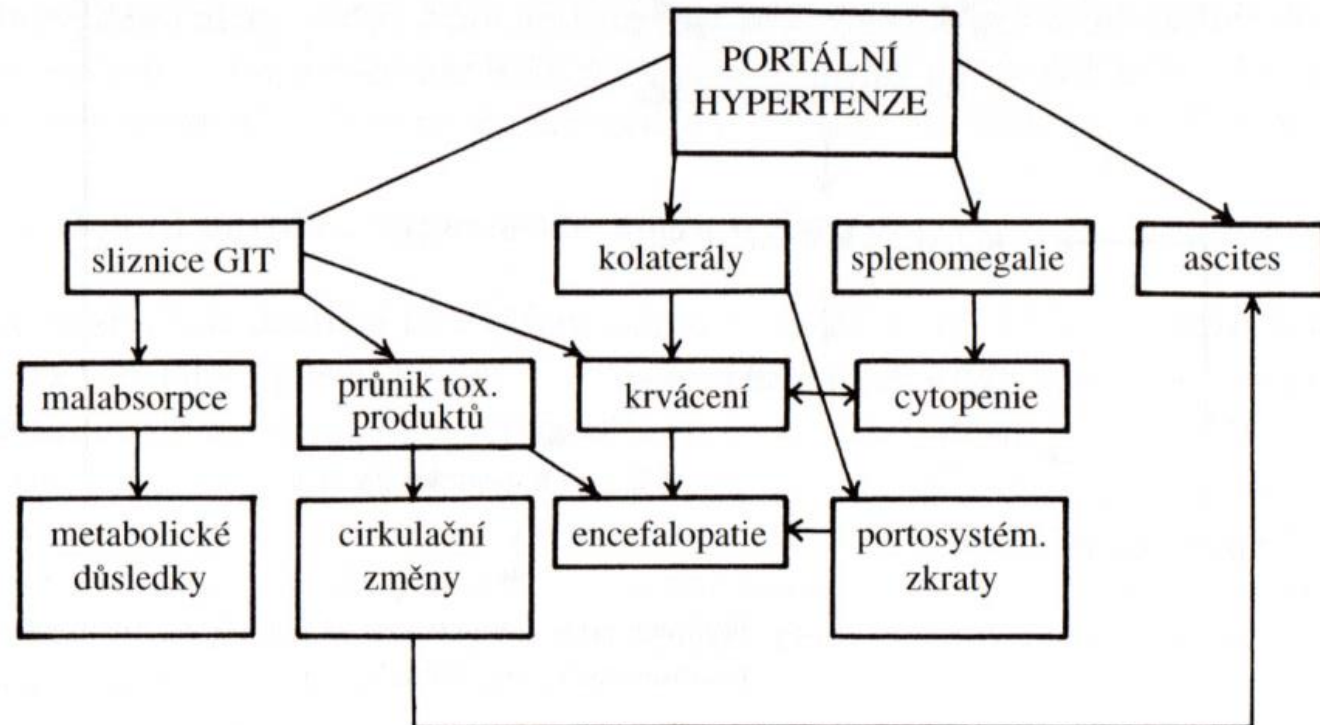
PORTÁLNÍ HYPERTENZE

Důsledky

- městnání krve v povodí *v. portae*, překrvují se orgány, z nichž krev touto žilou odtéká a zároveň část krve začíná játra obcházet a dostává se do systémového řečiště
- závažnější u současného poškození jaterního parenchymu (jaterní cirhóza)

➤ městnání krve v GIT

- zhoršená trávení a vstřebávání
- vznik vředů a krvácení*
- u tlustého s. ↑ permeabilita pro toxiny a bakterie
- splenomegalie
- portokavální zkraty*
- ascites*
- encefalopatie*



PORTOKAVÁLNÍ ZKRATY

= zvětšené žíly, za normálních okolností drobné spojky mezi povodím portálním a systémovým

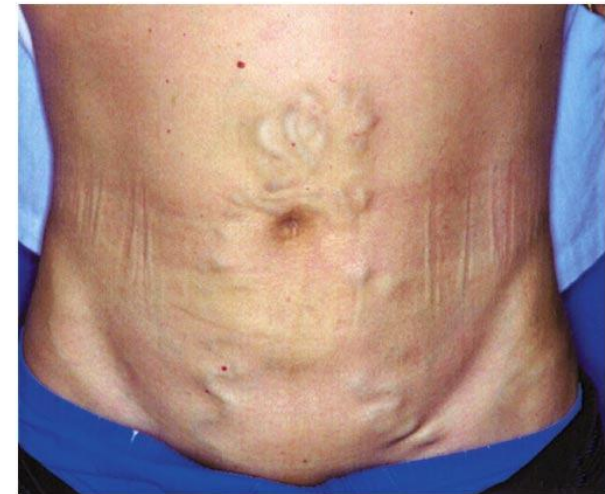
→ krev z portálního řečiště obchází játra a proniká přímo do dolní duté žíly

1. pokud jsou vystaveny většímu tlaku, hrozí krvácení

- závažný je vznik jícnových varixů
- častější hemoroidy
- klasicky se popisuje tzv *caput Medusae*

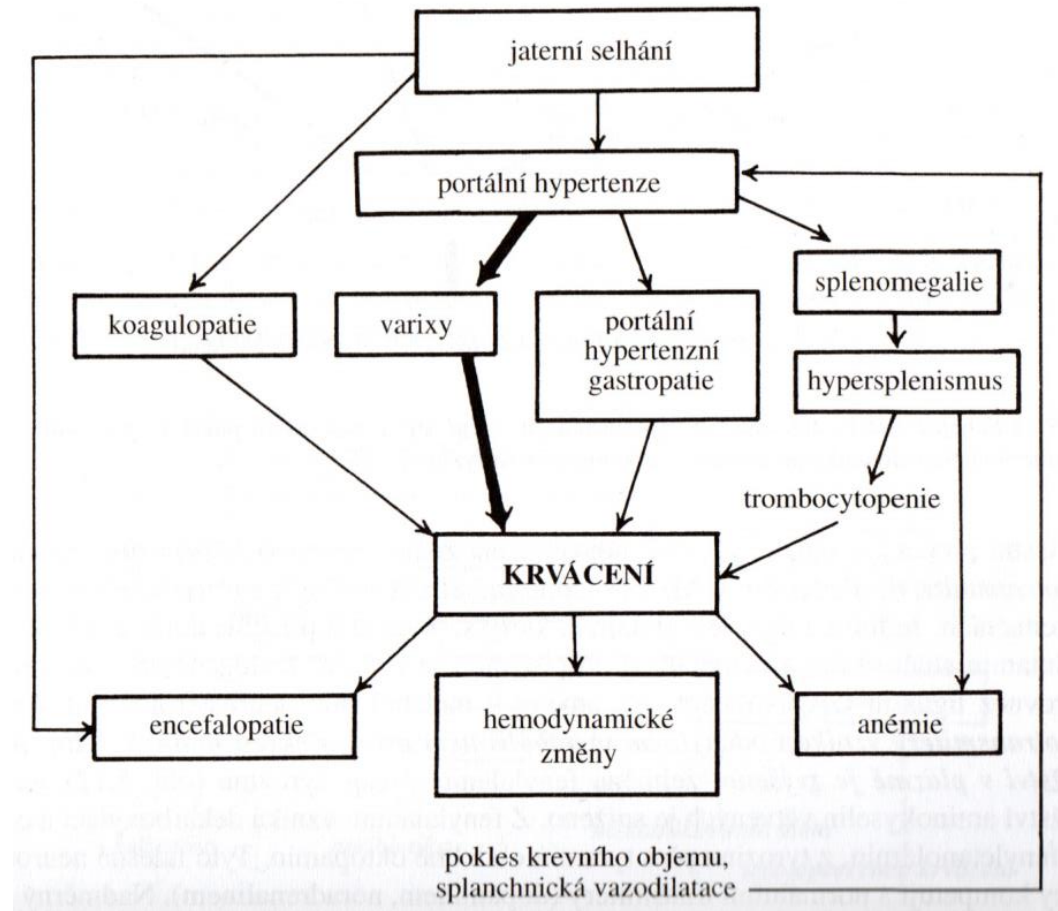
2. část krve obchází játra

- řada orgánů a tkání je vystavena toxickým látkám ze střeva (např. amoniak)
- hepatocyty nejsou v dostatečném kontaktu s krví – znemožnění jejich funkce



KRVÁCENÍ DO GIT

- jedna z nejzávažnějších komplikací portální hypertenze
- zdrojem nejčastěji jícnové varixy
- příp. krvácení ze sliznice žaludku (eroze, vředy)
- podporováno poruchou hemostázy, koagulopatií
- ohrožuje akutně hypovolémií
- rozvoj šokového stavu
- přispívá k rozvoji jaterní encefalopatie
- urychluje jaterní selhání
(přísun bílkovin do střeva → amoniak)



ASCITES

= přítomnost tekutiny v peritoneální dutině

- nejčastější komplikace cirhózy
- špatná prognóza

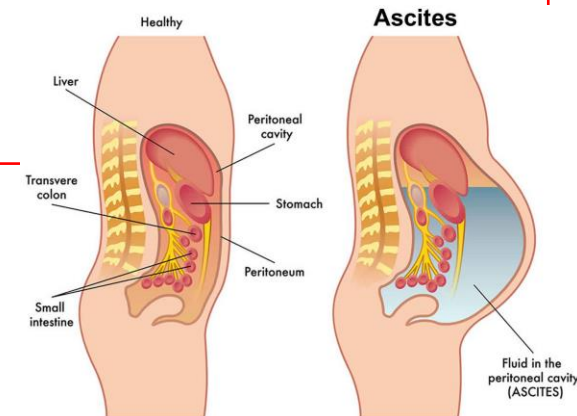
- může vést k selhání ledvin



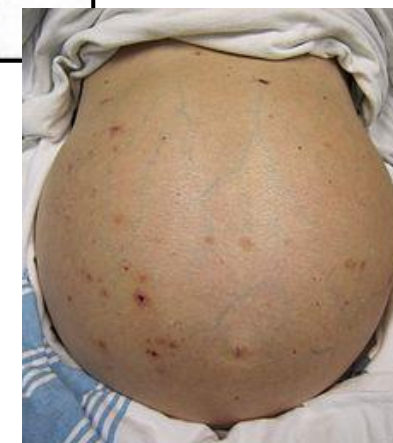
hepatorenální syndrom

Příčiny a mechanismy vzniku ascitu

- portální hypertenze
- cirkulační změny (vazodilatace, hyperkinetická cirkulace)
- hypalbuminémie
- neurohumorální změny
- snížení perfúze ledvin
- retence vody a sodíku
- lymfatický přetlak, zvýšená propustnost splachnických kapilár



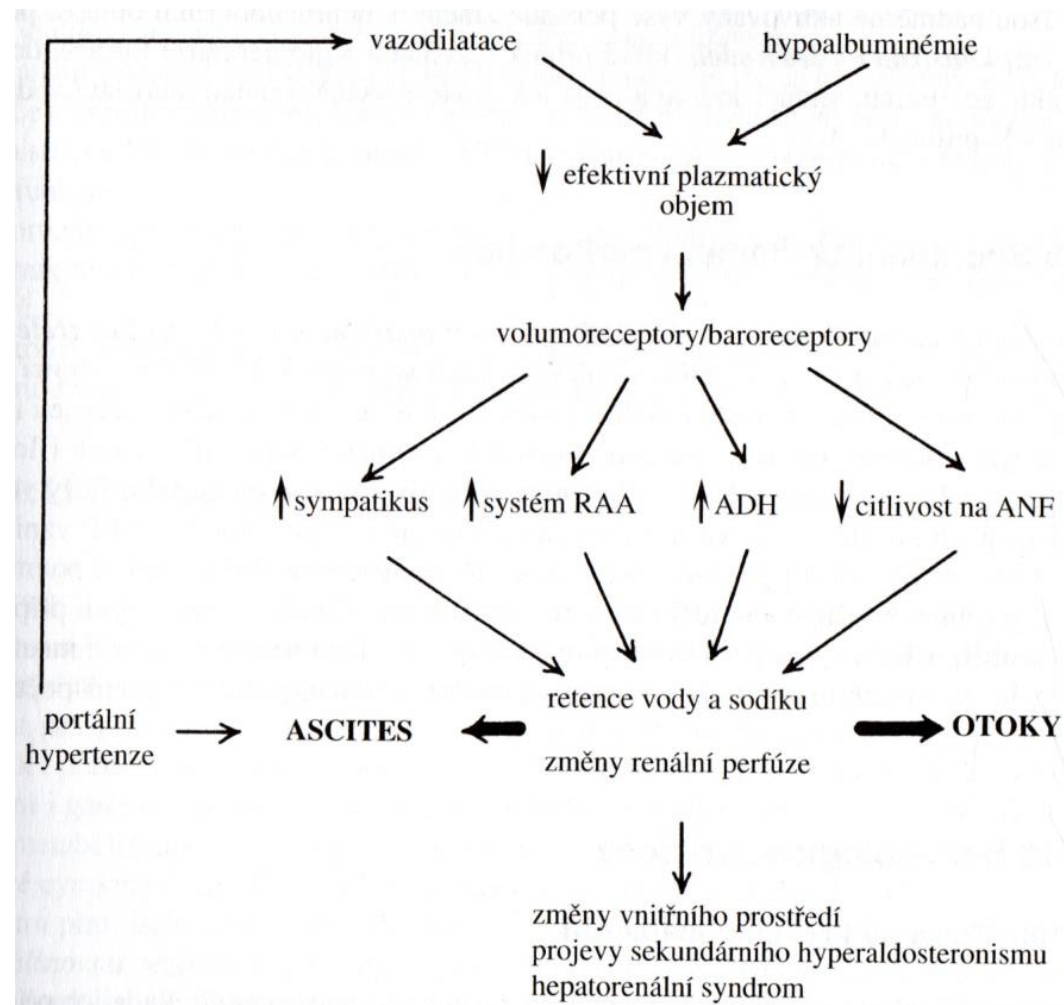
Důsledky: velký ascites utlačuje orgány dutiny břišní,
zhoršuje funkci bránice, snižuje vitální kapacitu plic,
hmotnost ascitu působí na pohyblivost pacienta



ASCITES

Patogeneze

- vazodilatace splachnické oblasti
 - hypotenze
 - aktivace RAAS
 - výrazná retence Na^+ a vody
- významná je role ledvin,
zvýšená aktivita sympatiku a
sekundární hyperaldosteronismus



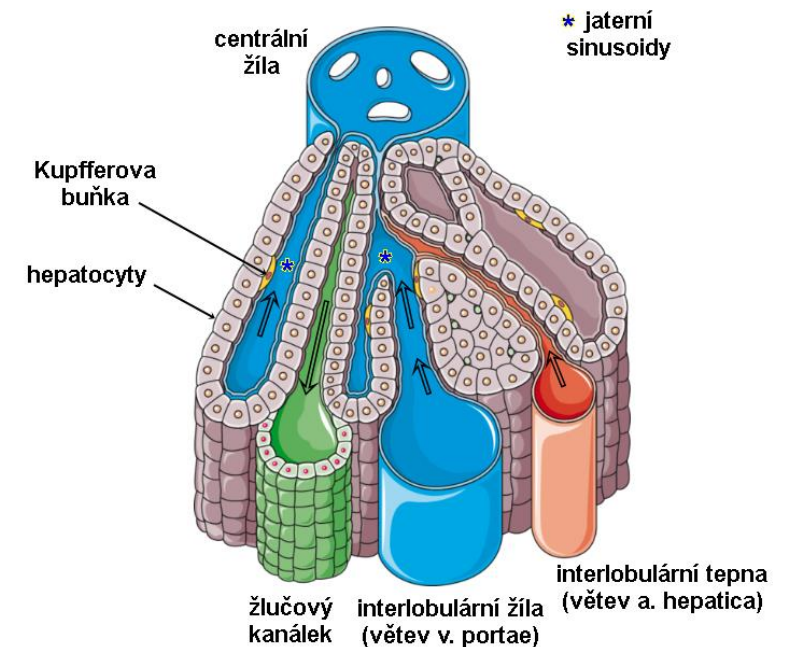
HEMATOLOGICKÉ PORUCHY

- jaterní insuficience vede často k **anémiím**
 - ↳ krvácení, hypersplenismus, poruchy výživy / trávení / vstřebávání, poškození kostní dřeně
- **koagulopatie** = krvácivé poruchy
 - ↳ v játrech se syntetizuje většina koagulačních, ale i antikoagulačních faktorů
 - ↳ trombocytopenie (důsledek vychytávání destiček slezinou, hypersplenismus)
 - ↳ nedostatek vit K při cholestáze

Důsledek: hemoragie, zhoršená zástava krvácení při úrazech a chirurgických zákrocích, zhoršují průběh krvácení z jícnových varixů

CHOLESTÁZA

- městnání žluči s jejím nedostatečným přítokem do střeva
 - hromadění pigmentů a žluč kyselin v parenchymu jater
- a) intrahepatální – postihuje hepatocyty a drobné žlučovody
- ↳ některé nemoci mají cholestatický ráz (virové hepatitidy, působení anabolik, léků)
 - ↳ žlučovody mohou být postiženy záněty (cholangitida)
- b) extrahepatální
- ↳ zablokováním žlučovodů konkrementy nebo nádory



CHOLESTÁZA

Důsledky:

- městnání žluči poškozuje samotné žlučové kanálky
 - narušení mezibuněčných spojů („tight junction“) mezi hepatocyty
 - poškození jater
 - ikterus
- nedostatek ve střevě narušuje trávení tuků
 - průjem, steatorea
 - nedostatečné vstřebávání látek rozpustných v tucích
 - hypo- až avitaminóza
 - nedostatek vit K → koagulopatie

IKTERUS

= porucha metabolismu bilirubinu

= žluté zbarvení kůže a sliznic dané zvýšeným množstvím bilirubinu

bilirubin vzniká degradací hemu (odstraní se Fe a zbytek se přemění na bilirubin)



krví do jater (navázán na albumin) – do hepatocytů
(nekonjugovaný, nepřímý bilirubin je nerozpustný ve vodě, nepřítomný v moči)



konjugace s glukuronovou kyselinou enzymem UDP-glukuronosyl-transferáza



konjugovaný, přímý bilirubin do žluči



žlučovými cestami do střeva



ve střevech je část dekonjugována → krev; a část vyloučena stolicí

*dekonjugovaný měněn střevními bakteriemi na **urobilinogen** → krev → moč → oxidace → žlutý **urobilin**

IKTERUS

Prehepatální ikterus

- nadměrný vznik bilirubinu při zvýšeném rozpadu erytrocytů
- játra (i zdravá) nejsou schopna zpracovat zvýšenou nabídku bilirubinu
- v krvi zvýšená hladina bilirubinu nekonjugovaného
- bilirubin se nenachází v moči (protože nekonjugovaný)
- stolice má výrazně tmavohnědé zbarvení = hypercholická stolice

IKTERUS

Intrahepatální ikterus

- způsoben poruchami v játrech, souvisí s rozpadem hepatocytů, jaterní choroby
 - ↳ příkladem je hepatitida či cirhóza
- poruchy na úrovni vychytávání, konjugace a/nebo vylučování bilirubinu
- v krvi konjugovaný / nekonjugovaný závisí od poškozeného procesu
- Gilbertův syndrom
 - jedna z nejčastějších příčin
 - porucha na úrovni konjugace
(genetická změna v genu pro UDP-glukuronosyl-transferázu)
 - zvýšen nekonjugovaný bilirubin
- Crigler-Najjar syndrom – nedostatek konjugačního enzymu
- Dubin-Johnson syndrom – narušeno vylučování bilirubinu z hepatocytu
- Rotor syndrom - narušeno vychytávání z krve a vylučování bilirubinu z hepatocytu

IKTERUS

Posthepatální ikterus

- způsoben poruchou odtoku žluči , tj. cholestázou
- zvýšená hladina bilirubinu konjugovaného
- bilirubin se nedostává do stolice – světle šedá barva = acholická
- v moči není urobilinogen (vzniká ve střevě)

IKTERUS

Posthepatální ikterus

- způsoben poruchou odtoku žluči , tj. cholestázou
- zvýšená hladina bilirubinu konjugovaného
- bilirubin se nedostává do stolice – světle šedá barva = acholická
- v moči není urobilinogen (vzniká ve střevě)

Novorozenecký ikterus

- vyšší zánik erytrocytů – vyšší nabídka bilirubinu
- játra ale nedostatečně zralá, nedostatečná eliminace
- výraznější u dětí nedonošených
- léčba mimo jiné fototerapie (vystavení modrému světlu $450\lambda=$)

IKTERUS

Důsledky závažné u novorozenců

- bilirubin v krvi proniká hematoencefalickou bariérou
- vede k poškození v oblasti jader kmene a bazálních ganglií
- bilirubin různě poškozuje buňky (inhibuje mitochondriální enzymy, ovlivňuje DNA syntézu, proteosyntézu ...)

U dospělých bilirubin do mozku nepřechází

- důsledky souvisejí především s příčinou ikteru – jaterní onemocnění, cholestáza

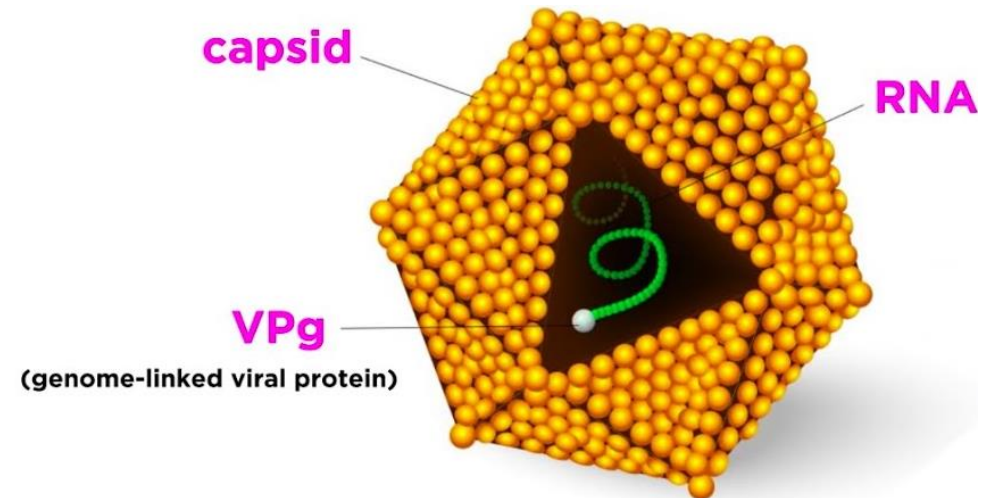
HEPATITIDY

= poškození parenchymu jater provázená zánětovou reakcí

- a) virové
 - b) alkoholové
 - c) autoimunitní
 - d) polékové
- i. akutní
 - mohou se zhojit bez následků,
 - mohou být příčinou akutního selhání
 - mohou projít do chronicity
 - ii. chronické
 - riziko vzniku cirhózy

VIROVÁ HEPATITIDA A

- vyvolána virem HAV
 - RNA-virus ze skupiny picornavirů
- přímí cytopatogenní účinek na jaterní buňky
- většinou benigní
- játra jediným místem replikace viru
- jenom akutní forma
- přenos fekálně-orální cestou (nemoc „špinavých rukou“)
- symptomatická léčba



VIROVÁ HEPATITIDA B

- vyvolána virem HBV
 - DNA-virus ze skupiny hepadnavirů
- závažný problém
 - 10.—11. nejčastější příčina smrti celosvětově
- inkubační doba 2—3 měsíce
- virus se replikuje v játrech
 - v menší míře extrahepatálně – mononukleární bb, některé žlázy, kostní dřeň, ledviny
 - nezpůsobuje tady poškození, může být rezervoár infekce
- není přímo toxický, v poškození hraje roli imunitní systém reagující na antigeny
 - zánik hepatocytů vyvolán imunitní reakcí
- asi 10 % přechází do chronicity
- zvýšené riziko hepatocelulárního karcinomu
- přenos krví, transplacentárné, sexuálním stykem

VIROVÁ HEPATITIDA C

- vyvolána virem HCV
 - RNA-virus ze skupiny flavivirů
- má až 80% přechod do chronicity
- jedna z hlavních příčin chronických jaterních onemocnění (až 60 %)
- vysoké riziko vzniku karcinomu
- přenos jako u HBV

DALŠÍ 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 krví (uživatelé drog)

Hepatitida E

- enterální přenos
- výskyt v tropických oblastech

Alkoholová hepatitida

- onemocnění jater s histologickými známkami zánětu vznikající v souvislosti s konzumací alkoholu
- progrese do cirhózy
- pokud +steatóza = alkoholová steatohepatitida

Autoimunitní hepatitida

- v důsledku autoimunitních mechanismů
- podílí se buněčná imunita proti hepatocytům
- příčina spuštění není známa
 - vliv má genetický faktor, infekce, chemické látky
- chronické onemocnění
- častější u žen (3,5 : 1)

STEATÓZA A STEATOHEPATITIDA

= nahromadění tuku v jaterních buňkách

- chemicky jde o triacylglyceroly
- normálně v játrech do 5 % tuku
 - při steatóze až několik desítek procent
- nejčastější jaterní choroba vůbec (20–30 % populace)
 - ↳ příčiny: obezita, T2DM, alkohol
- ❖ prostá steatóza – reverzibilní při odstranění působícího faktoru
- ❖ **steatohepatitida** – steatóza + drobné nekrózy, známky zánětu a fibrotizace
 - ↳ pokročilejší fáze
 - ↳ může progredovat do závažnějšího jaterního poškození, fibrózy až cirhózy

HEPATOCELULÁRNÍ KARCINOM

- nejčastější primární nádor jater
- rostoucí prevalence
- většinou důsledek cirhózy + výrazný etiopatogenetický vztah k virům HBV a HCV
 - ↳ u infekce HCV se udává 2—5% riziko vzniku karcinomu, zejména v kombinaci s HBV nebo konzumací alkoholu
- špatná prognóza
- klinický projev:
 - dekompenzace jaterní cirhózy
 - progresse jaterního onemocnění
 - jaterní selhání

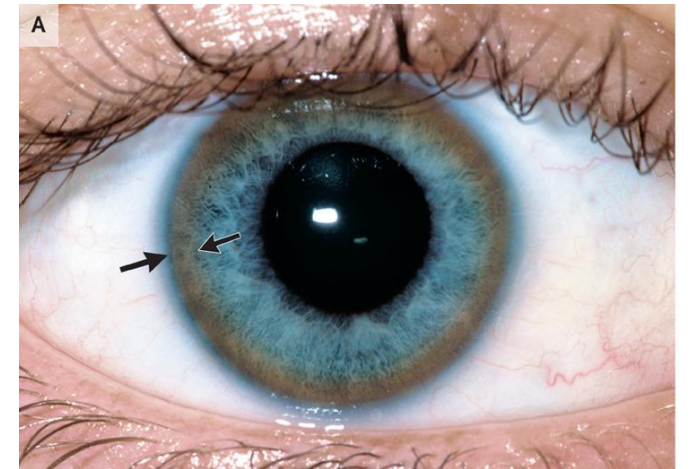
HEREDITÁRNÍ HEMOCHROMATÓZA

- genetické, autozomálně recesivní onemocnění
 - ↳ porucha genu *HFE* na 6. chromozomu
 - ↳ incidence 2—5 / 1000 obyvatel; frekvence heterozygotů 1:10
- nadměrné střádání železa v hepatocytech
 - ↳ nadbytek Fe je toxický, vyšší produkce hydroxylového radikálu, destrukce buněk
 - ↳ ukládání nejdřív do hepatocytů, následně žlučovodů, Kupfferových buněk a makrofágů
- nejzávažnější manifestací je jaterní cirhóza s možným rozvojem hepatocelulárního ca.
- dalšími orgány poškozenými při hemochromatóze jsou myokard, pankreas, klouby a varlata

WILSONOVA CHOROBA

- genetické, autozomálně recesivní onemocnění
 - ↳ porucha genu *ATP7B* na 13. chromozomu
 - ↳ incidence 1 / 25 000—30 000 obyvatel; frekvence heterozygotů 1:90
- nadměrné hromadění mědi v játrech
 - ↳ porucha exkrece mědi do žluče
 - ↳ měď se hromadí v játrech, mozku a dalších orgánech
 - ↳ vede k nadbytku ROS a poškození buněk
- klinický obraz
 - tremor, psychické změny, porucha motoriky
 - anémie a poruchy koagulace (důsledek portální hypertenze)
 - progresivní jaterní cirhózy, ikterus, portální hypertenze, jaterní selhání (u 5 % pacientů)
 - renální acidóza, hormonální poruchy, poruchy růstu ...

Kayserův-Fleischerův prstenec



JATERNÍ SELHÁNÍ

- játra nejsou schopna plnit své funkce → narušení vitálních funkcí organismu
- vyvrcholení / nejtěžší stupeň jaterní insuficience
- rozdělení podle průběhu
 - a) akutní
 - hepatitida s těžkým průběhem
 - otravy hepatotoxickými látkami
 - závažné poruchy oběhu
 - akutní steatóza
 - rozsáhle nádory
 - b) chronické
 - cirhóza
- rozdělení podle příčiny
 - a) endogenní
 - jaterní onemocnění
 - b) exogenní
 - zevní faktor při stávající jaterní chorobě
 - alkohol, léky, operace, bílkoviny

JATERNÍ SELHÁNÍ

- komplikace spojené s jaterním selháním:
 - jaterní encefalopatie
 - hepatorenální syndrom

JATERNÍ ENCEFALOPATIE

= porucha funkce mozku v souvislosti s pokročilým jaterním poškozením (selháním) a/nebo výraznými portokaválními zkraty

= neuropsychiatrický syndrom zahrnující poruchy chování, vědomí, neurologické poruchy, flapping tremor (zvláštní druh třesu prstů), apraxii (neschopnost vykonávat složitější a účelné pohyby)

- A. akutní forma – vznik při fulminantním jaterním selhání
 - rychlá progresse do kómatu, křečové záchvaty, otok mozku
- B. chronická forma s výrazným podílem zkratů = PSE portosystémová encefalopatie
 - vznik není úplně objasněn, multifaktoriální charakter
 - významný je vliv amoniaku (a jiných toxických látek) vznikajících ve střevech

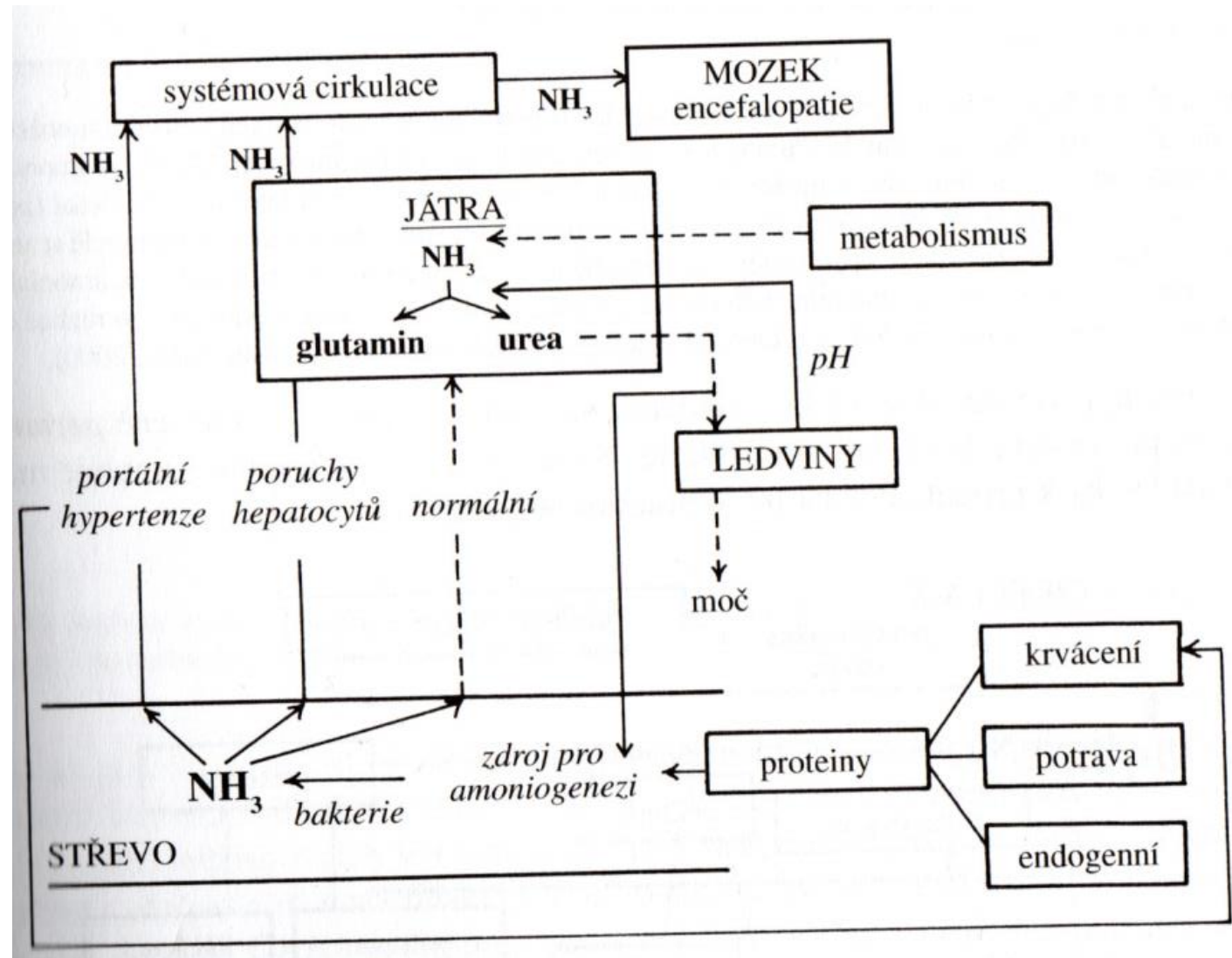
JATERNÍ ENCEFALOPATIE

- **amoniak** vzniká v metabolismu dusíkatých látek (bílkovin)
- polovina vzniká ve střevě činností střevních bakterií
- normálně metabolizován v játrech na neškodnou močovinu

vysoký přísun bílkovin
(strava, krvácení)



vyvolání / zhoršení encefalopatie



JATERNÍ ENCEFALOPATIE

Příčiny a mechanismy encefalopatie

- amoniak
- toxické látky vzniklé činností střevních bakterií (merkaptany, fenol, mastné kyseliny s krátkým řetězcem)
- zvýšená propustnost hematoencefalické bariéry
- poruchy neurotransmise včetně vzniku tzv. falešných neurotransmiterů
- změny energetického metabolismu v mozku
- endotoxiny, cytokiny, oxid dusnatý

Faktory podporující vznik jaterní encefalopatie

- krvácení do GIT, vysoký příjem bílkovin v potravě, zácpa, změny elektrolytového metabolismu, metabolická alkalóza, selhání ledvin, působení některých léků

JATERNÍ ENCEF

- vyšetření
 - Test spojování čísel
Number Connection Test – NCT

Tabulka 2: Normy NCT pro jednotlivé věkové skupiny v ČR.

Věková skupina (roky)	Čas pro zhotovení NCT (s)	Směrodatná odchylka (s)
20-30	30	7
31-40	33	9
41-50	40	10
51-60	45	9
61 a více	46	12

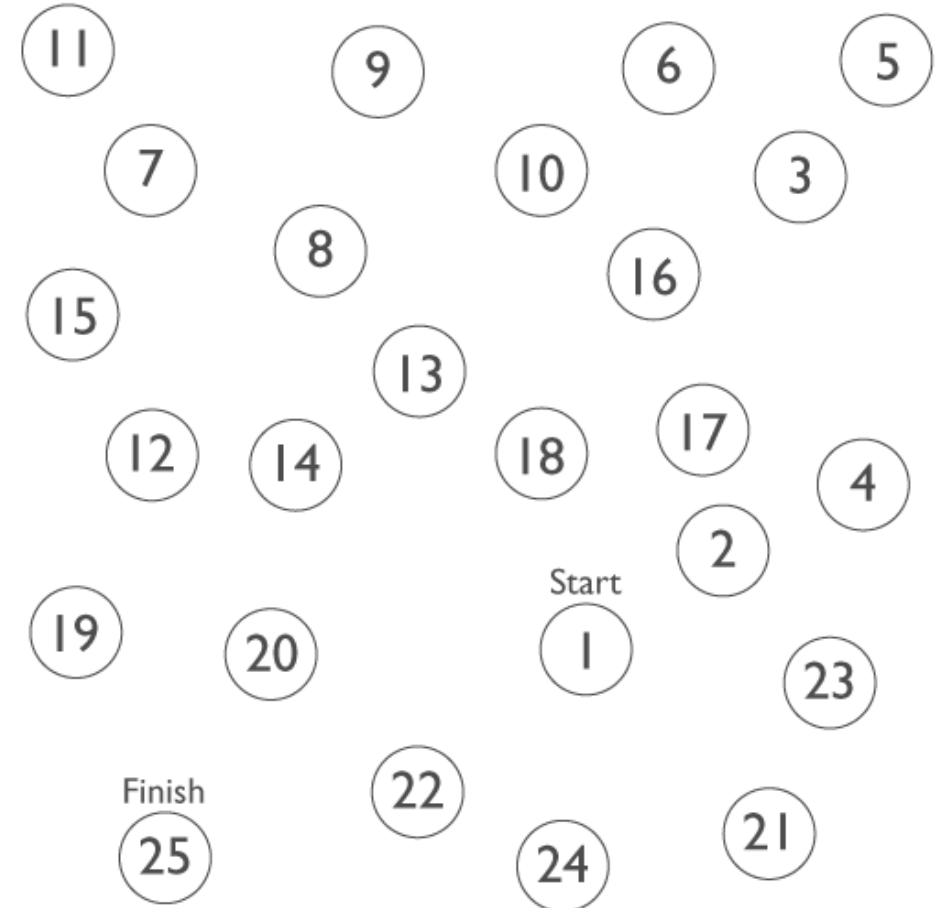
TEST 2: NUMBER CONNECTION TEST-A

Time: :

Date: / /
Day Month Year

Birth date: / /
Day Month Year

Time: (in seconds) Last number: (Please note the age norms!)

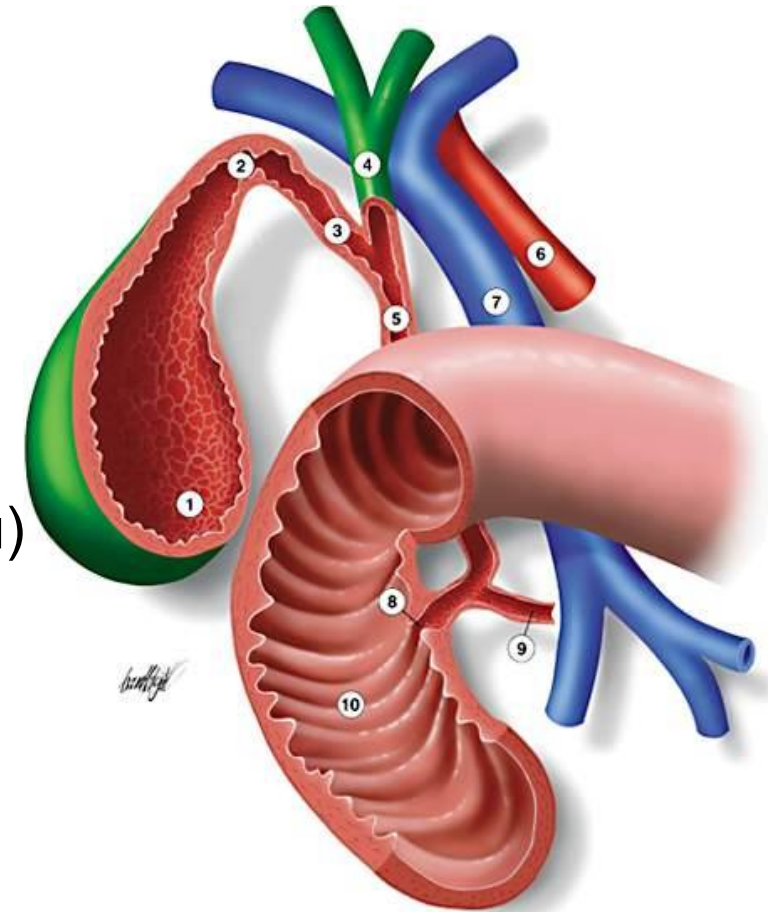
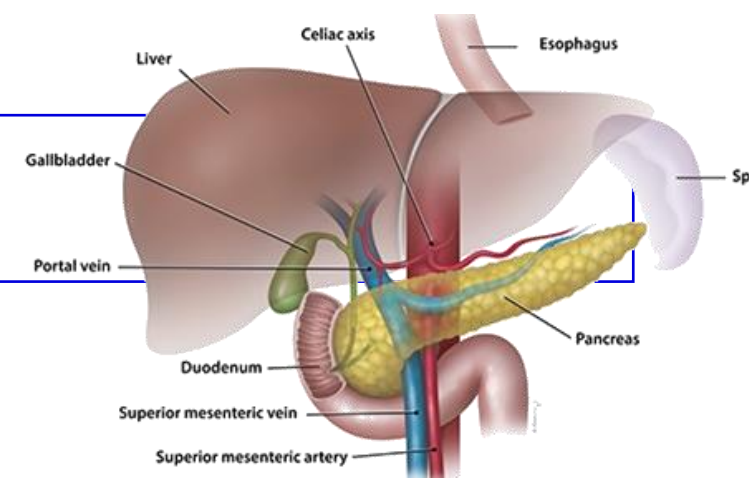


HEPATORENÁLNÍ SYNDROM

- selhání ledvin u pacientů se závažným onemocněním / selháním jater
 - ↳ bez zjevné příčiny selhání ledvin – bez hypovolémie, nefrotoxických látek, glomerulonefritidy
- sekundární funkční porucha ledvin, spočívá především ve sníženém průtoku krve ledvinami a ve snížení filtrační frakce plasmy
- zlepšení po transplantaci jater nebo obnovení jaterních funkcí
- etiopatogeneze
 - systémová vazodilatace a snížená perfuze ledvin
 - vazokonstrikce aferentní renální arterioly
 - změněná produkce vazoaktivních látek v ledvině
- projevy: pokles diurézy a zvýšený kreatinin v krvi

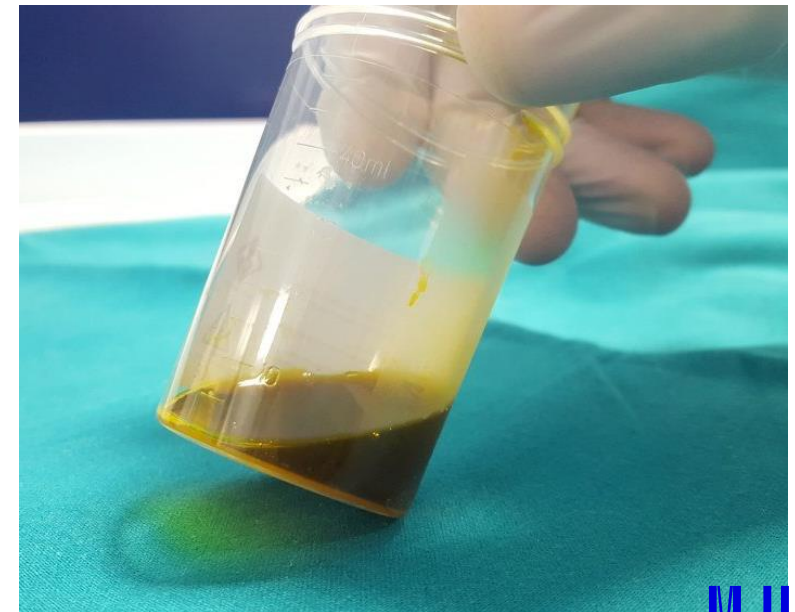
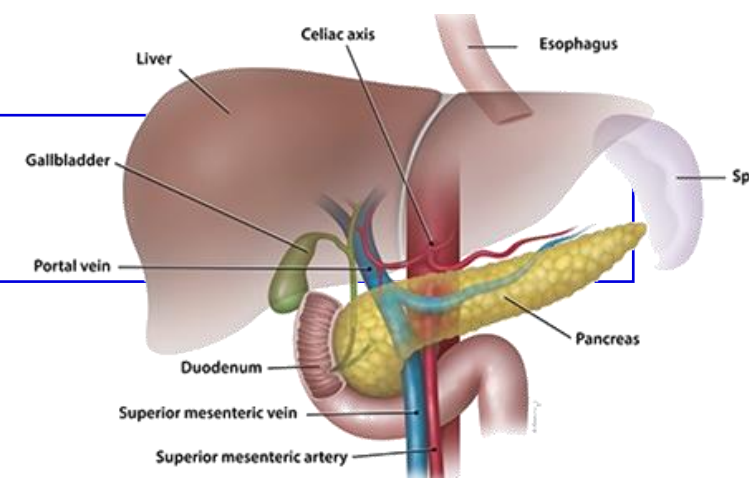
ŽLUČNÍK (*vesica fellea*)

- k hromadění a zahušťování žluči (denně 600—800 ml)
- tvorbu žluči zvyšují **choleretika**
 - soli žluč. kyselin, sekretin, n.vagus
- na kontrakci žlučníku působí **cholagoga**
 - cholecystokinin, potrava bohatá na tuky
- žlučové cesty:
 - žlučové kapiláry v jaterních lalůčkách
 - intrahepatální žlučovody (dva, z pravého a levého laloku)
 - společný jaterní žlučovod (*ductus hepaticus communis*)
 - *ductus cysticus* ke žlučníku
 - *ductus choledochus*
 - vyústění na Vaterově papile v duodenu



ŽLUČNÍK (vesica fellea)

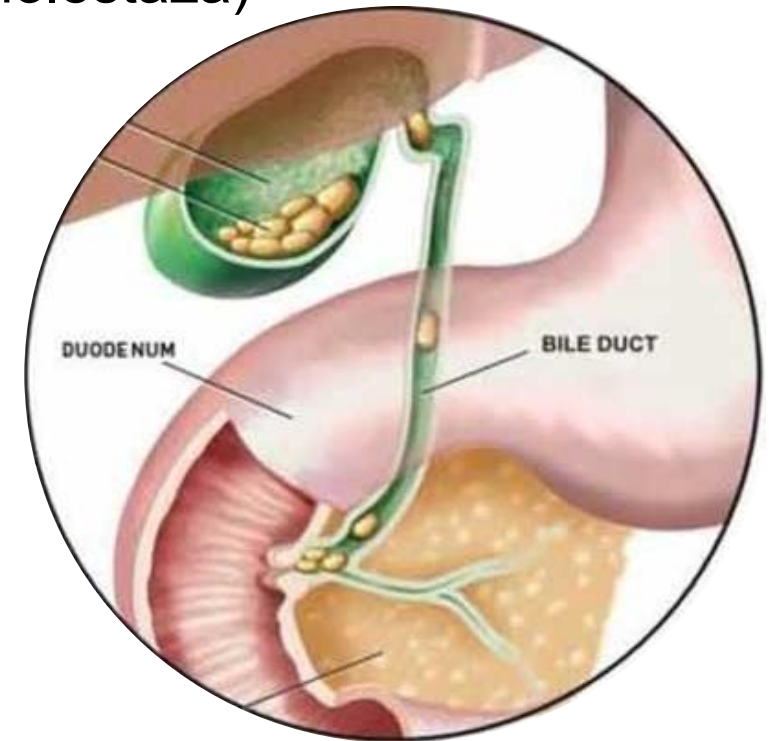
- žluč neobsahuje enzymy, ale:
 - voda, hlen
 - žlučové kyseliny (emulgace + aktivace lipázy)
 - žlučová barviva – bilirubin
 - cholesterol (syntéza žluč. kyselin.)
 - fosfolipidy, steroidy, minerály
- + metabolity a toxické látky k vyloučení
- ↳ jejich vzájemný poměr určuje tekutost žluči



ŽLUČOVÉ KONKREMENTY (CHOLELITIÁZA)

= krystalické struktury vzniklé precipitací nesolubilních součástí žluči

- relativně časté (více u žen) většina však zůstává klinicky nemá
- případný projev – kolika, městnání žluči (extrahepatální cholestáza)
- přítomné v žlučníku → **cholecystolitiáza**
- přítomné v žlučovodu → **choledocholitiáza**
 - ↳ přesunutím ze žlučníku, nebo primární vznik
- narušený poměr cholesterolu vs fosfolipidů a žluč. kyselin
 - ↳ udržují složky žluči v rozpustném stavu



ŽLUČOVÉ KONKREMENTY (CHOLELITIÁZA)

- podle složení bývají konkrementy
 - a) cholesterolové
 - u nás nejčastější (70—90 %)
 - cholesterol tvoří $\frac{3}{4}$ obsahu
 - plus obsaženy soli Ca^{2+} , pigment, proteiny, žluč. kyseliny, mastné kyseliny ...
 - b) pigmentové (bilirubinové)
 - obsahují kalciumbilirubinát
 - u nás vzácně
 - cholesterolu 10%
 - c) smíšené



ŽLUČOVÉ KONKREMENTY (CHOLELITIÁZA)

a) cholesterolové

○ vznik v etapách:

1) stadium saturace – vznik žluči s nadměrným obsahem cholesterolu

- žluč hypersaturovaná = litogenní = kamenotvorná
- nárůst cholesterolu v důsledku: obezita, ↑kalorický příjem, náhlý pokles hmotnosti
- relativní nadbytek v důsledku: ↓ množství fosfolipidů a žluč. kyselin
- estrogeny zvyšují sekreci cholesterolu a snižují sekreci žluč. kyselin

2) stadium nukleace – krystalizace cholesterolu

- význam má stagnace žluči, poruchy vyprazdňování žlučníku, jeho zánět

3) stadium růstu – zvětšování kamenů až do makroskopické velikosti

ŽLUČOVÉ KONKREMENTY (CHOLELITIÁZA)

- faktory ovlivňující vznik konkrementů

Zvýšení obsahu cholesterolu ve žluči

- obezita
- klofibrátová hypolipidemika

Zvýšení obsahu cholesterolu ve žluči a snížení sekrece žlučových kyselin

- hubnutí
- estrogeny
- vyšší věk

Snížení sekrece žlučových kyselin

- onemocnění či resekce ilea (omezení enterohepatálního oběhu)
- intrahepatální cholestáza včetně primární biliární cirhózy

Snížení motility žlučníku

- hladovění
- parenterální výživa
- progesteron (těhotenství)
- somatostatin (nádor, léčebné použití)

MUNI
MED