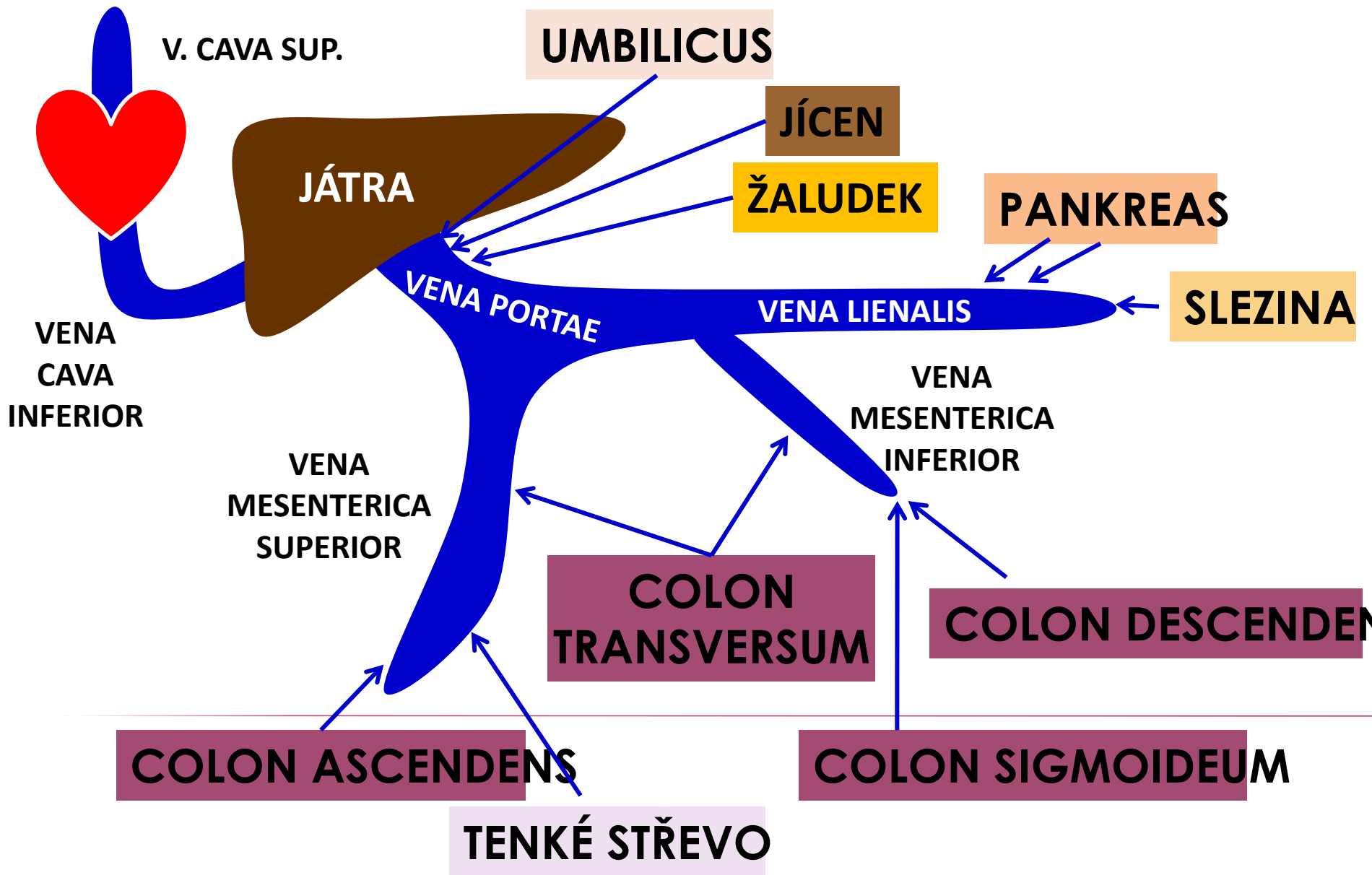


VL 2017- 8.11.2017

# PATOFYZIOLOGIE VYBRANÝCH JATERNÍCH ONEMOCNĚNÍ

---

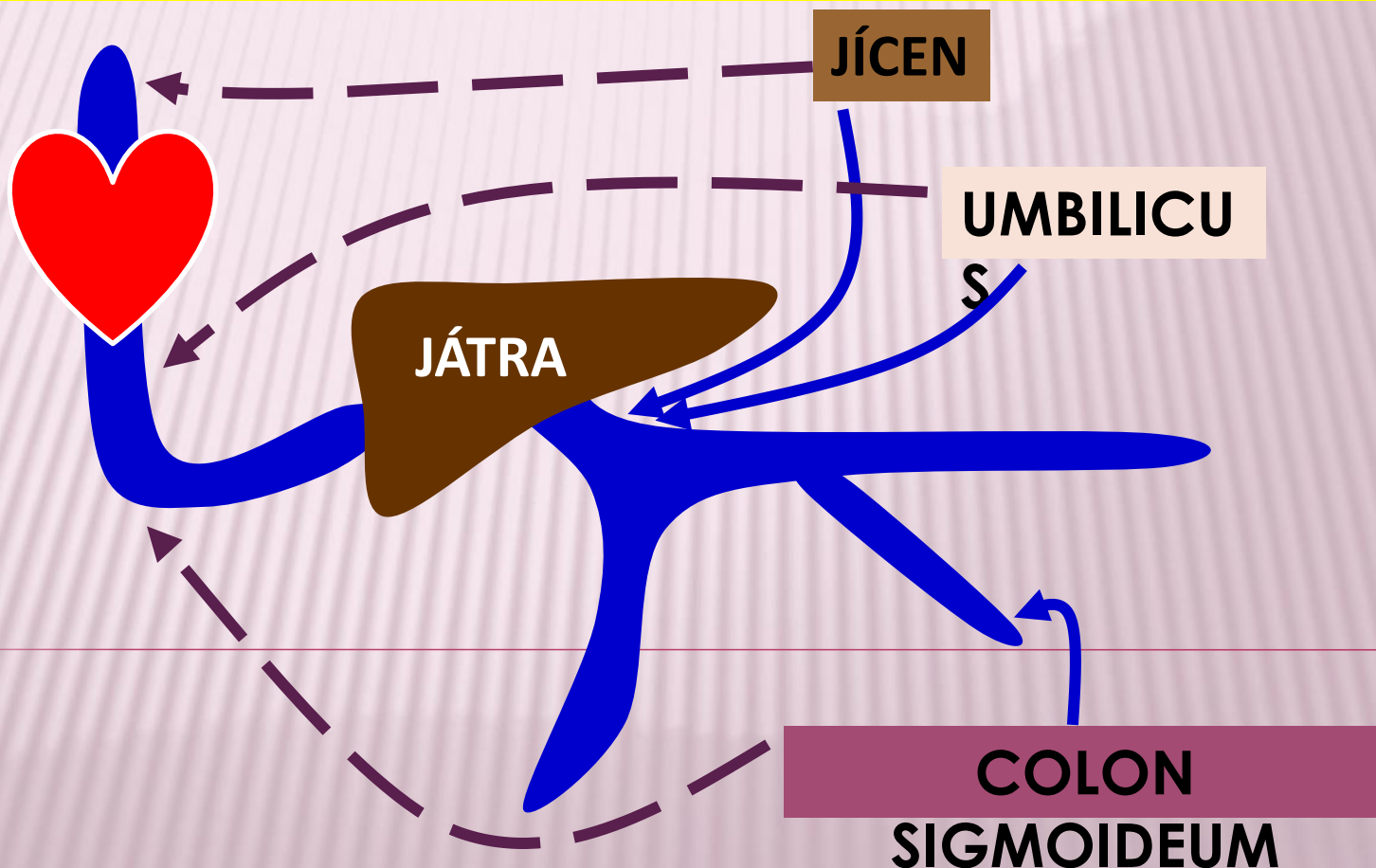
# PORTÁLNÍ OBĚH – ANATOMICKÉ USPOŘÁDÁNÍ



# PORTOKAVÁLNÍ ANASTOMÓZY

ANATOMICKÉ SPOJKY PORTÁLNÍHO OBĚHU SE SYSTÉMEM DUTÝCH ŽIL:

- PORTO-GASTRO-ESOFAGEÁLNÍ KOLATERÁLY
- UMBILIKÁLNÍ KOLATERÁLY
- MEZENTERIKO-HEMOROIDÁLNÍ KOLATERÁLY



PORTÁLNÍ OBĚH PORTOKAVÁLNÍ ANASTOMÓZY

PORTÁLNÍ HYPERTENZE NÁSLEDKY

# PORTÁLNÍ HYPERTENZE

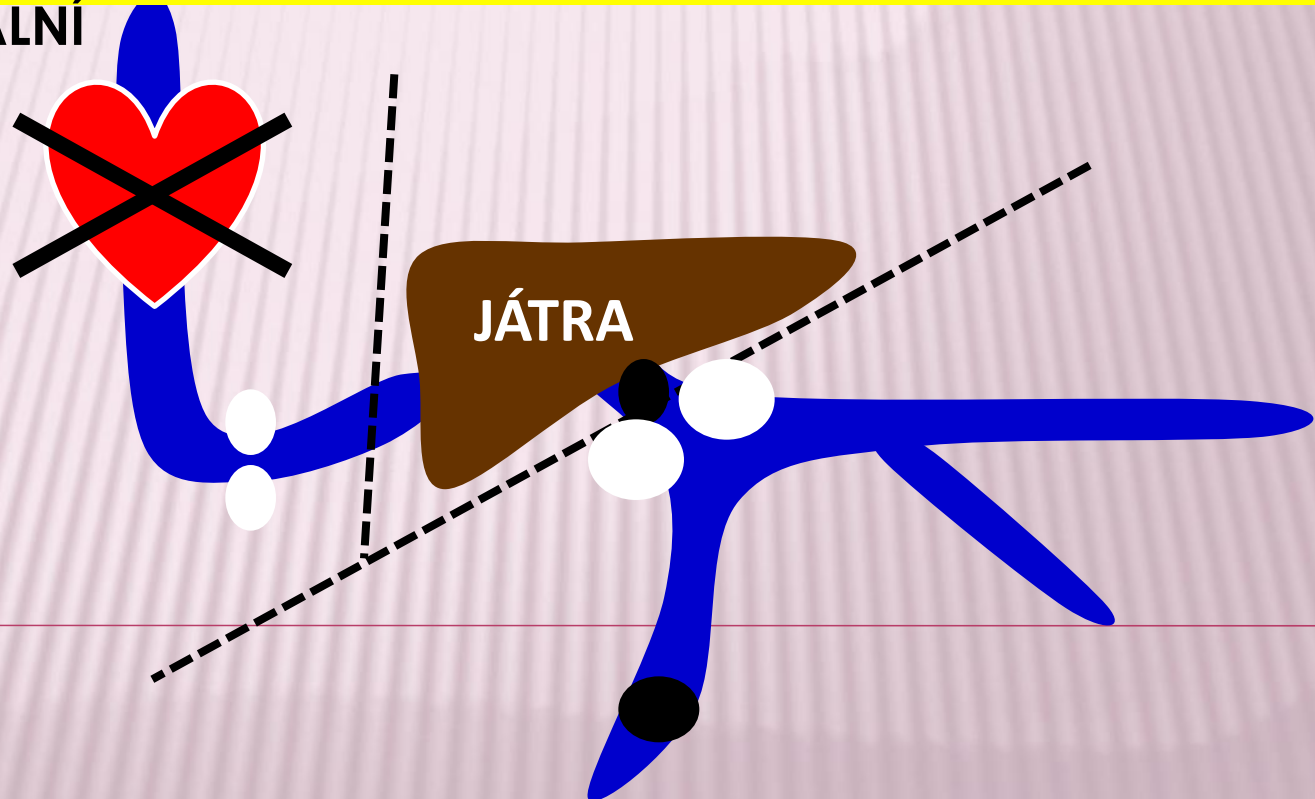
PORTÁLNÍ HYPERTENZE JE STAV, KDY TLAK V PORTÁLNÍ VĚŇĚ PŘESÁHNE 10 mmHg

PŘÍČINY:

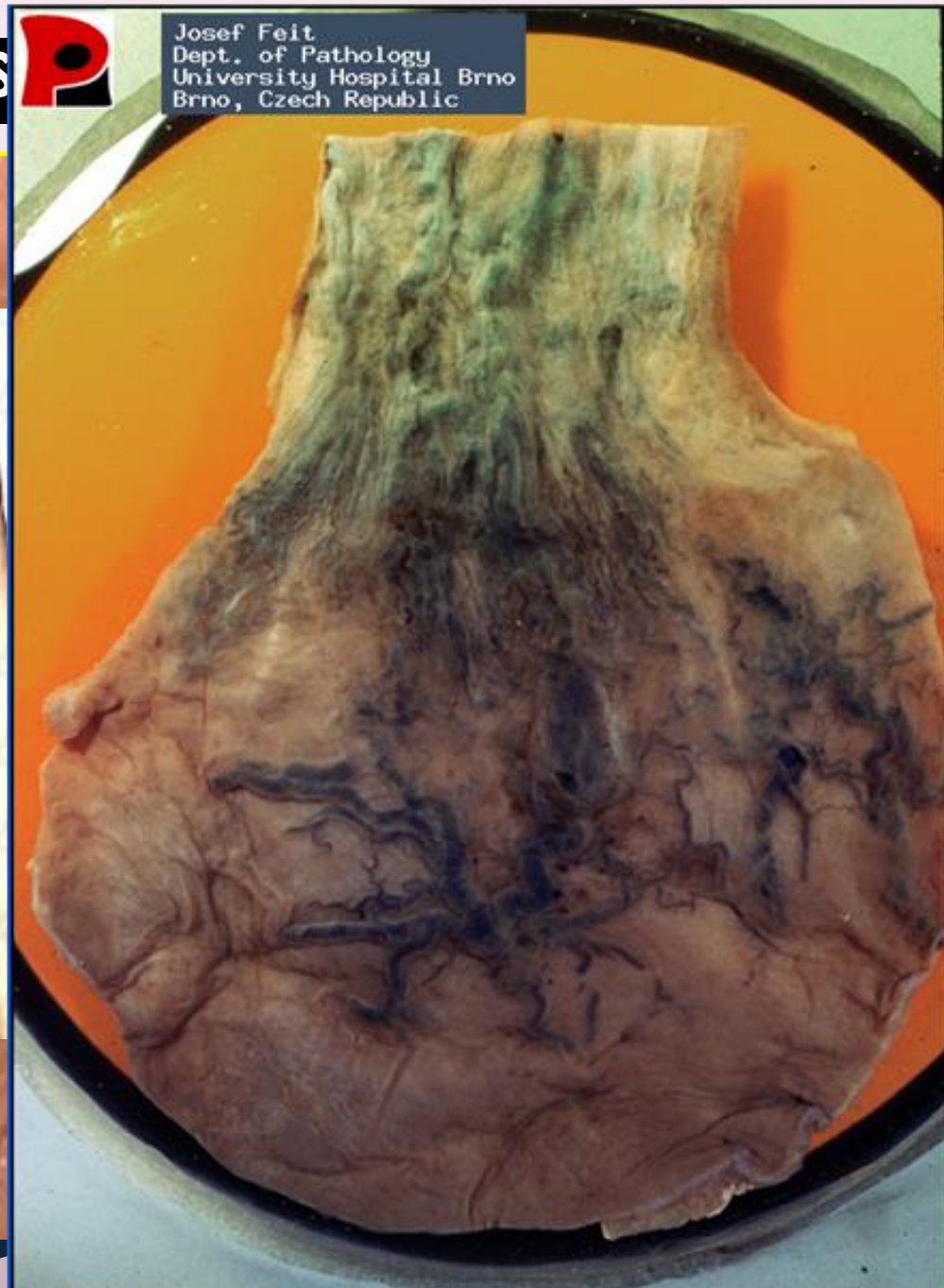
- PREHEPATÁLNÍ
- INTRAHEPATÁLNÍ
- POSTHEPATÁLNÍ

TROMBÓZA  
INFILTRACE/KOMPRESI NÁDOREM  
VVV

PRAVOSTRANNÉ  
SELHÁVÁNÍ



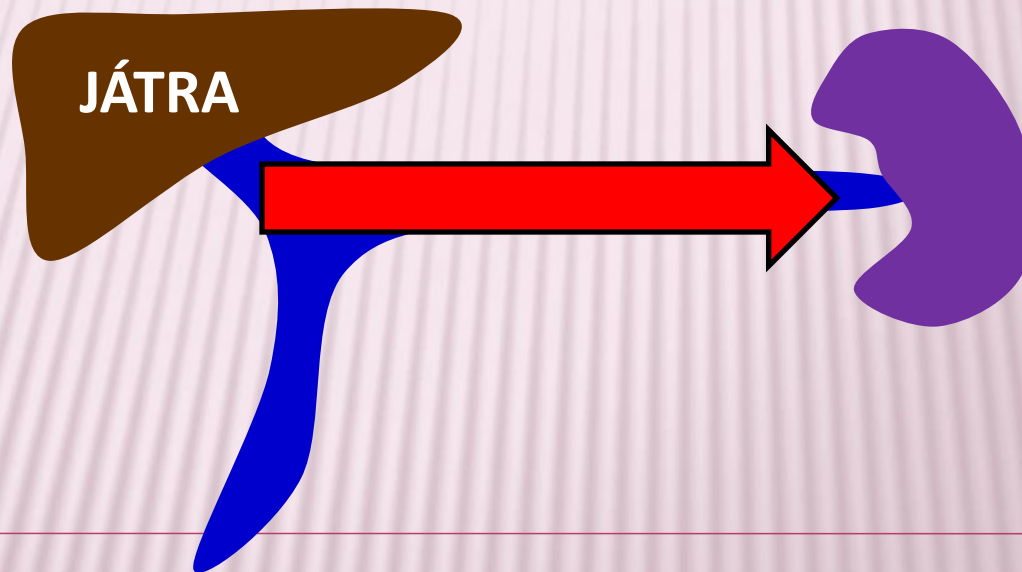
**PROJEVY PORTÁLNÍ HYPERTENZE:**  
➤ **USTANOVENÍ KOLATERÁLNÍCH C**



# NÁSLEDKY

PROJEVY PORTÁLNÍ HYPERTENZE:

- USTANOVENÍ KOLATERÁLNÍCH OBĚHŮ
- **SPLENOMEGALIE**



**Tabel 1** Progressive alteration of creatinine and sodium excretion in portal hypertension [8].

Stage	Creatinine (serum)	Renal vasoconstrictor mechanisms(+) versus vasodilating mechanisms(-)	Sodium excretion is impaired (+) or normal (N)			
			↑ Na <sup>+</sup> Intake	Normal Na <sup>+</sup> intake	↓ Na <sup>+</sup> Intake	↓ Na <sup>+</sup> Intake and diuretics
<i>Preascitic</i>	N	+/--	+	N	N	N
<i>Moderate ascites</i>	N	+/-	+	+	+/-	N
<i>Important ascites</i>	N	++/-	+	+	+	N
<i>Refractory ascites</i>	1,2 –1,4 mg/dl 40% HRS II	+++/-	+	+	+	+
<i>Hepatorenal syndrome</i>	>1,5 mg/dl	+++	+	+	+	+

# HEMODYNAMICKÉ ZMĚNY U CIRHÓZY.

Systémová cirkulace	Arteriální krev	Srdce	Plicní cirkulace
<p>Objem plasmy ↑            Celkový objem krve ↑            Necentrální objem krve ↑            Centrální a arteriální objem krve ↓ (=)            Srdeční výdej (=) ↑</p>	<p>Tlak = ↓            Srdeční frekvence ↑            Systémová cévní rezistence ↓</p>	<p>Objem levé síně ↑            Objem levé komory → (↑)            Objem pravé síně = ↑ ↓            Objem pravé komory = ↑ ↓            Tlak v pravé síni = ↑            End diastolický tlak pravé komory =            Tlak v plicnici = ↑            Plicní kapilární tlak v zaklínění =            End diastolický tlak v levé komoře =</p>	<p>Plicní průtok ↑            Plicní cévní rezistence ↓ (↑)</p>



# RENÁLNÍ DYSFUNKCE U OSOB S JATERNÍ CIRHÓZOU

---

U osob s cirhózou jater se renální dysfunkce objevuje jako

- ✘ Přímé poškození související s cirhózou (hepatorenální syndrom I a II)
- ✘ Sekundární jiným etiologiím, než je cirhóza (chronické renální onemocnění – diabetická nefropatie, prerenální azotémie)
- ✘ Kombinace obou stavů

# HEPATORENÁLNÍ SYNDROM

- ✗ Rozvoj ASL u pacientů s pokročilým onemocněním jaterního parenchymu bez klinických, laboratorních nebo anatomických nálezů postižení ledvin
- ✗ Patogenetický mechanismus: kombinace příznaků rozvíjejícího se mechanismu šoku (hypovolemického, vazodilatačního i septického)!!!
- ✗ Význam mají:
- ✗ \* snížení průtoku krve ledvinami (aferentní konstrikce ledvinných cév s následnou ischemií kůry ledvin důsledkem aktivace sympatiku

## Mechanismy:

aktivace sympatiku

aktivace RAS

endotoxémie (např. reakce endotelinu na vazodilataci )

↓ tvorba kalikreinu (útlum aferentní vazodilatace)

aktivace ET-1

„hepatorenální reflex“ (serotonin)

↑ produkce - prostacyklinu

- bradykininu

- látky P

- NO

- endotelinu - 3

Odlišit „pseudohepatorenální syndromy“ (infekce, autoimunitní onemocnění, amyloidózy....)

# AKUTNÍ SELHÁNÍ JATER (ALF)

---

- × Je vzácný syndrom s vysokou mortalitou, charakterizovaný žloutenkou, encefalopatií, která se objevuje do 26 týdnů od detekce žloutenky, a koagulaopatií (INR – pro protrombinový čas  $\geq 1,5$ ) v nepřítomnosti jaterního onemocnění v osobní anamnéze.
- × Nezávisle na etiologii se rozvíjí **masivní nekróza a apoptóza hepatocytů, systémový zánět a multiorgánová dysfunkce.**
- × Etiologie často virová.

# ALF, IRIS

---

- × **„Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS)“** je stav u některých případů pacientů s AIDS nebo s imunosupresí, kdy se imunitní systém pacienta pod vlivem léčby zlepšuje, ale potom začne odpovídat na dříve získané infekce, což zhorší celkový stav pacienta. U pacientů s HIV po iniciaci antiretrovirální léčby nastává prozánětlivá odpověď na patogeny pacienta, obvykle *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium complex*, *Cryptococcus sp.*, *Histoplasma capsulatum*, *Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis jiroveci*, cytomegalovirus, herpesvirus a John Cunningham virus.
- × Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) může být u těchto pacientů také namířen proti autoantigenům (sarcoidosis, Gravesova nemoc, systémový lupus erythematosus, reumatoidní arthritida a thyroditida, pokud se objevuje do roka po nasazení antiretrovirotik..
- × **Autoimunitní hepatitida** je charakterizována specifickými klinickými a laboratorními projevy, jako jsou zvýšení hladiny autoantitěl, hypergammaglobulinémie a mikroskopické změny jater. Chronické onemocnění, asymptomatický stav až ALF.

# „ACUTE-ON-CHRONIC“ SELHÁNÍ JATER (AOLC)

---

- × „Acute-on-chronic“ selhání jater je klinická jednotka s vysokým rizikem mortality.
- × Pacienti mají závažnou dysfunkci jater komplikovanou mnohočetným orgánovým selháním.
- × Léčba: transplantace jater.

# ACLF

---

- × Začíná dalším specifickým poškozením jater u pacienta s kompenzovaným chronickým selháním jater. Je častější než akutní selhání jater
- × Definice: ACLF je akutní poškození jater, které se projevuje **žloutenkou** (sérový bilirubin  $\geq 85 \mu\text{mol/l}$ ) a **koagulopatií** (INR (*international normalized ratio*, mezinárodní normalizovaný poměr)  $\geq 1,5$  nebo protrombinová aktivita  $<40\%$ ), komplikované během 4 týdnů **klinickým ascitem nebo encefalopatií** u pacienta s diagnostikovaným nebo nediodagnostikovaným chronickým onemocněním jater/cirhózou, asociované s **vyšší mortalitou během 28 dní**.
- × Východní a západní hemoféra spolu v tomto výkladu úplně nesouhlasí a není zcela jisté, zda se jedná o tentýž stav.

# ACLF

---

- × Je syndrom, který se liší od chronického jaterního selhání nebo od dekompenzované cirhózy :
- × Přítomností vyvolávajícího faktoru,
- × Rychlým zhoršením stavu, který vede k jaternímu nebo mimojaternímu multiorgánovému selhání s rychlou mortalitou (28 dní a 90 dní). Přes tento katastrofický scénář jsou příznaky potenciální reverzibility tohoto stavu při dobré léčbě (zejména transplantace jater).

# PATOFYZIOLOGIE ACLF

---

- ✘ Poškození jater, které vede k neadekvátní a velké aktivaci cest prozánětlivých cytokinů (SIRS), dysfunkci jednotlivých orgánů až k multiorgánové dysfunkci (MODS). Mortalita na MODS je cca 50%.
- ✘ Klinicky progresivní ACLF se podobá akutnímu selhání jater (ALF). U pacientů s ACLF vyšší predispozice k malnutrici, sarkopenii a imunodefektu u pacientů v důsledku chronického onemocnění jater, což zvyšuje riziko úmrtí oproti ALF.



# PATOFYZIOLOGIE ACLF

---

- ✘ Neadekvátní odpověď na vyvolávající příčinu (SIRS).
- ✘ Stupeň paralýzy imunitního systému a závažnost orgánového selhání stanoví prognózu.

# PREDISPOZICE ACLF

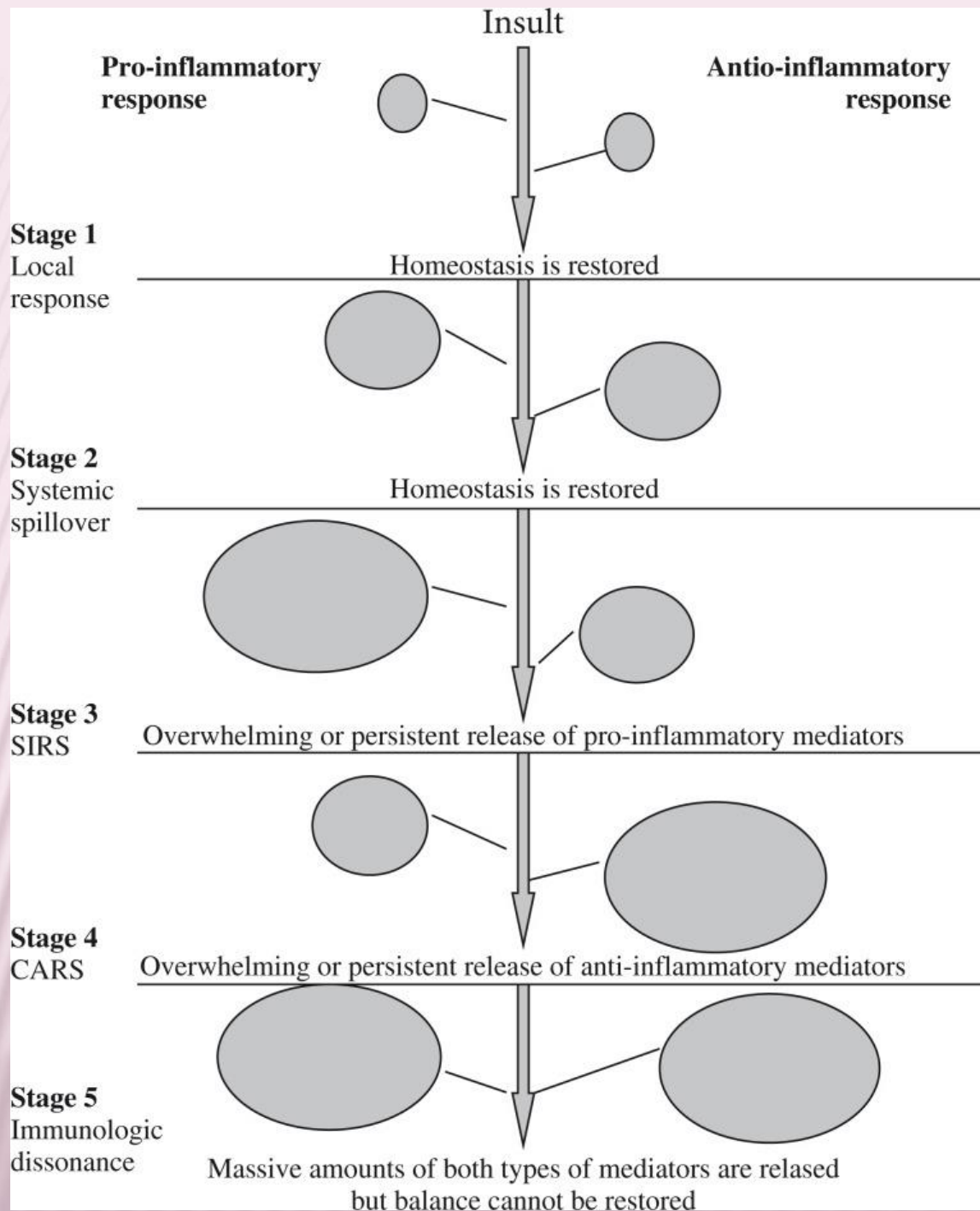
---

## Onemocnění jater

- ❑ Predispozice koresponduje s etiologií a závažností jaterního onemocnění.
- ❑ **Kompenzovaná cirhóza** jakékoliv etiologie je nejčastější. U pacientů s cirhózou jater se mnohem častěji vyvíjí infekční a septické stavy ve srovnání s ostatní populací. Důvody mnohočetné, zejména dysfunkce buněčné imunity a defekty bariér pro translokaci bakterií.
- ❑ **Cholestatická a metabolická onemocnění jater**
- ❑ **Chronická hepatitida a nealkoholická steatohepatitida.** Steatóza samotná není považována za predispozici pro ACLF
- ❑ **Alkoholická cirhóza** představuje 50-70% ze všech predisponujících onemocnění k ACLF v západních zemích. Ve většině asijských zemí je to 70% hepatitis B a 15% alkoholické cirhózy.

# ORGÁNOVÉ SELHÁNÍ U ACLF

- ❑ Dochází k **aktivaci systémového zánětu**, na který naváže období **imunologické paralýzy organismu**. Iniciální „cytokinová bouře“ je zodpovědná za hluboké alterace v makrocirkulaci, mikrocirkulaci a v poruše normálních orgánových funkcí, které vedou k multiorgánovému selhání. Antizánětlivá odpověď organismu na iniciální bouři vede k rozvoji nozokomiálních infekcí, sepsi a dalšímu zhoršení stavu.
- ❑ **Dyfunkce jater**
  - Hyperbilirubinemia je přítomna prakticky vždy a žloutenka je hlavním Dg kritériem pro ACLF.
  - Koagulopatie. Smíšené stavy hyperkoagulační a hypokoagulační jsou možné



# ORGÁNOVÉ SELHÁNÍ U ACLF

## Dysfunkce ledvin

- ❑ **Ledviny jsou postiženy nejčastěji.** Čtyři typy renálního selhání u ACLF: hepatorenální syndrom, parenchymální onemocnění, renální selhání indukované hypovolémií a RS indukované léky. Prerenální akutní renální selhání u 68% pacientů; intrarenální selhání s akutní tubulární nekrózou u 32%
- ❑ Bakteriální infekce (jako spontánní bakteriální peritonitida) je nejčastějším vyvolávajícím faktorem akutního renálního selhání u cirhózy, s následnou hypovolémií v důsledku krvácení v GIT nebo excesivní léčby diuretiky. Přínos protizánětlivých agens (albumin, pentoxifylline and N-acetylcystein) v léčbě ACLF podporuje roli zánětu při rozvoji renální dysfunkce u cirhózy jater.
- ❑ Biomarkery= **biomarkery tubulárního poškození:** „kidney injury molecule-1“= KIM-1 a alfa glutathion S-transferáza; a **markery zánětu:** NAG (N-acetyl-β-D-glucosaminidase, NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) , FABP (fatty acid binding protein) a IL-18.

# ORGÁNOVÉ SELHÁNÍ U ACLF

## ❑ **Mozková dysfunkce**

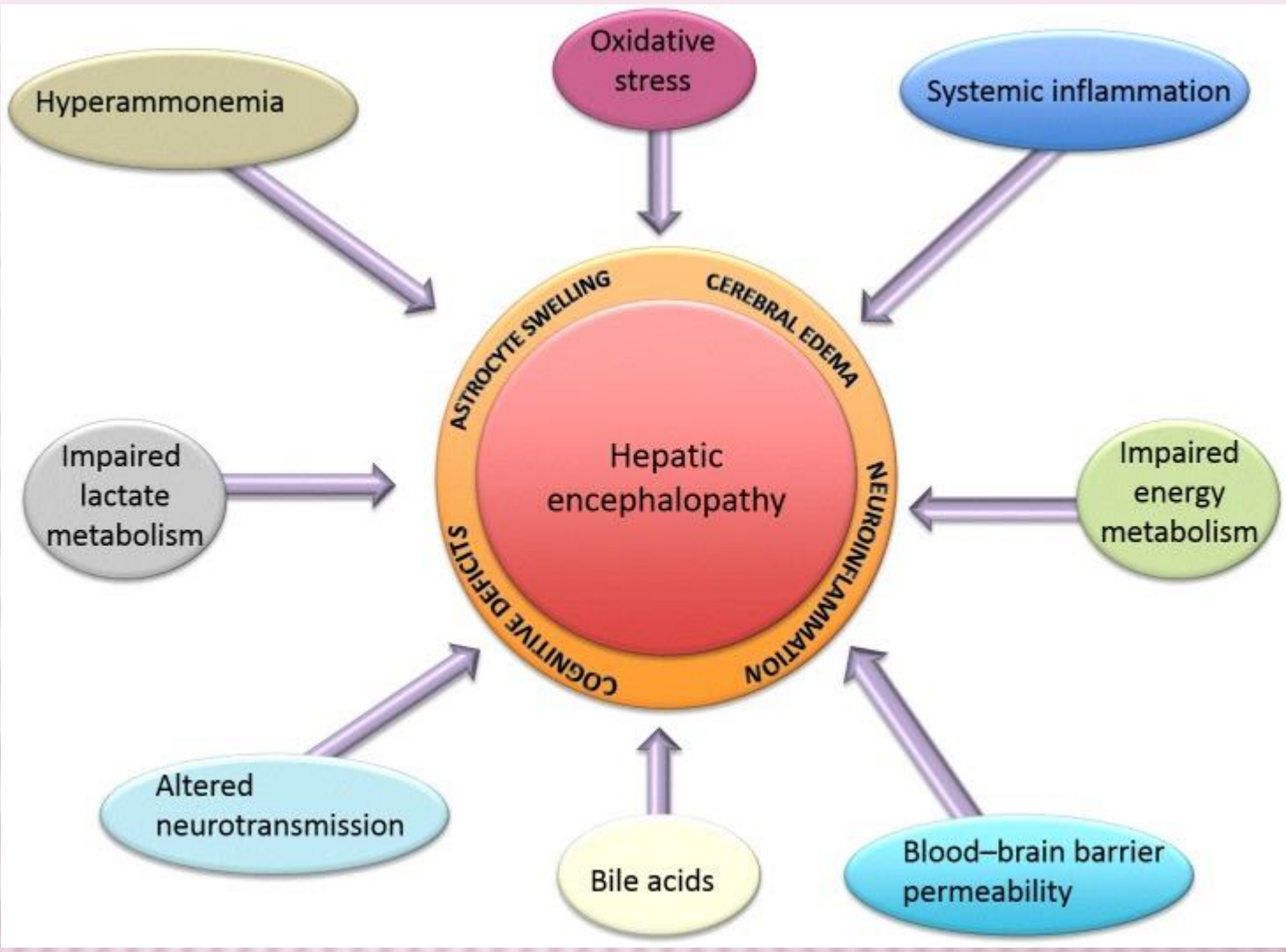
- Hlavním příznakem u ACLF je **hepatální encefalopatie (HE)**. Může být vyvolávajícím faktorem nebo následkem ACLF.
- Edém mozku, atrofie mozku jako snaha kompenzovat riziko zvýšeného intrakraniálního tlaku
- Podání antibiotik pro redukci bakteriální translokace snižuje výskyt HE

## ❑ **Srdeční a cirkulační dysfunkce**

- Redukce srdečního výdeje, přítomnost systolické i diastolické dysfunkce. Riziko náhlé srdeční smrti, zejména u pacientů s postižením ledvin

## ❑ **Plicní dysfunkce**

- Akutní respirační selhání (např. v důsledku pneumonie) nebo v důsledku jaterní cirhózy (např. **portopulmonální hyperenze a hepatopulmonální syndrom**= komplikace pokročilého jaterního selhání s projevy *hypoxemie*. Jsou poruchy plicní cirkulace, arteriolární vazodilatace a intrapulmonální shunty s poruchami poměru ventilace-perfúze. Pacienti s cirhózou mají vyšší riziko pneumonie. Vyšší riziko aspirační pneumonie pro alteraci vědomí, stázu potravy v žaludku, zvýšený intraabdominální tlak (ascites) a ileus (infekce, iontová dysbalance).



# SPOLEČNÁ ONEMOCNĚNÍ SRDCE A JATER

- ✘ Infekce, zánětlivá a systémová onemocnění a chronický alkoholismus ovlivňují oba orgány.
- ✘ Nealkoholická steatóza jater zvyšuje riziko srdeční dysfunkce.
- ✘ Akutní a chronické srdeční selhání naproti tomu vede k akutní ischemické hepatitidě nebo chronické kongestivní hepatopatii.



# OSA SRDCE-JÁTRA

---

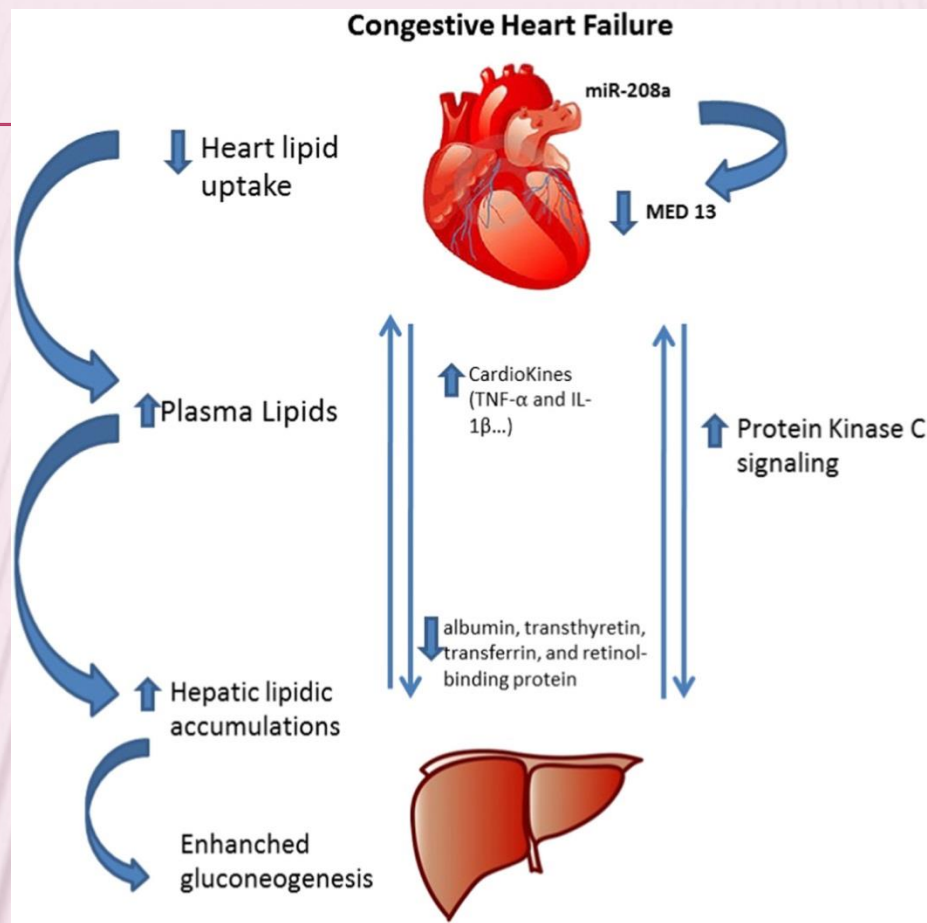
## Zánět, zánětlivé látky vznikající v srdci a játrech

- ❑ Srdce je považováno za endokrinní orgán, který sekretuje proteiny zvané **kardiokiny**.
- ❑ Ty se uplatňují při meziorgánové a mezibuněčné komunikaci. Příkladem jsou ANP a BNP, tumor necrosis faktor- $\alpha$  a transforming growth factor- $\beta$ 1, angiotensin II a mnohé další.
- ❑ Funkce: modulace zánětlivé odpovědi na srdeční ischemii, indukce fibrózy.

# JÁTRA JAKO ZDROJ ENERGETICKÝCH SUBSTRÁTŮ

---

- Srdce potřebuje stálou dodávku energie, ačkoliv má nízkou energetickou skladovací kapacitu, takže od jater může požadovat uvolnění energetických substrátů. Jak to přesně probíhá, není dostatečně známo za fyziologických, tím méně za patofyziologických podmínek.
- Probíhá výzkum na zvířecích modelech



Metabolická komunikace mezi srdcem a játry u kongestivního srdečního selhání

# POSTIŽENÍ JATER JAKO DŮSLEDEK SRDEČNÍHO SELHÁNÍ

- ✘ Dysfunkce jater častá u srdečního selhání; téměř cokoliv, co ovlivňuje funkci pravé komory, může vést ke zpětné kongesci jater. Každá redukce výdeje pravé komory může vést ke kongesci jater. Játra ale mohou odolávat sníženému výdeji levé komory, protože mají dvojí krevní zásobení. Jsou vaskularizována z a. hepatica (okysličená krev z velkého oběhu) a z portálního oběhu, který přivádí deoxygenovanou krev s nutrieny z tenkého střeva.
- ✘ Konstriktivní perikarditida, závažná plicní hypertenze, mitrální stenóza regurgitace trikuspidální chlopně, cor pulmonale a ischemická kardiomyopatie mohou vést k nemocím jater.
- ✘ Zvýšený venózní tlak způsobený zvýšeným tlakem v pravé komoře může vést k atrofii hepatocytů a perisinusoidálnímu edému, což ovlivní difúzi kyslíku a nutrienů. U akutního srdečního selhání může dojít až k centrolobulární nekróze jater, protože je přítomna jak kongesce, tak hypoperfúze jater.
- ✘ Tlak ve v. cava inferior má vztah k metabolismu jater a souvisí s produkcí ketonů jako důsledku změn mitochondriálního redox stavu při změně energetického stavu jater.

# Srdeční onemocnění postihující játra

---

Constrictive pericarditis

Cor pulmonale

Fontan procedure

Ischemic cardiomyopathy

Mitral stenosis

Non-ischemic dilated cardiomyopathy

Pulmonary embolism

Restrictive cardiomyopathy

Severe pulmonary hypertension

Tricuspid regurgitation

# SRDEČNÍ HEPATOPATIE

---

- ❑ Je stav jakéhokoliv poškození jater v důsledku srdečního onemocnění v nepřítomnosti jiných potenciálních příčin poškození jater; je způsobena pasivní venózní kongescí v játrech.
- ❑ Primární laboratorní nálezy
  - ✓ Zvýšené cholestatické parametry: celkový bilirubin, alkalická fosfatáza,  $\gamma$ -glutamyl-transpeptidáza a transaminázy.
  - ✓ Hypoalbuminémie

# KONGESTIVNÍ HEPATOPATIE

---

- ✘ U kongestivní hepatopatie převažují příznaky pravostranného srdečního selhání nad příznaky poškození jater.
- ✘ Příznaky:
  - ✓ Hepatomegálie (95–99% případů).
  - ✓ Bolest v horním pravé kvadrantu (napětí Glissonovy kapsuly).
  - ✓ Pulzatilní játra /objemové přetížení pravé síně). Pokud dojde k vymizení pulzatility, došlo možná k progresi směrem k srdeční fibróze nebo jaterní cirhóze.
  - ✓ Ascites (až 25%). Vysoká hladina proteinů v ascitické tekutině svědčí pro srdeční původ ascitu.

# ISCHEMICKÁ HEPATITIS

---

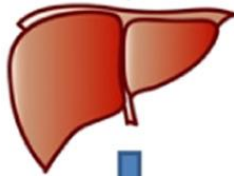
- ❑ (šoková játra, hypoxická hepatitida) je difúzní poškození jater, které vzniká následkem **akutní hypoperfúze jater**.
- ❑ Zvýšené jaterní enzymy po epizodě systémové hypotenze);
- ❑ Nespecifické klinické příznaky (nausea, zvracení, anorexie, únava, bolest v horním pravém kvadrantu, žloutenka, oligurie, tremor způsobený cerebrální hypoperfúzí spíše než jaterní encefalopatií).
- ❑ Hladiny bilirubinu až na 20 mg/dL, 10 x vyšší AST , masivně zvýšené hladiny laktát dehydrogenázy, zvýšené hladiny AF, prodloužení protrombinového času. Poměr ALT/laktát dehydrogenáza < 1,5 užitečný při Dif. Dg ischemického poškození od jiných forem akutních hepatitid. Nárůst v „ international normalized ratio“ (INR) u závažného ischemického poškození (hypokoagulační stav).



# Vliv srdečních nemocí na jaterní testy

Heart disease	Cholestatic enzymes (AF, GGT)	Transaminases	Bilirubin
Chronic heart failure	Elevated	Normal or mild elevation	Mild increase
Acute heart failure	Normal or mild elevation	Elevated	Marked elevation
Cardiogenic shock	Normal or mild elevation	Elevated	Marked elevation
Severe tricuspid regurgitation	Elevated	Normal	Mild increase
Severe pulmonary hypertension	Elevated	Normal	Mild increase

## Cardio-hepatic Syndrome



↑ cholestatic damage  
(alkaline phosphatase,  $\gamma$ -GT, bilirubin)

## Acute HF and Cardiogenic Shock



↑ transaminases

# Laboratorní abnormality u systolického a diastolického srdečního selhání

---

Laboratorní parametr	Diastolické srdeční selhání	Systolické srdeční selhání
AST	-/+	++
ALT	-/+	+/>++
Bilirubin	-/+	+/>++
GGT	++	-/+
ALP	+/>++	-/+
LDH	+/>++	-/+

AST, aspartát aminotransferáza;  
ALT, alanin aminotransferáza;  
GGT, gama-glutamyltranspeptidáza;  
ALP, alkalická fosfatáza;  
LDH, laktát dehydrogenáza

## Prevalence abnormálních hodnot jaterních testů podle srdečního výdeje a centrálního venózního tlaku

	Nízký centrální venózní tlak	Vysoký centrální venózní tlak
Vysoký srdeční výdej	GGT = ALP = Bil = AST = ALT = LDH =	GGT ++ ALP + Bil + AST + ALT + LDH +
Nízký srdeční výdej	GGT = ALP = Bil + AST ++ ALT + LDH =	GGT ++ ALP + Bil ++ AST ++ ALT ++ LDH +

GGT, gamma-glutamyl transpeptidase; ALP, alkaline phosphatase; Bil, bilirubine; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; LDH, lactate dehydrogenase.

## Systemové nemoci postihující srdce i játra

	Disease	Liver
Congenital heart disease	Alagille syndrome	Chronic cholestasis
Myopericarditis	Cytomegalovirus	Hepatitis
Left ventricular parietal thickening Heart failure Susceptibility to liver ischemia	Metabolic diseases (Wilson disease/Hemochromatosis)	Hepatic damages (hepatitis/cirrhosis)
↑ Risk factors for cardiovascular diseases	Insulin – dependent diabetes	Non-alcoholic steatohepatitis
Congestive heart failure	Viral hepatitis/alcohol abuse	Heart
↓ Cardiac output ↓ Liver blood flow	Cirrhosis/hepatic venous thrombosis	↑ Susceptibility to liver ischemia
↑ Right-sided pressure	Pulmonary conditions (chronic obstructive pulmonary disease, obstructive sleep apnea)	Passive congestion of the liver

# NEMOCI JATER, KTERÉ OVLIVŇUJÍ KARDIOVASKULÁRNÍ FUNKCE – CIRHOTICKÁ KARDIOMYOPATIE

- ❑ Systémová cirkulace pacientů s cirhózou jater je **hyperdynamická**, se zvýšeným srdečním výdejem a srdeční frekvencí, ale se sníženou periferní rezistencí. Rozvíjí se **cirhotická kardiomyopatie**. Někteří pacienti s cirhózou mají zvýšenou masu levé komory v důsledku excentrické hypertrofie, což koreluje se stupněm hyperdynamické cirkulace. Jiní mají levé srdce v pořádku. Ascites a hemodynamické poruchy se zvýšeným volumem v oběhu mohou být asociovány se zvýšeným tlakem v pravé síni.
- ❑ Hodnoty krevního tlaku v klidu se prudce zvyšují po užití kardiovaskulárních stresorů, jako jsou farmakologické vazokonstriktory, cvičení aj. diastolická dysfunkce, časem i systolická.
- ❑ Pacienti s cirhózou mají normální, snížený nebo zvýšený preload a snížený afterload.
- ❑ Diastolická dysfunkce srdce může být determinantou vývoje srdečního selhání, předchází systolickou dysfunkci u pacientů s cirhózou a významně přispívá k retenci Na<sup>+</sup> a vody u pacientů s cirhózou.
- ❑ U cirhózy dochází ke změně fluidity plasmatických membrán buněk. Snižuje se funkčnost beta adrenergických receptorů, dochází k defektu excitačně kontrakční souhry i k rozvoji abnormálního vedení vzruchu.

# JATERNÍ NEMOCI A SRDCE

- × Prodloužený QT interval (arytmie, náhlá srdeční smrt v důsledku poruch v hladinách iontů. Často příznak cirhotické kardiomyopatie.

# DĚKUJI VÁM ZA POZORNOST

