



# Патофизиологија хепатобилијарног тракта

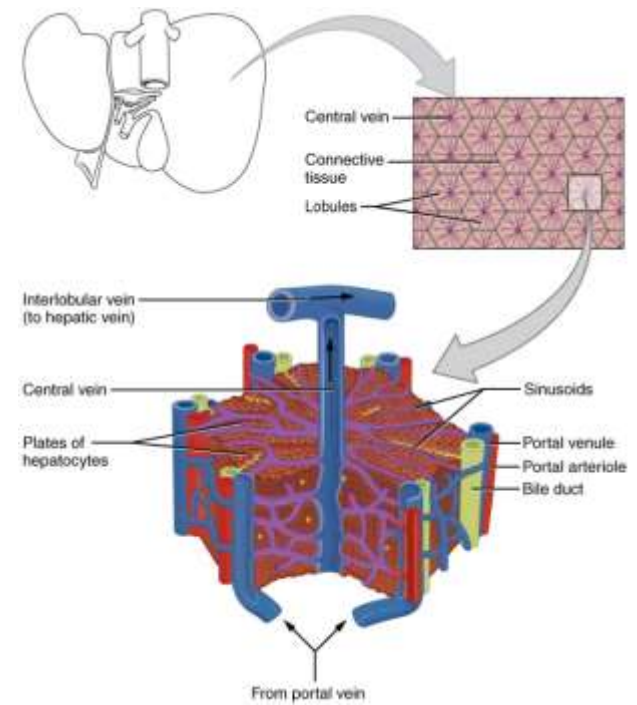
доц. др Бојана Стојановић

# Садржај предавања

- Функција јетре
- Поремећаји метаболизма угљених хидрата, масти и протеина
- Инсуфицијенција јетре
- Хепатитис
- Цироза јетре
- Поремећаји метаболизма билирубина
- Холелитијаза
- Холециститис
- Портна хипертензија
- Асцитес
- Акутни и хронични панкреатитиса

# Структура и функционална организација паренхима јетре

- Паренхимске ћелије јетре (хепатоцити) организоване су у тродимензионалне структуре, познате као ацинус
- Основни ацинус јетре (*acinus simplex*) представља структурну и функционалну јединицу паренхима јетре
- Једносмерна перфузија хепатоцита условљава поделу ацинуса јетре на три функционалне зоне:
  - перипортна зона
  - интермедијална зона
  - перивенска зона



# ФУНКЦИЈЕ ЈЕТРЕ

- Метаболизам органских материја (угљених хидрата, протеина и масти)
- Синтеза фактора коагулације крви
- Синтеза и секреција протеина, везујућих протеина и глобулина
- Метаболизам хормона и лекова
- Складиштење витамина и минерала (преузимање и депоновање витамина А, Д, Б12, фолне киселине)
- Стварање жучи
- Детоксикација токсичних материја и продуката катаболизма протеина (амонијака)

# Поремећаји метаболизма угљених хидрата

- У јетри се одвијају процеси гликогенезе, гликогенолизе, гликолизе и глуконеогенезе
- Јетра је способна да преузима и ослобађа глукозу у зависности од концентрације глукозе у крви- **хепатична ауторегулација**
- **Хипергликемију** узрокују следећи фактори:
  - повећан улазак глукозе у хепатоците
  - смањена синтеза гликогена у јетри
  - улазак глукозе у портно-системске шантове
  - периферна резистенција на инсулин
  - ендокрини поремећаји (повећан глукагон)
- **Хипогликемију** узрокују следећи фактори:
  - смањена глуконеогенеза
  - хепатична резистенција на глукагон
  - хиперинсулинемија када постоје портно-системски шантови

# Поремећаји метаболизма беланчевина

- У јетри се одвија синтеза и разградња бројних протеина : албумини (колоидно-осмотски притисак, волумен плазме, транспортни протеин за бројне хормоне, лекове, билирубин, масне киселине), фактори коагулације (К-зависни; II, VII, IX, X, К-независни V), инхибитори коагулације и фибринолизе, везујући протеини (церулоплазмин, трансферин, хаптоглобин), ангиотензиноген
- Дезаминација аминокиселина, конверзија амонијака у уреу преко циклуса урее
- У болестима јетре смањена је синтеза албумина, настаје **хипоалбуминемија** што узрокује појаву едема и асцитеса, а због његове транспортне улоге повећава се количина невезане супстанце у крви (лека), што доводи до повећане активности лека
- У болестима јетре се јавља **поремећај у коагулацији крви** и може да се синтетише повећана количина фибриногена и протеина акутне фазе (С-реактивни протеин, церулоплазмин, трансферин, хаптоглобин)

# Поремећаји метаболизма масти

- Јетра преузима већину масних киселина и конвертује их у триглицериде, холестерол, фосфолипиде или подлежу оксидацији до угљен диоксида и кетонских тела
- Створени триглицериди се спајају са апопротеинима и настају липопротеини врло мале густине (VLDL) који се излучују у крв
- Уградња холестерола и триглицерида у партикуле HDL и LDL, секреција холестерола у жуч, конверзија вишка ацетил CoA у кетоне, трансминација и *де ново* синтеза не-есенцијалних МК
- **Масна дегенерација јетре** може настати услед:
  - повећане количине масних киселина
  - повећане синтезе или смањене оксидације липида у јетри
  - смањене синтезе апопротеина
- Масна дегенерација јетре се јавља код алкохолизма, гојазности, дијабетес мелитуса, терапија глукокортикоидима

# Detoxification Pathways



- Детоксикација лекова, токсина, ксенобиотика
- Детоксикација амонијака преко циклуса урее
- Детоксикација лекова преко коњугације
- Одстрањење оштећених протеина, хормона, лекова, активираних фактора из портне циркулације (*Kupfferove* ћелије)
- Одстрањење оштећених бактерија, антигена из портне циркулације
- У хроничним болестима јетре смањује се детоксикациона способност хепатоцита- **хепатична енцефалопатија**



# Инсуфинцијенција јетрине ћелије

## Узроци:

- Измењен крвоток
- Престанак рада хепатоцита (запаљење, токсичне супстанце, хемијске материје)
- Инхибиција активности хепатоцита

## Последице:

- Смањење фактора коагулације, појава поремећених фракција глобина
- Смањење имунитета
- Жутица
- Метаболички поремећај: хипогликемија, хиперамонијемија, повећање жучних киселина
- Хидро-електролитни дисбаланс (асцитес, инсуфицијенција бубрега, хиперкалијемија, хипонатријемија)
- Хепатична енцефалопатија
- Хиперкинетска циркулација

# Предиспонирајући фактори:

- конзумирање алкохола
- лекови (диуретици, седативи)
- инфекције
- крварења
- операције
- унос великих количина течности
- тумори

# Акутна инсуфицијенција јетрине ћелије

- Акутни вирусни хепатитис А, В, С, D (суперинфекције), Е
- Херпес вирус, цитомегаловирус
- Лекови: працетамол, изониазид, халотан
- Тровања (органски растварачи, пестициди, аманита (гљива))
- Ишемијски хепатитис
- Опструкција хепатичких вена
- *Wilson*- ова болест (урођен поремећај метаболизма бакра)
- Акутни алкохолни хепатитис
- Масна јетра
- Масивна малигна инфилтрација, примарни тумор

# Хепатитис А

- Хепатитис А (HAV) или инфективни хепатитис
- Хепатитис А вирус је RНК вирус, припада фамилији *Picornaviridae*
- Сферична честица, линеарни једноланчани геном (РНК)
- Настаје услед фекално-оралне контаминације са HAV
- Код деце се обично јавља форма без жутице, са дијарејом, мучнином и малаксалошћу, а симптоми обично пролазе за 3-7 дана
- Код одраслих се обично јавља далеко озбиљнија форма, најпре се јављају симптоми слични грипу (током 1-2 недеље), а потом се развија жутица

# ХЕПАТИТИС Б

- Хепатитис В (HBV) или серумски хепатитис
- Мали DNK вирус припада фамилији *Hepadnaviridae*
- Нуклеокапсид садржи:
  - HBcAg и HBeAg
  - Геном вируса (HBV DNK)-за њега се ковалентно везана два ензима (DNK полимераза и протеин киназа)
- Преноси се трансфузијом заражене крви или контаминираним иглама, а може и да се пренесе трансплацентарно или полним путем
- Налази у свим телесним течностима заражене особе
- Сматра се да у свету постоји више од 300 милиона особа инфицираних са HBV
- 60-90% особа са хепатоцелуларним карциномом је HBV + (канцероген)

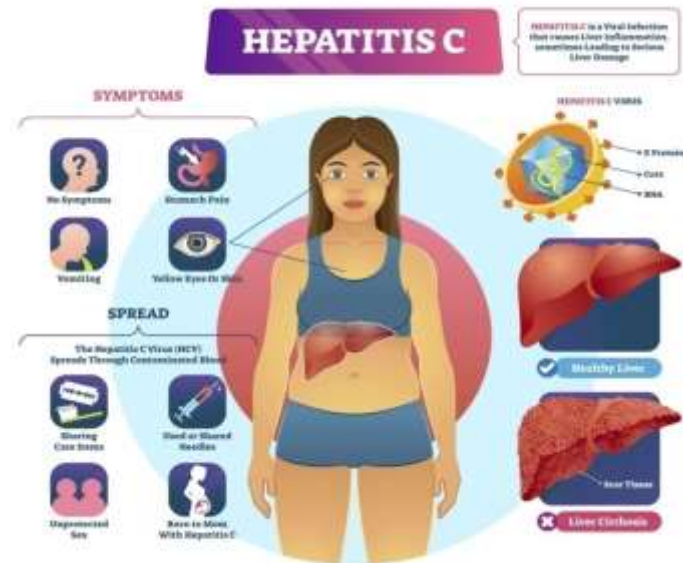
# ХЕПАТИТИС Б



- **Имунски одговор (цитотоксични Т лимфоцити)** на вирусне антигене експримиране на површини хепатоцита је одговоран на клиничке симптоме
- Оштећења хепатоцита посредована **цитотоксичним Т лимфоцитима** се појављују за 10-15 недела од експозиције
- НК ћелије
- Антитела на површне Ag дуготрајан имунитет
- Хепатитис Ве Ag – индикатор трансмисбилности
- Антиген/антитела се користе за дијагностику и мониторинг

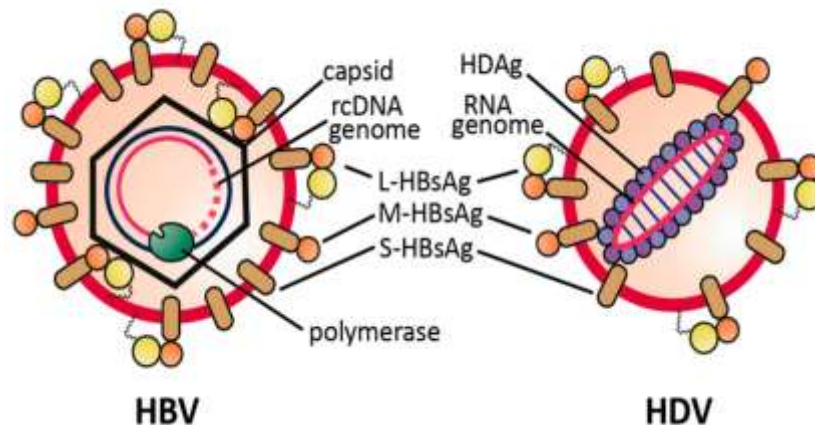
# ХЕПАТИТИС Ц

- Хепатитис Ц вирус припада фамилији *Flaviviridae*
- Језгро (HCV RNK и core протеин)
- Омотач (Е1 и Е2 гликопротеин)
- Трансмисија путем изложености крви или другим инфицираним течностима
- Извор инфекције је човек са акутном или хроничном HCV инфекцијом
- Хронично вироноштво настаје у више од 80% болесника са акутном HCV инфекцијом



# ХЕПАТИТИС Д

- Дефектан вирус, захтева помоћну функцију HBV за своју експресију, патогенезу и репликацију
- Мала RNK партикула, обмотана липопротеинским омотачем хепатитис Б вируса (HBsAg)
- Језгро:
  - HDV антиген ковалентно везан за једноланчану, циркуларну HDV RNK
- Синтеза HDV може да супримира или прекине репликацију HBV
- Искључиво хепатотропан вирус





# ХЕПАТИТИС Е

- Још није сврстан у одређену фамилију
- Репликује се у цитоплазми хепатоцита
- Излучује се путем жучи (велика количина)
- Столицом се излучује мала количина вируса (разара се у цревима)
- Фекално-орална инфекција

# Оштећења јетре лековима и токсинима

## Хепатоцелуларна оштећења

- Микровезикуларна масна промена
- Макровезикуларна масна промена
- Центролобуларна некроза
- Дифузна масивна некроза
- Хепатитис (акутни и хронични)
- Фиброза, цироза
- грануломи, холестаза

тетрациклин, салицилати етанол, метотрексат ацетаминофен,  $CCl_4$  халотан, изонијазид, метил ДОПА фенитоин метотрексат, сулфонамиди, кинидин, еритромицин, стероиди, контрацептиви

## Васкуларне оклузивне болести

- Вено-оклузије
- Тромбозе хепатичне или портне вене

цитостатици  
естрогени, контрацептиви,  
цитостатици

## Хиперплазије и аденоми

Аденом јетре

Хепатоцелуларни карином

Саркоми

контрацептиви  
винил хлориди, афлатоксин  
винил хлориди, арсенски тоскини

# Цироза јетре

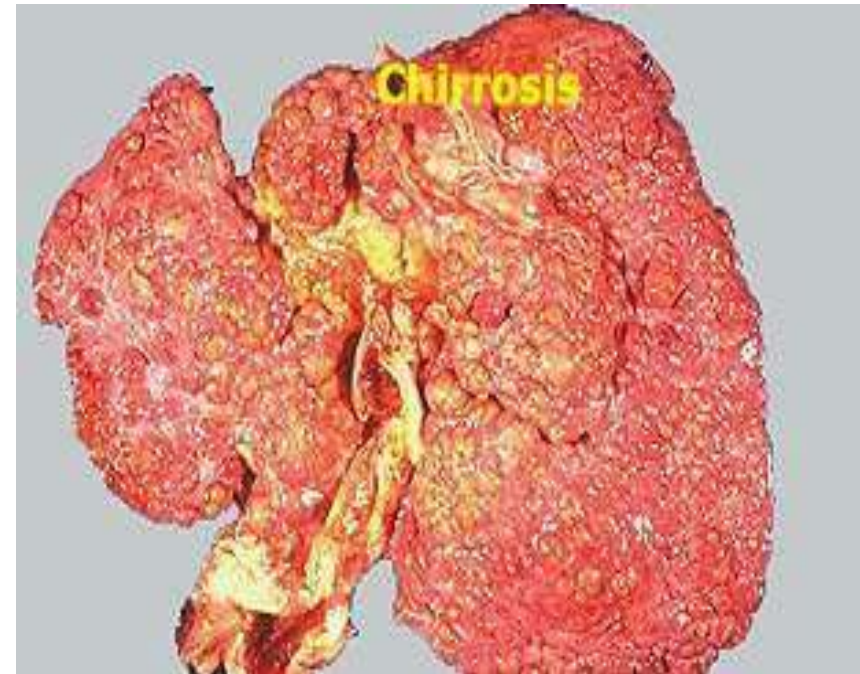
1. Иреверзибилно хронично инфламаторно оштећење јетриног ткива
2. Дифузне фиброзне промене са дезорганизацијом структура
3. Стварање регенеративних нодуса

**Класификација према морфологији:**

**Микронодуларна**, нодули једнаке величине, промера до 3mm

**Макронодуларна**, нодули различите величине, промера преко 3mm

**Мешовита** (микро-макронодуларна)



# Хистолошка класификација цирозе јетре

- **Портална цироза-** алкохолна цироза или нутритивна цироза
- **Постнекротична цироза-** последица вирусног хепатитиса и оштећења јетре токсинима и лековима
- **Билијарна цироза-** услед оштећења и дуготрајне опструкције интра и есктрахепатичних жучних путева (код ПБЦ, холедохолитијазе, хроничног панкреатитиса)
- **Кардијална цироза-** код инсуфицијенције десног срца (трикуспидална инсуфицијенција, констриктивни перикардитис)
- **Нециротична фиброзна јетра-** фиброза јетре без знатног оштећења паренхима и без стварања регенеративних нодула (шистосомијаза, идиопатска портална хипертензија)

# Етиологија цирозе јетре

- Вирусни хепатитиси (В, С, D)
- Алкохолна болест јетре
- Метаболичке болести (хемохроматоза, Вилсонова болест, дефицит алфа-1-антитрипсина, цистична фиброза)
- Билијарне болести (примарна билијарна цироза, примарни склерозирајући холангитис, екстрахепатичкабилијарна опструкција)
- Опструкција вена (венооклузивна болест)
- Инсуфицијенција десног срца
- Лекови и токсини
- Имунолошке болести (аутоимунски хепатитис)
- Остали узроци (неалкохолни стеато-хепатитис)

# Клиничка слика цирозе јетре

- Симптоми:
  - због оштећења јетре
  - промена на другим органима
- Клинички ток цирозе зависи од:
  1. степена хепатоцелуларне некрозе
  2. поремећаја циркулације у портном систему

# Клиничка слика цирозе јетре

## ❖ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНИ СИСТЕМ

- Болови у трбуху због гастритиса, улкусне болести, хроничног панкреатитиса
- Варикозитети: последица портне хипертензије
- Спленомегалија
- Асцитес
- Жутица (показатељ степена хепатоцелуларне некрозе)

## ❖ ХЕМАТОПОЕЗНИ СИСТЕМ

- Поремећај коагулације
- Анемија-микроцитна и хипохромна (услед губитка крви због крварења из варикса, улкуса, хемороида), макроцитна (услед дефицита фолне киселине), хемолитичка-нормоцитна, услед хиперспленизма

## ❖ НЕРВНИ СИСТЕМ

- Хепатична енцефалопатија, неуропатија

# Метаболичке болести јетре

*Wilsonova bolest=Degeneratio hepatolenticularis*

Урођени поремећај метаболизма бакра, целулоплазмин низак

Наслеђе: Аутозомно рецесивно, дуги крак хромозома 13

Смањено излучивање бакра путем жучи,

нормалана апсорпција, нагомилавање у јетри, оштећење хепатоцита, накупљање у рожњачи, мозгу, базалним ганглијама, скелетним мишићима

Бакар се накупља у цитоплазми, лизозомима везан за металопротеине

*Haemochromatosis hepatis*

Накупљање гвожђа у организму, генски поремећај HLA A3, B4, Fe је нормално као и феритин или хемосидерин

Поремећај редистрибуције = хемосидероза, трансфузије, Fe

Код хемохроматозе Fe је у паренхимским ћелијама у јетри, панкреасу, ендокриним органима, поремећај репродукције



# Друге метаболичке болести јетре

## Дефицит алфа 1-антитрипсина

- Најчешћи генски поремећај метаболизма
- Цитогентика: поремећај 14 хромозома, аутозомно доминантно
- Алфа 1 антитрипсин инхибира протеазе, трипсин, штити ткива од протеолизе
- Смењен капацитет инхибиције бактеријских и ткивних протеаза, настаје оштећење и деструкција ткива јетре и плућа

## Липидне тезауридозе

*Gaucherova bolest*, поремећај липида, поремећај лизозомских ензима, накопљање цереброзида у ретикуларном систему јетре и слезине

*Neimann Pickova болест*, накопљање сфингомијелина услед оштећења ензима сфингомијелинидазе

Амилоидоза, екстрацелуларно накопљање амилоида

Грануломске болести: ТБС, саркоидоза, сифилис, микозе,

# Поремећај метаболизма билирубина

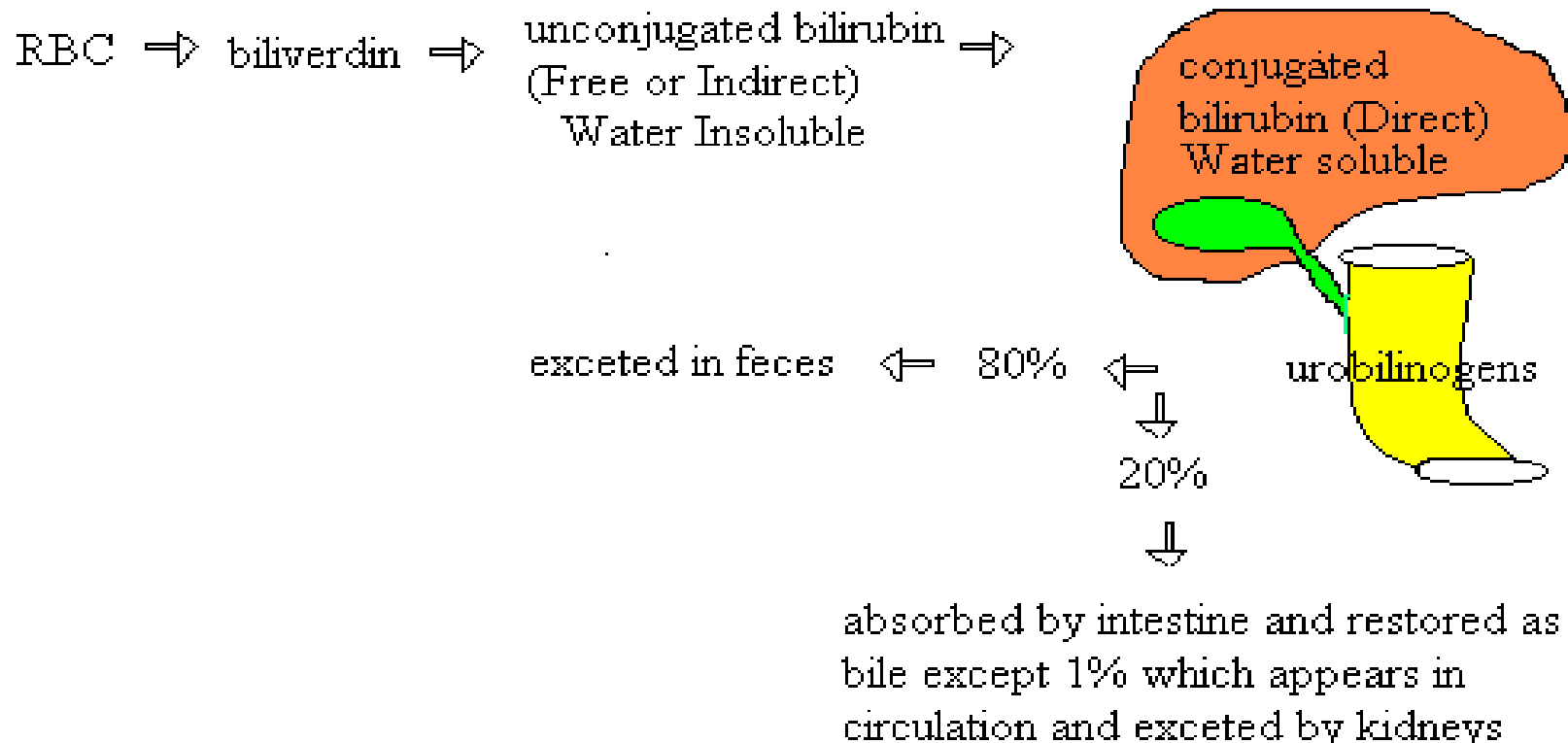
70 % билирубина настаје из РЕС:  
разградња старих еритроцита  
билирубин

хем-оксигеназа  
хем

билирубин редуктаза  
биливердин

→ → →

30 % ван РЕС у јетри, косној сржи, али опет циркулацијом доспе до јетре



# Поремећај метаболизма билирубина

1. Прелазак билирубина из синусоида у хепатоците
  2. Везивање за лиганд (спец. протеин цитосола), транспорт у ендопл. ретикулум
  3. Коњугација са ГЛУКУРОНСКОМ КИС. (глукуронил трансфераза)
  4. Секреција коњугованог билирубина из хепатоцита у жучне путеве (у танком цреву под дејством бактерија билирубин се претвара у уробилиноген који се излучује путем столице- стеркобилиноген, а мањи део подлеже екстрахепатичној циркулацији око 20%)
- ❖ НЕКОЊУГОВАНИ БИЛИРУБИН је **липосолубилан** (растворљив је у мастима), везан за албумине, не излучује се урином
  - ❖ КОЊУГОВАНИ БИЛИРУБИН је **хидросолубилан** није токсичан, слабо везан за албумине, излучује се урином

# Патофизиолошка класификација жутица

## ❖ Претежно некоњуговане хипербилирубинемије

### ▪ Повећано стварање билирубина:

- хемолитичке анемије, ресорпција крви због опсежних унутрашњих крварења, неефективна еритропоеза

### • Смањено преузимање билирубина од стране хепатоцита

- лекови (новобиоцин), *Gilbertov* синдром

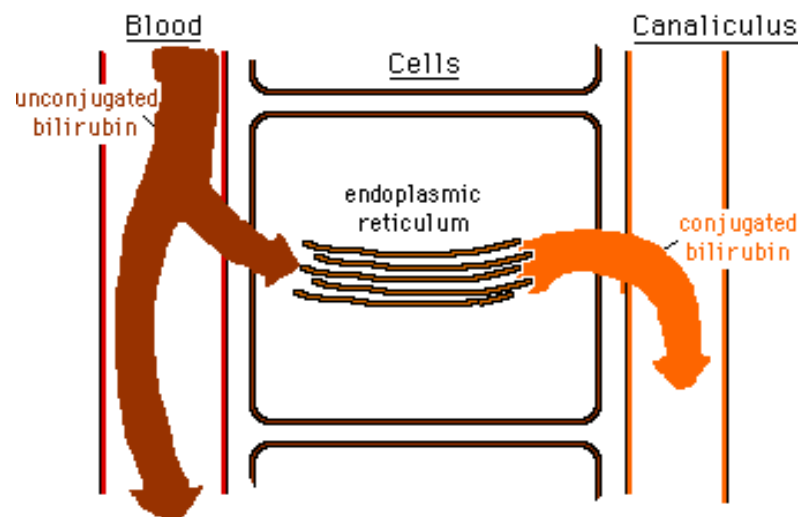
### • Поремећај коњугације билирубина

- физиолошка жутица новорођенчета
- хередитарни дефицит уридилдифосфат-глукуронил-трансферазе (UDPGT)- *Gilbertov* синдром
- стечени дефицит UDPGT- примена неких лекова код новорођенчади (хлорамфеникол), хипотиреоидизам, дифузне болести јетре (хепатитис, цироза)

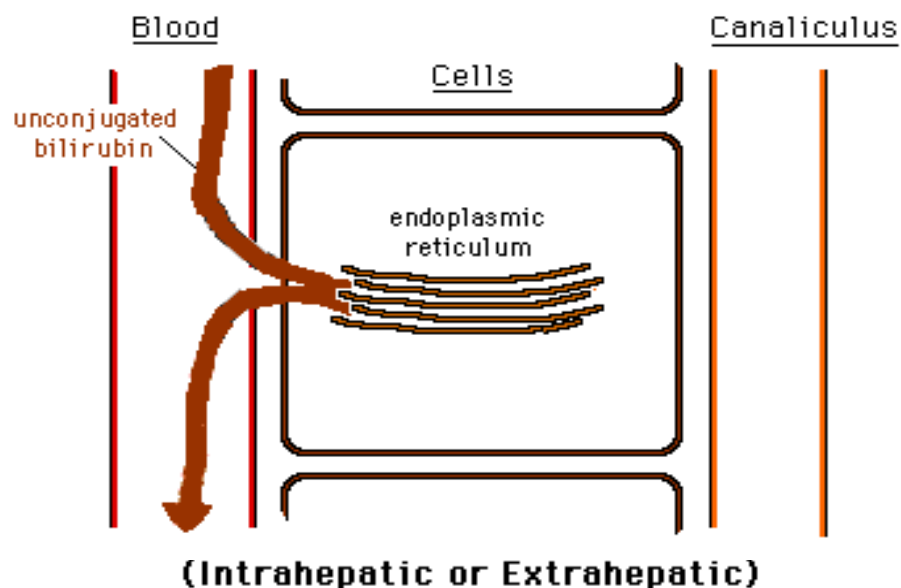
# Патофизиолошка класификација жутица

- ❖ Претежно коњуговане хипербилирубинемије (холестатске жутице)
- Смањена секреција билирубина из јетре
- Херeditарни поремећаји- *Rotorov* и *Dubbin-Johnsonov* синдром
- Стечени поремећаји
  - дифузна паренхимска оштећења (алкохолни, вирусни и аутоимунски хепатитис)
  - јатрогена оштећења јетре (орални контрацептиви)
  - интрахепатична холестаза у трудноћи
- Инфилтративне болести јетре
  - саркоидоза, амилоидоза
  - метастатски тумори, лимфом, хепатоцелуларни карцином
- Примарна билијарна цироза
- Склерозирајући холангитис
- Екстрахепатична опструкција жучних путева
  - жучни каменци
  - карцином главе панкреаса, екстрахепатичних жучних путева, Ватерове ампуле

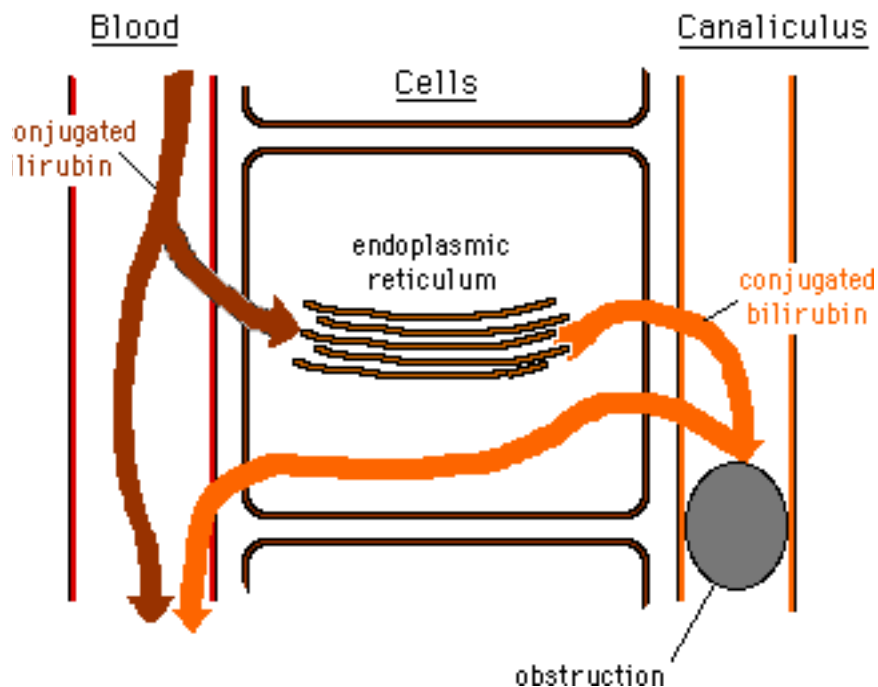
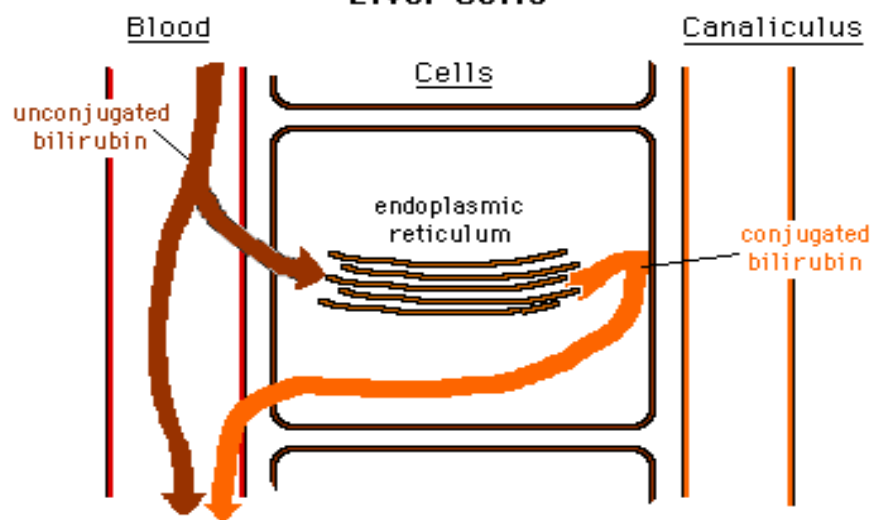
### Increased Bilirubin Production Beyond the Liver's Capacity to Conjugate It



### Impaired Bilirubin Conjugation

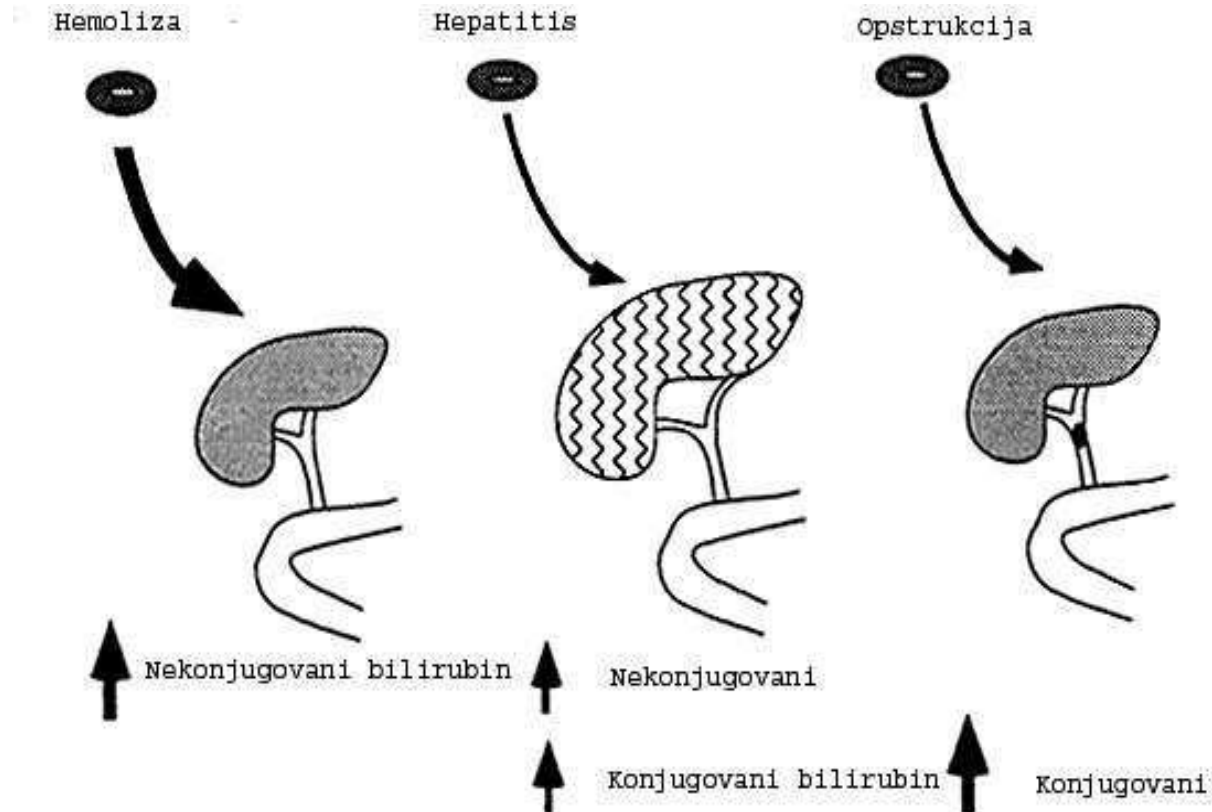


### Defective Secretion of Conjugated Bilirubin from Liver Cells



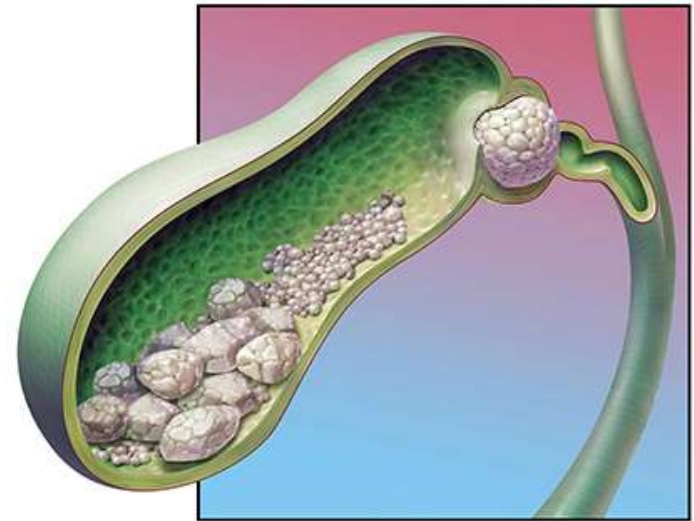
# Поремећаји метаболизма билирубина

- Клиничка класификација жутица:
  - прехепатичке (функционалне) жутице
  - хепатоцелуларне жутице
  - холестазне жутице



# БИЛИЈАРНА КАЛКУЛОЗА

- Јавља се код **10%** укупне популације
- **1. Абнормални састав жучи**
  - претерана екстракција воде из жучи
  - претерана екстракција жучних соли из жучи
- **2. Билијарна стаза**
- **3. Инфламација жучне кесе**





# Врсте жучних каменаца

1. Холестеролски (10%)
  2. Пигментни (билирубински) (20%)
  3. Мешовити (90%)
- Предиспонирајући фактори за настанак каменца:
    - Старење, смањен мотилитет, гладовање, трудноћа, лекови који повећавају секрецију холестерола, естрогени, малапсорпција, шећерна болест



# Настанак жучних каменаца

## ➤ Механизми настанка за холестеролске и мешовите:

- хиперсатурација жучи холестеролом

- хиперсекреција холестерола и/или

- смањена хепатична синтеза жучних киселина или оба заједно

- поремећај у синтези везикула

- повећана нуклеација кристала холестерол монохидрата у жучи

- мањак антинуклеусних фактора (аполипопротеини 1 и 2)

- или повећање пронуклеусних фактора (немуцински и муцински гликопротеини)

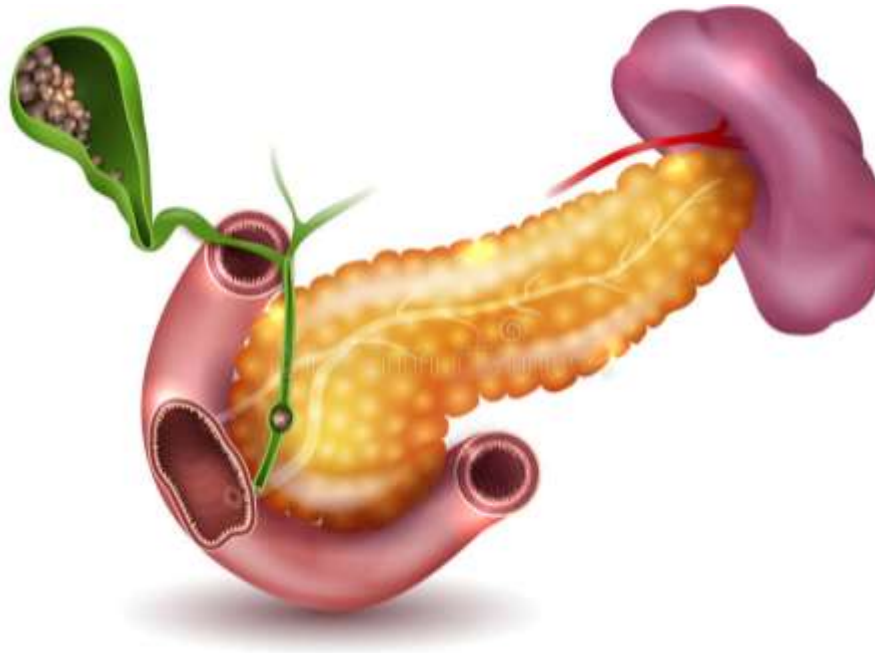
- повећање муља у жучи

## ➤ Механизми настанка за пигментне:

- повећана концентрација некоњугованог билирубина у жучи

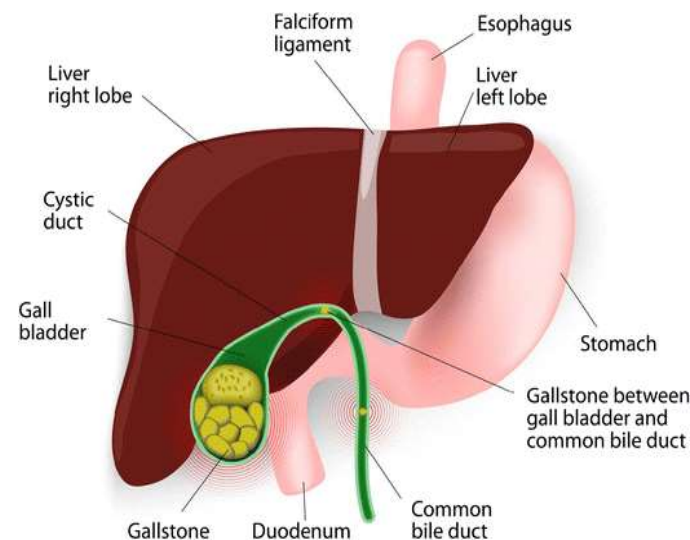
# Болести билијарног тракта

1. **Холелитијаза:** присуство камена у жучној кеси
2. **Холедохолитијаза:** присуство камена у дуктусу холедохусу
3. **Холециститис:** запаљење жучне кесе
4. **Холангитис:** запаљење жучних путева



# Холелитијаза

- Присуство каменаца у жучној кеси
- Често обољење (нарочито у земљама са вишим стандардом)
- Женски пол
- Гојазност, дијабетес
- " **Мирни** " (без симптома), обично појединачни, откривају се случајно при УЗ прегледу абдомена
- " **Активни** " праћени тегобама (*colica biliaris*)

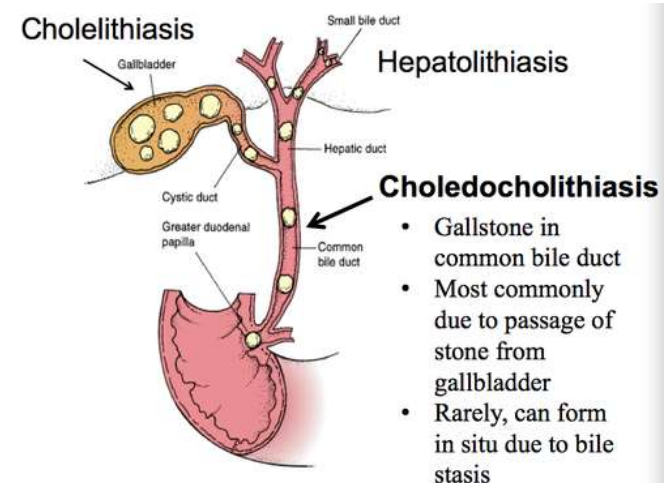


# Компликације холелитијазе

- Опструкција дуктуса цистикуса настаје када, се камен заглави у изводном делу жучне кесе:
- ако није присутна инфекција настаје **хидропс жучне кесице**
- ако је присутна инфекција настаје **акутни или хронични холециститис**
- Опструкција дуктуса холедохуса има за последицу појаву:
- **жутице, акутног панкреатитиса**
- ширењем инфекције ретроградно може доћи до запаљења жучних путева у јетри, што за последицу може да има **цирозу јетре**
- Опструкција црева:
- запушење црева каменом (**билијарни илеус**) настаје обично при пуцању жучне кесе, када се појединачни, велики, камен углави у лумен црева

# Холедохолитијаза

- Присуство калкулуса у заједничком жучном каналу (*ductus holedohusu*)
- Већина каменаца дуктус холедохуса настаје у жучној кеси
- Ретко могу настати и у интрахепатичним жучним путевима или у самом холедохусу
- Дуго могу бити асимптоматски, могу спонтано мигрирати у црево
- Често доводе до билијарне колике и компликација-холангитис, механички иктерус, билијарни панкреатитис



# Холециститис

- Запаљење жучне кесице
- Према току:
- **акутни** (*Cholecystitis acuta*)
- **хронични** (*Cholecystitis chronica*)



- **Акутни холециститис у зависности од присуства или одсуства калкулуса:**
- **акутни калкулозни холециститис** у 90% случајева настаје због опструкције врата жучне кесице или дуктуса цистикуса калкулусом; честе компликације су емпијемом жучне кесице и гангрена зида
- **акутни акалкулозни холециститис** у 10% случајева

# Акутно калкулозно запаљење жучне кесе

- Услед опструкције д.цистикуса калкулусом долази до застоја жучи,
- Повећања притиска у лумену
- Секундарне бактеријске инфекције зида жучне кесице
- Запаљенски процес је у почетку узрокован хемијским дразима састојака жучи (посебно жучне соли и холестерол)
- Касније, застој жучи и поремећена циркулација у зиду омогућавају продирање бактерија у жучну кесицу
- Компликације: гангрена зида жучне кесице и перфоративни перитонитис



# Акутно акалкулозно запаљење жучне кесе

- Последица исхемије, обично код тешких болесника:
- Опсежни оперативни захвати (велике, не-билијарне хируршке интервенције)
- Тешке трауме
- Масивне опекотине
- Сепса
- Пролонгирана интравенска исхрана
- После порођаја
- Инфекције изазване салмонелом
- Инфестација паразитима
- Обољења околних органа (акутни хепатитис, панкреатитис)

# Хронични холециститис

- Хронично запаљење зида жучне кесице
- Етиолошка подела: калкулозни и некалкулозни (акалкулозни)
- **Хронични акалкулозни холециститис**
- Ретко (5 до 10%)
- **Узрочници:**
  1. бактерије (стрептокок, стафилокок, ентерокок, коли бацили)
  2. вируси (хепатитиса)
  3. регургитација панкреасног сока у жучне путеве
- Најчешће се јавља:
  - након великих хируршких интервенција, траума, опекотина
  - панкреатитиса
  - бактеријемije, паразитоза
  - застоја жучи
  - аномалија жучне кесице и дуктуса цистикуса

# Хронични калкулозни холециститис

- код 80% пацијената постоје претходни атаци акутног или хроничног холециститиса
- рецидивантна запаљења уз перзистентну механичку иритацију зида жучне кесе
- 1/4 има бактеријску инфекцију жучи
- честе епизоде запаљења доводе до фиброзе жучне кесе, понекад и калцификације - порцеланска жучна кеса
- **Етиологија:**
  1. поремећај метаболизма холестерола
  2. поремећај функције пражњења жучне кесе
  3. инфекција билијарног тракта
  4. дејство хормона
  5. генетски фактори
  6. фактори исхране

# Холангитис

- Запаљење жучних путева које се клинички манифестује *Charcotovim* тријасом:
  - Бол
  - Температура
  - Иктерус
- Узроци:
  - стриктуре (бенигне и малигне)
  - холедохолитијаза
  - конгениталне аномалије
- Три основна облика:
  - Опструктивни или инфективни
  - Рекурентни пиогени
  - Склерозирајући

# Портна хипертензија

- Стање повишеног притиска у систему портне вене изнад 6 mmHg (н.в. 3-6 mmHg)
- Настаје као последица повећаног отпора протоку крви на пресинусоидном, синусоидном и постсинусоидном нивоу портно-хепатичне циркулације
- **Етиолошки фактори:** цироза (90%), тромбоза портне вене, тромбоза хепатичних вена, венооклузивна болест

## Хемодинамски поремећаји:

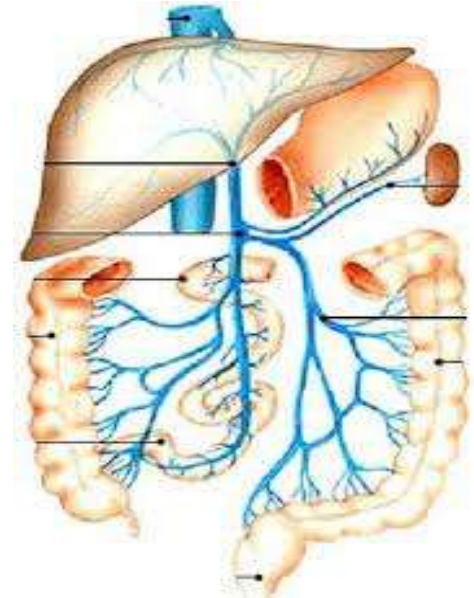
- повећан отпор у портном крвотоку на нивоу синусоида
- висина отпора пропорционална је количини депозита у перисинусоидним *Disseovim* просторима и степену фиброзе око централне вене
- присуство а-в фистула између артеријских судова и портног венског система
- компресија синусоида (хидропсна дегенерација-алкололизам)

# Класификација узрока портне хипертензије

- **Прехепатична (екстрахепатична) портна хипертензија**
  - портна вена: тромбоза, компресија тумором
  - спленична вена: тромбоза, компресија тумором
  - повећан проток крви (артериовенске фистуле, идиопатска спленомегалија)
- **Интрахепатична портна хипертензија**
  - **Пресинусоидна:** примарна билијарна цироза, конгенитална хепатична фиброза, идиопатска портна хипертензија
  - **Синусоидна:** цироза јетре, нециротична (алкохолни хепатитис, цитотоксични лекови)
  - **Постсинусоидна:** алкохолна централна хијалина склероза терминалних вена, вено-оклузивна болест малих хепатичних вена
- **Постхепатична (екстрахепатична) портна хипертензија**
  - тромбоза великих хепатичних вена
  - тромбоза и инвазија тумором *vene cave inferior*
  - пораст притиска у десној преткомори

# Компликације портне хипертензије

- Колатерални крвоток
- Крварење из варикозитета једњака и кардије
- Асцитес
- Спленомегалија са хиперспленизмом
- Портно-системска енцефалопатија



# Колатерални крвоток

- Група I

- Једњак-желудац: лева, задња и кратке гастричне вене се анастомозирају са инеркосталним, дијафрагмо-езофагеалним и малим азигосним венама- настанак варикозитета езофагуса

- Колон-анус: горња хемороидална вена се анастомозира са средњом и доњом абдоминалном веном- настанак хемороидалних варикса

- Група II- параумбиликална вена из фалциформног лигамента се анастомозира са супкутанним венама- настанак *caput medusae*

- Група III- анастомозе између јетре и дијафрагме, у лијено-реналном лигаменту и оментуму

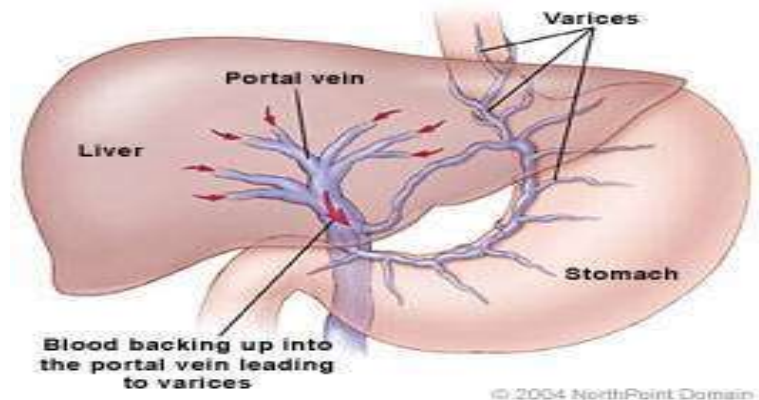
- Група IV- крв из портне вене одводи се преко леве реналне вене





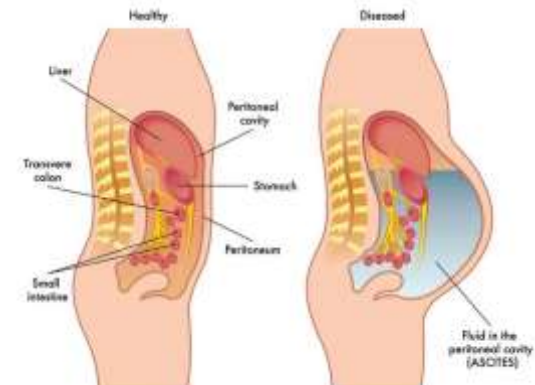
# Крварење из варикса једњака и кардије

- Најозбиљнија компликација портне хипертензије је крварење из варикса: 60%, гастроезофагеални спој
- Клинички симптоми: знаци анемије, хематемеза, мелена, у тежим случајевима хеморагијски шок



# Асцитес

- Накупљање течности у слободној трбушној дупљи
- Узроци: цироза јетре, карцином јетре, метастазе у јетри, карциноза перитонеума, туберкулоза, панкреатитис
- Патофизиолошки механизми:
  - портна хипертензија (цироза јетре, срчана инсуфицијенција, констриктивни перикардитис, опструкција портне вене...)
  - хипоалбуминемија (нефротски синдром, малнутриција, ентеропатија са губитком протеина)
  - остали механизми: урођене аномалије и опструкције лимфних судова, микседем, код обољења оваријума, панкреаса



# Патогенеза асцитеса

- **Волуменска теорија** (иницијални поремећај је смањење ефективног волумена плазме због повећања хидростатског притиска у сплахничном капиларном кориту- стимулација ренин-ангиотензин-алдостерон система, симпатичког нервног система)
- **Теорија преливања** (иницијални поремећај је неодговарајућа бубрежна ретенција соли и воде, што предходи смањењу ефективног волумена плазме- хепаторенални рефлекси, повећана осетљивост на алдостерон)
- **Теорија периферне артеријске вазодилатације** (настаје неадекватно повећање васкуларног одељка због спланхничне артериоларне вазодилатације при чему се смањује ефективни артеријски волумен крви- стимулација ренин-ангиотензин-алдостерон система, симпатичког нервног система и антидиуретског хормона)

# АСЦИТЕС

□ Подела према току:

➤ **Акутно настали асцитес:**

- Нагла инсуфицијенција јетре (вируси, алкохол, токсини)
- Нагла инсуфицијенција срца
- Тромбоза портне вене
- Карцином јетре
- Трауме и перфорације

➤ **Хронични асцитес:**

- Декомпензована цироза јетре

# Испитивање асцитеса

## Макроскопске карактеристике асцитеса

- Бистар/жути-трансудат (цироза јетре, срчана декомпензација, нефротски синдром)
- Хеморагичан (карциноза перитонеума, поремећај коагулације)
- Тамноцрвени (карцином јетре, поремећај циркулације)
- Замућен/беличасто-жућкаста боја-ексудат (ТВС, панкреатитис)
- Мутан, бела боја/боја млека-хилозни асцитес (опструкција лимфних судова/тумор, лимфангиектазије)

## Лабораторијска испитивања асцитеса

- Специфична тежина:  $< 1016$ /трансудат,  $> 1018$ /ексудат
- Ривалтина проба: + (ексудат)
- Цитолошки преглед: (малигне ћелије, полиморфонуклеари/ $> 250$  ml-бакт. перитонитис, лимфоцити/увећање/-ТВС)
- Бактерије:  $> 1$  бактерије/ml=инфекција, бојење по Gramu/ТВС
- Ензими: амилазе/панкреатитис, LDH/сумња на малигнитет
- Триглицериди:  $> 4$  mmol/l-хилозни асцитес

# Компликације портне хипертензије

- Спленомегалија са хиперспленизмом: Конгестивна застојна слезина тешка до 1000g



- Хепатична енцефалопатија је неуропсихички, матаболичко-органски синдром, који се дешава у акутној и хроничној инсуфицијенцији јетре

# ХЕПАТИЧНА ЕНЦЕФАЛОПАТИЈА

- Широко спектар психијатријских и неуролошких абнормалности које су последица акутне или хроничне јетрине инсуфицијенције
- Реверзибилни функционални поремећај
- Од минималних промена спавања и моторне функције до тешких поремећаја интелектуалних функција, смањења свести и коме
- У основи поремећаја налазе се јетрина слабост и развој портне хипертензије са стварањем колатерала. Поремећај резултира смањеним клиренсом супстанци цревног порекла, уз промењен метаболизам аминокиселина, што води у поремећај мождане неуротрансмисије.
- Повишене концентрације потенцијално неуротоксичних супстанци у крви

# ПАТОГЕНЕЗА ХЕПАТИЧНЕ ЕНЦЕФАЛОПАТИЈЕ

## I Промене на нивоу хемато-енцефалне баријере

### 1. Повећање пермеабилности крвно моздане баријере

- Инхибиција  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPaze}$  помоћу циркулишућих токсина, олакшава накупљање воде и развој едема мозга

### 2. Промене специфичних транспортних система

- Хиперамонијемија може повећати моздано преузимање неутралних аминокиселина, тирозина, фенил-аланина и триптофана, што утиче на синтезу неуротрансмитера допамина, норепинефрина и серотонина. Осим тога снижен је транспорт глукозе, кетонских тела и базичних аминокиселина



# ПАТОГЕНЕЗА ХЕПАТИЧНЕ ЕНЦЕФАЛОПАТИЈЕ

- II НЕУРОТОКСИНИ

1. Амонијак и глутамин

- Амонијак најбоље описани неуротоксин који преципитира енцефалопатију
- Механизам токсичности амонијака- пораст унутар ћелијске осмоларности у астроцитима доводи до њихове хиперхидратације и едема мозга. Мења се и неуронска електрична активности, и на тај начин инхибира стварање и ексцитаторних и инхибиторних постсинаптичких потенцијала

2. Оксиндол-метаболит триптофана и преко индола га стварају цревне бактерије, узрокује седацију, мишићну слабост, хипотензију и кому

3. Манган-повишене концентрације код болесника са цирозом јетре

# ПАТОГЕНЕЗА ХЕПАТИЧНЕ ЕНЦЕФАЛОПАТИЈЕ

- III Поремећај неуротрансмисије
- Повећана активност инхибиторних неуротрансмитера (ГАБА, серотонин), смањена активност екситаторних неуротрансмитера (глутамат, катехоламини)
- IV Промењен енергетски метаболизам у мозгу
- Глукоза је најважнији извор енергије за мозак, а хипогликемија настаје у терминалним фазама оштећења јетре због поремећене јетрине глуконеогенезе. Поремећај се не може адекватно купирати применом глукозе

# Стадијуми у развоју хепатичне енцефалопатије

- **I стадијум:** брзе промене расположења и понашања, поремећај ритма сна, лак тремор, конфузија
- **II стадијум:** неадекватно понашање, збуњеност, изражена конфузија, изражена поспаност, летаргија
- **III стадијум:** изражена конфузија, неразговетан говор, јак тремор, дезоријентација, сопор
- **IV стадијум:** Кома. Болесник не одговара на грубе дражи. Мидријаза. Дубок сан из кога се болесник не буди

# Бубрежне компликације болести јетре- хепаторенални синдром

- Синдром смањења бубрежне функције код болесника са узнапредовалом болешћу јетре и портном хипертензијом, у одсуству значајнијих морфолошких промена бубрега
- ХРС је најчешћа врста бубрежног застоја код болесника са цирозом јетре (инциденца износи око 10%)
- Бубрежна вазоконстрикција је последица смањеног пуњења артеријске циркулације (смањеног ефективног волумена артеријске крви). Следи стимулација вазоактивних фактора и смањење активности вазодилататора, те настаје бубрежна вазоконстрикција, смањење гломерулске филтрације, ретенција натријума, азотемија, олигурија
- Описана су два типа ХРС: тип 1 и тип 2

# ХЕПАТОРЕНАЛНИ СИНДРОМ

- **ТИП 1**

- Бубрежна инсуфицијенција се развија у периоду од две недеље
- Чешће код декомпензоване цирозе јетре са компликацијама као што су спонтани бактеријски перитонитис или гастроинтестинално крварење
- Прогресивна олигурија и хипонатријемија

- **ТИП 2**

- Спора, умерена и стабилна редукција ГФ у периоду од неколико недеља или месеци
- Код болесника са развијеном, али клинички стабилном цирозом
- Главна клиничка последица овог типа је рефрактерни асцитес

# ПОРЕМЕЋАЈИ СЕКРЕЦИЈЕ ПАНКРЕАСА

- Панкреас лучи око 20 ензима: амилаза, липаза, зимогени облици панкреасних протеаза, фосфолипаза A2
- Зимогени облици панкреасних протеаза активирају се под дејством ентерокиназе дуоденума
- Ензими панкреаса учествују у варењу масти, протеина и угљених хидрата
- У малој концентрацији налазе се у плазми
- Уклањају се гломерулском филтрацијом

# Улога ензима панкреаса

- Одбрана од аутодигестије:
  - ензими се синтетишу, складиште и секретују као неактивни, проензими или зимогени (“про” или “оген”)
  - смештени су у ендоплазматском ретикулуму
  - ацинусне ћелије садрже специфични *pancreatic secretory trypsin инхибитор* (PSTI)
- У серуму је инхибитор активације трипсина  $\alpha$ 1-антитрипсин

# ПОРЕМЕЋАЈИ СЕКРЕЦИЈЕ ПАНКРЕАСА

- Дешавају се углавном у правцу смањивања секреције и то најчешће у три патофизиолошка стања:
  - 1)Акутном панкреатитису
  - 2)Хроничном панкреатитису
  - 3)Цистичној фибрози

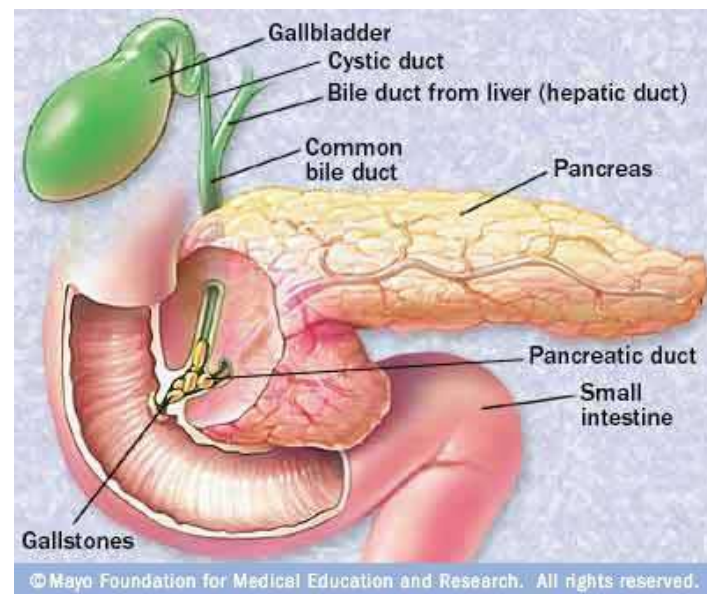


# Панкреатитис

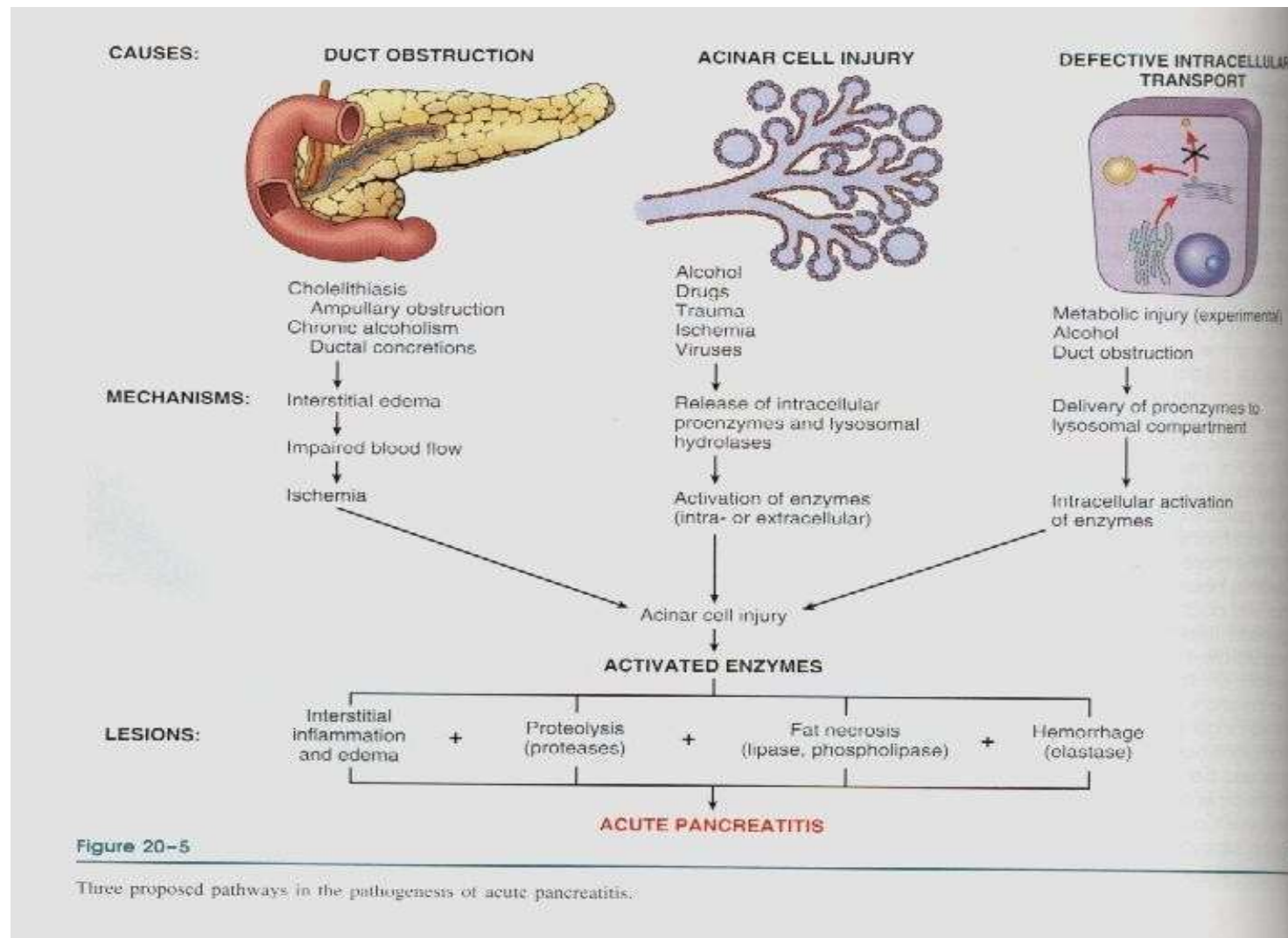
- Аутодигестија тј. процес у коме панкреасни ензими изазивају дигестију панкреасног ткива
- Може бити:
  - акутни и
  - хронични (поновљене епизоде акутног панкреатитиса)

# Етиологија акутног панкреатитиса

1. Обољења билијарног тракта
2. Алкохолизам
3. Улкус дуоденума
4. Стеноза и едем ампуле *Vateri*
5. Хипертриглицеридемије
6. Хиперпаратироидизам
7. Траума
8. Тумор
9. Медикаменти



# Етиологија акутног панкреатитиса



# Алкохолни панкреатитис

- Хронични унос (обично 6-10 година)
- Више могућих механизма:
  - метаболизам алкохола у панкреасним ацинусним ћелијама
    - ацеталдехид директно токсичан за ћелије
    - инхибише секрецију из панкреаса
    - мења редокс равнотежу, повећава оксидативни стрес
  - Спазам и инфламација Одијевог сфинктера
  - Смањење протока крви у панкреасу и измена липидног метаболизма
  - Смањење растворљивости интрадукталних протеина, уз стварање калкулуса

# Патогенеза акутног панкреатитиса

- Аутодигестија панкреаса
- Активирани протеолитички ензими разграђују протеине
- Еластаза – оштећује везивно ткиво крвних судова
- Фосфолипаза- ослобађа лизолецитин који лизира ћелијске мембране
- Липазе- разграђују триглицериде и ослобађају масне киселине
- Распадни продукти привлаче леукоците и настаје запаљенска реакција

# Патогенеза акутног панкреатитиса

- Из ћелија панкреаса ослобађају се ензими који прелазе у екстраћелијску течност и крв
- Ензими у плеуралном и перитонеалном простору → излив
- Из оштећених ћелија излази К → хипер К, а ако се губи К повраћањем → хипо К
- У некротичном ткиву панкреаса улази Са, који са масним киселинама гради нерастворљиве соли -калцификација панкреаса са последичном хипокалцијемijом у крви

# Патогенеза акутног панкреатитиса

- Из крвних судова излази крв или плазма (уз губитак течности повраћањем) → хиповолемија, хипотензија, шок
- Хиповолемија → хипоксија и поремећај функције бројних органа
  - преренална или права бубрежна инсуфицијенција
  - некардиогени едем плућа
  - лактатна и кето-ацидоза
  - паралитички илеус (услед хипо К)

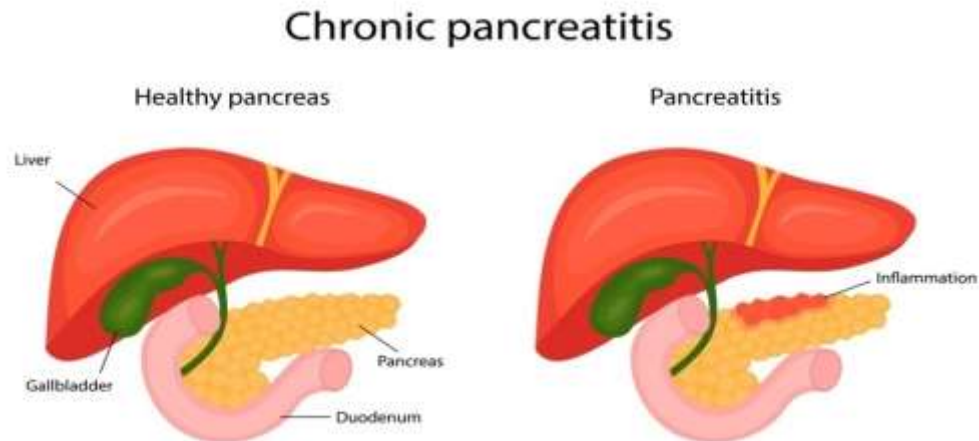
# Главне компликациије акутног панкреатитиса

- Кардиоваскуларне-хипотензија и шок (због хиповолемије)
- Респираторне –ателектазе, пнеумонија, плеурални излив, ARDS
- Хематолошке- анемија (губитак крви, DИК, леукоцитоза због генерализоване инфламације или секундарних инфекција)
- Гастроинтестиналне- крварење
- Реналне- олигурија, акутна некроза тубула
- Метаболичке- хипергликемија, хипокалциемија



# Хронични панкреатитис

- Хронична инсуфицијенција панкреаса услед сегментног или дифузног оштећења жлезданог паренхима, а појавом иреверзибилне интра-и интерлобуларне атрофије, склерозе и фиброзе.
- Последица је:
- поновљених акутних панкреатитиса или
- дуготрајног запаљења панкреаса (<10% настају симптоми инсуфицијенције екзокриног панкреаса, стеатореја)



# Типови хроничног панкреатитиса

1. Хронични калцификујући панкреатитис карактерише се лезијом панкреасних канала с појавом интрадукталних протеинских чепова и каменаца и спорадичном фиброзом панкреаса. То је најчешћи облик панкреатитиса
2. Хронични опструктивни панкреатитис -са дилатацијом панкреасног канала због опструкције уз атрофију паренхима (због дукталне стриктуре или интрадукталног тумора)
3. Хронични запаљенски панкреатитис карактерише се инфилтрацијом мононуклеарним ћелијама, фиброзом и атрофијом паренхима. Често је удружен са аутоимунским болестима

# Узроци:

- токсично/метаболички
- хронични алкохолизам (90%), хронично уношење алкохола  $>80\text{g/d}$  алкохола
- дејство лекова
- пушење
- билијарна калкулоза
- конгениталне малформације
- хиперпаратиреоза
- идиопатски
- генски фактори
- аутоимуност

# ХРОНИЧНИ ПАНКРЕАТИТИС

- Непопустљиви бол који се појачава неколико сати после јела
- Паренхимске и дукталне калцификације
- Дисторзија канала и фиброза---TGF- $\beta$  из моноцита и макрофага, цитокини

# Последице хроничног панкреатитиса

- Недостатак панкреасних ензима (инсуфицијенција панкреаса)
- Поремећаји варења угљених хидрата, масти и беланчевина
- Губитак несварених састојака хране столицом (уз појаву дијареје)
- Поремећај нутриције (малнутриција)

# ПАНКРЕАСНА ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈА

- Карактерише се смањењем или потпуним престанком лучења панкреасног сока
- Може настати услед:
  - Органских обољења панкреаса (хронични панкреатитис, цистична фиброза)
  - панкреатектомије

# ПАНКРЕАСНА ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈА

- Манифестује се као:
- **Стеатореја**– због недостатка панкреасне липазе
- **Креатореја**– због недостатка протеолитичких ензима
- **Амилореја**– присуство несварених скробних зрнаца

# Садржај предавања

- Функција јетре
- Поремећаји метаболизма угљених хидрата, масти и протеина
- Инсуфицијенција јетре
- Хепатитис
- Цироза јетре
- Поремећаји метаболизма билирубина
- Холелитијаза
- Холециститис
- Портна хипертензија
- Асцитес
- Акутни и хронични панкреатитиса