

31. Patofyziológia zlyhania pečene

J. Plevková

Pečeň je orgán, ktorý má unikátne postavenie. Z funkčného hľadiska je „zaradená“ do **portálneho venózneho systému** prinášajúceho látky resorbované v čreve, a je **zaradená aj do systémovej cirkulácie** čo umožňuje efektívne funkčné vzťahy medzi pečeňou a ostatnými orgánmi. Pečeňové bunky zabezpečujú celý rad veľmi rôznych funkcií – biosyntetická, regulačná, detoxikačná a biotransformačná, a napokon produkcia žlčových kyselín, ktorá napomáha tráviacim procesom (obr. prednáška).

Anatomicky sú hepatocyty usporiadané do hexagonálnych štruktúr okolo vena centralis, avšak z funkčného aspektu je správnejšie definovať acinus (obr. prednáška) – je to približne trojuholníková oblasť medzi susednými centrálnymi vénami, pričom stredom acínu je **portobiliárny priestor s vetvou a. hepatica, v. portae a začiatkom odvodných žlčových ciest**. Bunky v jednotlivých zónach sú aj rozdielne vnímavé a exponované voči noxám – napríklad bunky v blízkosti portálneho poľa sú priamo exponované vysokej koncentrácií toxínov resorbovaných v čreve v prípade alimentárnej otravy. Na druhú stranu, sú relatívne málo vystavené hypoxii, pretože aj v. portae, aj artéria privádzajú do blízkosti portálneho poľa dostatok kyslíka.

Faktory poškodzujúce hepatocyty sú **infekčného charakteru** (hepatotropné vírusy, iné vírusy, baktérie, parazity), **toxické látky** (toxín muchotrávky zelenej, paracetamol, alkohol, lieky), **abnormálne imunitné reakcie** (autoimunitné postihnutie pri systémových autoimunitných procesoch, alebo cielene namierené proti pečeni – primárna biliárna cirhóza), **hypoxia** (kongestívne zlyhávanie srdca) a iné noxy.

Ak dochádza náhle k poškodeniu hepatocytov a tieto nekrotizujú, neplnia si svoje funkcie, rozvíja sa **klinický syndróm akútneho zlyhania pečene**. Najčastejšie ho spôsobujú akútne intoxikácie a závažná prebiehajúce hepatitídy. **Postupné progresívne zhoršovanie funkcií pečene** vidíme najčastejšie pri chronicky prebiehajúcich procesoch (chronické hepatitídy, steatóza, amyloidóza, systémové choroby – avšak najčastejšie pri pečeňovej cirhóze).

Akútne zlyhanie pečene je náhle zhoršenie funkcie hepatocytov u predtým zdravého človeka, ktoré vedie k absencii detoxikačnej, syntetickej a regulačnej funkcie pečene a vedie rýchlo k zhoršovaniu vitálnych funkcií. Prejavuje sa hlavne poškodením funkcie CNS, ikterom a poruchami koagulácie. Najčastejšie vzniká v dôsledku fulminantného priebehu akútnej hepatitídy a otráv hepatotoxickými látkami.

Chronická hepatálna insuficiencia je definovaná ako neschopnosť hepatocytov zabezpečovať ich funkcie v dôsledku čoho **postupne dochádza** k narušeniu syntetickej, regulačnej a detoxikačnej funkcie pečene. Prebieha dlhodobo a klinický priebeh je závislý od exogénnych faktorov ako je príjem alkoholu, vysoký príjem bielkovín, krvácanie do GIT, liekov, prítomnosť interkurentných ochorení. Najčastejšie pri pečenej cirhóze. **Prejavuje sa** heterogénnou skupinou symptómov a znakov a má aj rozličné dôsledky, v závislosti od toho, ktoré funkcie (niektoré, alebo všetky funkcie) hepatocytov sú poškodené. Pri chronickej insuficiencii pečene dochádza k nasledovným poruchám a zmenám: **porucha metabolizmu cukrov, tukov a bielkovín, poruchy vnútorného prostredia, vody a solí, portálna hypertenzia, encefalopatia, ikterus, zmeny systémovej cirkulácie, endokrinné poruchy, iné prejavy**

1. Porucha metabolizmu cukrov, tukov a bielkovín

Pri akútnom zlyhaní pečene dochádza k zmenám v hladine glukózy, typicky je to hypoglykémia, s neschopnosťou pečenej buniek zabezpečiť **glukoneogenezou** nové glukózové jednotky po vyčerpaní zásob glykogénu. Naopak, pri chronickej insuficiencii je tendencia k hyperglykémii, hyperinzulinémii a rozvoju inzulínovej rezistencie z dôvodu zmenenej produkcie glukostatických hormónov a ich účinku na poškodenú pečeň.

Pri chronických ochoreniach sa typicky zvyšuje hladina neesterifikovaných mastných kyselín v plazme (viazne ich spracovanie v pečeni), mení sa profil mastných kyselín a lipoproteínov. Z proteínového metabolizmu je potrebné uviesť zvýšenú produkciu proteínov akútnej fázy pri akútnom poškodení, a hypoproteinémiu pri chronických ochoreniach, ktorá sa prejavuje poruchami koagulácie a poklesom onkotického tlaku.

2. Porucha vnútorného prostredia, vody a solí

Z porúch vnútorného prostredia je potrebné uviesť **sekundárny hyperaldosteronizmus** (vyvolaný zmenami afektívneho artériového objemu pri ochoreniach pečene). Zadržiavanie sodíka a vody v organizme môže viesť k objemovému preťaženiu KVS, pri prevahe účinku ADH dochádza skôr k dilučnej hyponatriémii. Vplyvom aldosterónu dochádza k zmenám koncentrácie kálie (**hypokaliémia**) s tendenciou k metabolickej alkalóze v extracelulárnom priestore a intracelulárnou acidózou. Alkalóza je nebezpečná v súvislosti s ionizáciou amoniaku, ktorá je v alkalickom prostredí znížená a tak môže amoniak prechádzať cez hematoencefalickú bariéru.

3. Portálna hypertenzia

Portálna hypertenzia je definovaná ako trvalý vzostup tlaku vo v. portae nad fyziologické hodnoty (5 – 15 mmHg). Tento stav je patologický, pretože portálne riečisko patrí k nízkotlakovej a kapacitnej časti cirkulačného systému. Príčiny zvýšenia tlaku v portálnom riečisku sú predovšetkým intra a extra vaskulárne prekážky, ktoré zvyšujú rezistenciu pre odtok portálnej krvi a tak dochádza k zvýšeniu hydrostatického tlaku – **portálnej hypertenzii**.

Príčiny portálnej hypertenzie môžu byť didakticky rozdelené na **prehepatálne** (trombóza v. portae, kompresia striktúrami, hlavou pankreasu a pod), **intrahepatálne** (väčšina ochorení pečene s infiltráciou perisinusoidálneho priestoru, deštrukcia parenchýmu s cirhotickou prestavbou, metastázy, extramedulárna hemopoéza atd.) a **posthepatálne** (trombóza pečňových žíl Budd – Chiariho syndróm, konstriktívna perikarditída, kongestívne zlyhávanie pravého srdca atd) (tab. prednáška). Najčastejšou príčinou sú chronické ochorenia pečene s cirhotickou prestavbou, kde základné mechanizmy vedúce k portálnej yhypertenzii sú **kompresia ciev ostrovčekmi regenerujúceho tkaniva, fibrotické zužovanie portálnych ciev a redukcia sinusoidálnej plochy**.

Dôsledkami zvýšenia tlaku v portálnej cirkulácii sú vznik ascitu, otvorenie portokaválnych anastomóz.

Ascites je definovaný ako prítomnosť nadmerného množstva tekutiny v peritoneálnej dutine. V prípade portálnej hypertenzie dochádza k jeho vzniku v dôsledku porušenia Starlingových síl a venózna kongescia vedie k vzostupu tlaku na venóznom konci kapilár. Tekutina sa presúva do peritoneálnej dutiny. Následne sa zníži množstvo krvi, ktoré sa vracia do pravého srdca a redukcia **efektívneho artériového objemu** vyvolá aktiváciu kompenzačných mechanizmov zameraných na jeho úpravu. Najdôležitejšie v tomto prípade pre progresiu ascitu je aktivácia **systému renín – angiotenzín – aldosterón**. Aktiváciou tejto osi dochádza k retencii sodíka a vody. Nerovnováha Starlingových síl v portálnej oblasti však nedovoľuje, aby tekutina zostávala intavaskulárne a prestupuje opäť do peritoneálnej dutiny, čím sa aktivuje **bludný kruh**. Významne mu napomáha **hypoalbuminémia** (nízky onkotický tlak) typický pre pacientov s chronickým ochorením pečene a **spomalený metabolizmus aldosterónu** v poškodenej pečeni. Všetky tieto mechanizmy sa kombinujú a množstvo ascitickej tekutiny sa zvyšuje (obr. prednáška)

Dôsledky vyplývajú jednak z **útlaku vnútrobrušných orgánov** a narušenia ich funkcie, rizika **vzniku bakteriálnej peritonitídy a respiračného zlyhávania** pre vysoký stav

bránice. Ďalšie negatívne dôsledky portálnej hypertenzie sú **splenomgália** a s nej vyplývajúci **hypersplenizmus a objemové preťaženie KVS z dôvodu zvýšenia intravaskulárneho objemu**.

Portokaválne (portosystémové) anastomózy sú žily v oblasti konečníka, žily prednej brušnej steny, žily na funde žalúdka a distálneho pažeráka, žily sleziny a ľavej obličky a nakoniec spojky medzi žilami pečene a bránice vpravo. V prípade fyziologických hodnôt tlaku vo v. portae sú tieto anatomické spoje zatvorené a otvárajú sa len v prípade zvýšenia portálneho tlaku. Dochádza k vzniku **vonkajších a vnútorných hemoroidov** v okolí konečníka, vzniku **caput medusae a pažerákových varixov**, ktoré sú z klinického hľadiska najzávažnejšie (obr. prednáška). Tieto vény často praskajú s klinickým obrazom masívneho **krvácania z pažerákových varixov**, ktoré je komplikované súčasťou **poruchou zrážania krvi, typickou pre pacientov s chronickým ochorením pečene**.

Otvorenia portokaválnych skratov má pozitívny význam v tom, že poklesne tlak krvi v portálnom riečisku, avšak má aj veľmi **negatívny vplyv** a síce krv pôvodom z tráviaceho traktu, obsahujúca množstvo bakteriálnych produktov, toxínov a molekúl antigénnej povahy (endotoxín) neprechádza pečeňou, kde by bola filtrovaná činnosťou Kupferových buniek, ale sa dostáva priamo do systémovej cirkulácie, čo má ďalšie nežiaduce dôsledky pre **systémovú cirkuláciu a funkciu centrálného nervového systému**.

4. Portosystémová (hepatálna) encefalopatia

Portosystémová (hepatálna) encefalopatia je **komplexný neuropsychiatrický syndróm spôsobený metabolickým poškodením CNS u pacientov s pokročilým zlyháváním hepatálnych funkcií**. Pre vznik tejto komplexnej poruchy existujú dve základné podmienky a to: poškodenie funkcie hepatocytov a komunikácia portálnej („neprefiltrovanej“) krvi so systémovou cirkuláciou. Mechanizmy vzniku hepatálnej encefalopatie sú komplexné a na ich vzniku sa podieľa **nadbytok amoniaku, jeho slabá ionizácia, narušenie emergetického metabolizmu neurónov, tvorba falošných neurotransmiterov, narušenie hematoencefalickej bariéry a toxické látky pôvodom z čreva**.

Poškodenie hepatocytov vedie k hromadeniu dusíkatých látok, hlavne amoniaku. Amoniak sa pri mierne alkalickom pH vyskytuje v neionizovanej podobe NH₃, čo umožňuje jeho prestup hematoencefalickou bariérou. Táto je poškodená v dôsledku vzniku **NO a prítomnosti bakteriálnych toxínov**. Oba uvedené faktory sa tiež podieľajú na vzniku jednak **vazogénneho ako i toxicky podmieneného opuchu mozgu**, ktorý prispieva k celkovým prejavom poškodenia funkcie. **Amoniak** ovplyvňuje energetický metabolizmus neurónov –

tansamináciou sa spotrebúvajú oxokyseliny, ktoré by boli inak substrátmi pre Krebsov cyklus. Vzniká nerovnováha v sieti neurotransmiterov – zvyšuje sa produkcia najvýznamnejšieho inhibičného neurotransmitera - kyselina **gamaaminomaslová GABA**. **Excitačný neurotransmitter glutamát** naopak chýba, lebo sa z neho transamináciou stáva glutamín.

Ďalej dochádza k vzniku tzv. falošných neurotransmiterov (**obr. prednáška**), ktorých základom sú aromatické aminokyseliny pôvodom z tráviaceho traktu, ktoré sa v biochemických reakciách menia na **oktopamín a B – fenyletanolamín**. Tieto falošné neurotransmitery ovplyvňujú prenos synaptických signálov a funkciu CNS. Zdrojom anoniaku ako aj „toxických látok“ – substrátov pre falošné neuromediátory, toxínov a v konečnom dôsledku NO je črevo. Portálna krv prefiltrovania v pečeni privádza všetky uvedené látky do systémovej cirkulácie. (**schémy a obr. prednáška**). Vyvolať, prípadne výrazne zhoršiť funkcie CNS u pacientov s ochorením pečene môže **zvýšený príjem bielkovín, krvácanie do GIT, alkalóza, súčasné zlyhávanie obličiek, alebo účinky niektorých liečiv**. Hepatálna encefalopatia sa prejavuje širokým spektrom **psychiatrických symptómov** (zmeny správania, agresívne, alebo apatické správanie, bludy, halucinácie) a **neurologických prejavov**. Najzávažnejším je vznik bezvedomia – **hepatálnej kómy**.

5. Ikterus – žltáčka

Jedným z dôsledkov a súčasne aj prejavov pečenej insuficiencie je ikterus – žlté zafarbenie sklér, kože a slizníc podmienené nahromadením bilirubínu.

Z hľadiska patologickej fyziológie ikterus vzniká vtedy ak sa naruší **rovnováha medzi produkciou bilirubínu a jeho elimináciou z organizmu**. Bilirubín je finálny metabolický produkt tetrapyrolových zlúčenín, majoritu z nich predstavuje hemoglobín. Pri jeho metabolizovaní sa preruší cyklická štruktúra tetrapyrolového jadra a vytvára sa lineárna molekula biliverdínu, ktorý sa ďalšími enzymatickými krokmi mení na bilirubín. Z miesta svojho vzniku sa transportuje do pečene naviazaný na albumín, nakoľko ide o apolárnu molekulu, ktorú nie je možné inak transportovať v extracelulárnej tekutine. Pri prechode pečenejmi sinusoidami je vychytávaný na krvnom póle hepatocytov, transportovaný do endoplazmatického retikula a mikrozómov, kde prebieha jeho **kongujácia s k. glukuronovou**, glycínom alebo taurínom, aby sa ovplyvnila jeho solubilita a možnosť eliminácie žľou. Po transporte do gastrointestinálneho traktu sa ďalej mení enzymaticky a činnosťou mikrobiálnej flóry na urobilinogén a urobilín, sterkobilinogén a sterkobilín, farbivá, ktoré sú zodpovedné za charakteristické zafarbenie stolice. Bilinogény podliehajú enterohepatálnemu obehu, a pri prekročení kapacity hepatocytov ich vychytávať sa objavja

v moči. Na základe výskytu poruchy v tvorbe, metabolizme respektíve eliminácii bilirubínu sa kategorizuje ikterus na tri základné skupiny a to **prehepatálny** (ide predovšetkým o poruchu tvorby – nadprodukcii bilirubínu), **hepatálny** (ide o poruchu metabolických krokov v hepatocytoch) a nakoniec **posthepatálny** (ide o poruchu vylúčenia bilirubínu/ žlče do duodéna).

Prehepatálny (hemolytický) ikterus

Vzniká v dôsledku porušenia rovnováhy medzi produkciou bilirubínu a kapacitou hepatocytov konjugovať množstvo, ktoré bolo vyprodukované. Táto situácia nastáva pri **rozsiahlej hemolyze, resorbcií masívnych hematómov, neefektívnej hemopoéze** a pod. Vytvorený bilirubín je naviazaný na albumín a takto sa transportuje do pečene na ďalšie spracovanie. Jeho väzba na albumíny je príčinou prečo nekonjugovaný bilirubín neprestupuje do moču. Po spracovaní nadmerného množstva bilirubínu pečeňou dochádza k **zvýšeniu množstva žlčových farbív v žlči a stolici** (pleiochrómna žlč, hypercholická stolica), zvýšeniu premeny bilirubínu na bilinogény a bilíny v čreve, ich enterohepatálnemu obehu a nakoľko sú hepatocyty preťažené procesom konjugácie, nevychytávajú tieto látky a **urobilinogén spolu s urobilinom sa nájdu v moči**. (biochemický nález a jeho analýza - prednáška). Špecifickým typom hemolytického ikteru je ikterus u novorodencov, ktorí po narodení znižujú hladinu hemoglobínu z cca 190 g/l na 140-130 g/l, pretože po pôrode sa mení parciálny tlak kyslíka, ktorým sa krv novorodencov oxygenuje. Po narodení už novorodenec nepotrebuje také množstvo hemoglobínu a postupne ho eliminuje. Donosení, zdraví novorodenci ožltnú asi v 50% prípadov, na 2-3 deň, pričom tento ikterus je možné považovať za fyziologický.

Hepatálny (hepatocelulárny) ikterus

Vo vzťahu k metabolizmu bilirubínu v pečenej bunke je potrebné zdôrazniť, že bilirubín prekonáva tri metabolické kroky, pokiaľ je vylúčený do žlče, tieto kroky sú závislé od **prítomnosti a kapacity transportných systémov (krvný a žlčový pól hepatocytov), konjugačných enzýmov a dostatku energie v pečenej bunke**. Hepatocelulárny ikterus ako komplex je veľmi heterogénna skupina patologických procesov, týkajúca sa porúch vychytávania bilirubínu, porúch konjugácie a nakoniec porúch vylúčenia z bunky na žlčovom póle. Pri tomto type ikteru ide o poškodenie hepatocytov rôznymi druhmi nox, úlohu tu zohrávajú genetické faktory, infekčné, toxické, imunopatologické noxy a pod.

Poruchy vychytávania bilirubínu na krvnom póle

Transportný mechanizmus pre bilirubín ne krvnom póle pečňových buniek nie je špecifický len pre transport bilirubínu, ale slúži pre transport viacerých organických aniónov (bilirubín pri pH 7,35-7,45 vystupuje v plazme ako bilirubinát – má negatívny náboj). Proteín, ktorý je zodpovedný za tento krok sa nazýva **ligandín**, alebo aj proteín Y. Najčastejšie k poruche transportného systému dochádza pri tzv. Gilbertovom syndróme, ktorý je autozómovo – dominantným ochorením. Pacienti s týmto syndrómom nie sú žltý neustále (majú iba hyperbilirubinémiu), ikterus sa môže objaviť v prípade, že dochádza k funkčnému preťaženiu transportného systému na krvnom póle hepatocytov napríklad pri infekcii, užívaní rôznych liekov, popíjaní alkoholu, barbiturátov, alebo hladovaní. Toto ochorenie patrí k tzv. benígnym hyperbilirubinémiám, a má dobrú prognózu.

Poruchy konjugácie

Bilirubín sa konjuguje s kyselinou glukuronovou pomocou enzýmu UDP – glukuronyltransferáza. Existujú vrodené poruchy tohto enzýmu, ktoré sa prejavujú závažnou žltáčkou novorodencov – napríklad **Criglerov – Najarov syndróm**, ktorý sa vyskytuje v dvoch formách jednak s recesívnym typom dedičnosti a úplným chýbaním enzýmu, alebo autozomálne dominantnou formou, kde je aktivita enzýmu prítomná.

Poruchy konjugácie sa objavujú aj u novorodencov narodených predčasne. Komplex UDP glukuronyl transferázy dozrieva až tesne pred koncom desiateho lunárneho mesiaca a novorodenci narodení pred termínom majú vážny problém konjugovať nadmerné množstvá bilirubínu, ktoré sa vytvárajú v rámci fyziologickej popôrodnej adaptácie systému transportujúceho kyslík. **Ikterus predčasne narodených detí** je vážnejší ako fyziologická žltáčka, objavuje sa na druhý deň po pôrode, pretrváva dlhšie a hodnoty bilirubínu môžu niekoľkonásobne prevyšovať fyziologické hladiny. Pri hodnote nad 300 µmol/l je vysoké riziko prestupu bilirubínu nezrelou hematoencefalickou bariérou predčasne narodených novorodencov so vznikom jadrového ikteru (obr. prednáška). Od tohto typu ikteru je potrebné odlišiť ikterus dojčených detí- V niektorých prípadoch mlieko matky obsahuje 20,3 – pregnandiol – steroid, ktorý blokuje konjugačný proces.

Poškodenia hepatocytov – zápalové, toxické, ischemické, imunogénne, metabolické – sa môžu prejavovať hepatocelulárnym ikterom s poruchou konjugácie. Pacient je žltý. V krvi nachádzame konjugovaný, i nekonjugovaný bilirubín, ktorý preniká do cirkulácie mechanizmom „back leak“ pri nekroze hepatocytov (obr. prednáška). Konjugovaný bilirubín sa môže nachádzať v moči, ako aj urobilíny. Typicky sú zvýšené hepatálne enzýmy (ALT, AST) ako markery poškodenia hepatocytov, pri poškodení žlčového pólu sú zvýšené hodnoty ALP, GMT (biochemický nález a jeho analýza – prednáška).

Poruchy vylúčenia na žlčovom póle

Vylučovanie už konjugovaného bilirubínu so žlčového pólu býva narušené pri **Dubin–Johnsonovom syndróme a Rotorovom syndróme**. Obe ochorenia patria medzi geneticky podmienené a nachádzame ich v kategórii tzv. benígnych hyperbilirubinémí, ktoré sa diagnosticky zistia u detí, alebo adolescentov pri preventívnych prehliadkach. Dieťa nie je žlté, skléry sa môžu stať prechodne subikterické pri interkurentných ochoreniach, experimentovaní s alkoholom, alebo užívaní liekov, ktoré kompetujú s vylúčením bilirubínu na žlčovom póle hepatocytov. Obe ochorenia majú dobrú prognózu a nie je s nimi spojené žiadne iné funkčné poškodenie hepatocytov.

Posthepatálny (obštrukčný) ikterus

Tento typ ikteru je spôsobený mechanickou prekážkou odtoku žlče, ktorá sa vyskytuje na úrovni extrahepatálnych (veľkých) žlčovodov – napr. ductus choledochus. Poruchy odtoku žlče napríklad pri cholangitíde, alebo primárnej biliárnej cirhóze sú spojené aj s poškodením žlčového pólu hepatocytov a kategorizujú sa ako podskupina hepatálneho ikteru.

Najčastejšou príčinou obštrukčného ikteru je blokáda extrahepatálnych žlčovodov konkrementom, ktorý vycestoval do žlčovodu počas biliárnej koliky. Mechanickou prekážkou v odtoku žlče môže byť intraluminálny problém (konkrementy, parazity) alebo extraluminálna kompresia žlčovodu (tumor hlavy pankreasu, jazvy, striktúry po hojení zápalov a iné). Dôsledky tohto procesu sú evidentné smerom dopredu, ako aj smerom dozadu.

Smerom dopredu: **do čreva sa nedostáva žlč, čím sa naruší trávenie a vstrebávanie tukov a v tuku rozpustných látok. Následkami týchto procesov sú: steatorea** - zapáchajúca sivá kašovitá stolica s prítomnosťou nestrávených tukov, **acholická stolica** - stolica nemá potrebné množstvo pigmentu, keďže v čreve neprebíha metabolizmus farbív, v moči nenachádzame urobilinogén. **Poruchy zrážania krvi** – porucha trávenia a vstrebávania tukov vedie aj k poruche vstrebávania vitamínov rozpustných v tukoch (A,D,E, K) a nakoľko sa vitamín K neukladá v organizme v zásobnej forme na rozdiel od ostatných uvedených vitamínov, jeho nedostatok sa môže prejaviť veľmi skoro vo forme koagulopatie. Druhým dôsledkom, ktorý by sme mohli označiť „smerom dozadu“ je, že mechanická prekážka v odtoku žlče spôsobuje vzostup tlaku v extra a potom aj intrahepatálnych žlčovodoch (**cholestáza**). Vzostup tlaku na žlčovom póle buniek môže viesť k narušeniu medzibunkových spojov medzi hepatocytmi a žlč, ktorá by mala odtekať do čreva sa dostáva poškodenými medzibunkovými spojeniami do krvi (back leak). Následky tohto procesu sú **objavenie sa konjugovaného bilirubínu v moči** (moč je tmavý ako čierne pivo), **elevácia**

cholestatických enzýmov ALP a GMT, ktoré sú prítomné na žlčovom póle hepatocytov a pri jeho poškodení sa dostávajú do krvi – sú aj biochemickým markerom cholestatického poškodenia pečene, **zvýšená hladina cholesterolu a žlčových kyselín v krvi, svrbenie (pruritus)** – vzniká depozíciou žlčových kyselín do kože, do blízkosti nervových zakončení, ktoré síce priamo neaktivujú, ale iba senzibilizujú (zvyšujú ich citlivosť).

K závažným dôsledkom dochádza vtedy, ak sa prekážka nachádza v oblasti Oddiho zvierača, pretože súčasne s vzostupom tlaku v žlčových cestách stúpa aj tlak v pankreatických vývodoch a tiež môže dôjsť k **influxu žlče** a predčasnej aktivácii pankreatických enzýmov s autodigesciou žľazy (biliárna pankreatitída). Ak je prekážka v odtoku žlče neúplná, prípadne intemitentná, opakované zvyšovanie tlaku v žlčovodoch môže vyústiť do sekundárnej biliárnej cirhózy – poškodeniu tkaniva v blízkosti žlčovodov s ich následnou cirhotickou regeneráciou.

4. Zmeny systémovej cirkulácie

Chronická hepatálna insuficiencia je charakteristická vznikom tzv. hyperkinetickej cirkulácie - zvýšeným minútovým výdajom v pokoji, tachykardiou, poklesom cievnej rezistencie v splanchnickej oblasti, pričom niektoré regionálne cirkulácie majú naopak zvýšenú rezistenciu (renálna).

Nedostatočné filtračná schopnosť buniek retikuloendotelového systému vedie k tomu, že endotoxíny, ktoré pochádzajú z GITu nie sú dostatočne eliminované pečeňou a časť z nich sa dostáva do systémovej cirkulácie. Je známe, že endotoxíny jednak prostredníctvom vplyvu na imunitné bunky a tvorbu cytokínov a jednak vplyvom na endotel zvyšujú expresiu **induktívnej NO syntázy (iNOS)**. iNOS následne produkuje zvýšené množstvá **oxidu dusnatého, ktorý je silný vazodilatačný faktor**.

Pokles periférnej cievnej rezistencie navodený vplyvom NO aktivuje kompenzačné mechanizmy (sympatikový systém, RAA, ADH). Sympatiková signalizácia nie je však dostatočne účinná aby antagonizovala vplyv produkovaného NO a preto pretrváva hypotenzia v systémovom obehu. Kombinácia týchto patologických procesov (pokles cievnej rezistencie) s kompenzačnými mechanizmami (sympatikus, RAA) môže zásadne ovplyvniť cirkuláciu v **pľúcach, či obličkách** so vznikom závažných život ohrozujúcich procesov ako je respiračné resp. renálne zlyhanie u subjektov s primárnym hepatálnym zlyhávaním – nazývajú sa **hepatopulmonálny a hepatorenálny syndróm**.

Hepatopulmonálny syndróm je vznik respiračného zlyhávania u pacienta s pokročilou insuficienciou pečene. Jeho vznik je multifaktoriálny, avšak najviac sa podieľa

na jeho vzniku zmena **systemovej cirkulácie**. Hyperkinetická cirkulácia so zvýšeným minútovým objemom vedie k **zvýšeniu prietoku krvi v neventilovaných pľúcnych kompartmentoch**. Tak dochádza k zvýšeniu množstva pravo-ľavých skratov, čo sa prejaví hypoxémiou bez hyperkapnie. Okrem toho sa na vzniku hypoxémie môže podieľať zhrubnutie alveolo – kapilárnej membrány (intersticiálny edém pľúc spôsobený poškodením endotelu endotoxínom pôvodom z GIT) a v prípade ascitu aj vysoký stav bránice, ktorý neumožňuje dostatočné exkurzie pri dýchaní (hypoxémia s hyperkapniou) Porucha sa prejaví vznikom dýchavice a zmenou hladiny krvných plynov (schémy prednáška).

Hepatorenálny syndróm je názov charakterizujúci funkčné zlyhanie obličiek, ktoré vzniká pri závažných formách pečenej ochorenia s ascitom a zmenami v systemovej cirkulácii. Mechanizmy, ktoré sa podieľajú na vzniku renálneho zlyhávania sú nadmerná aktivácia sympatika a RAA pri zmenách v systemovej a portálnej cirkulácii, čo vedie k zhoršeniu renálnej hemodynamiky. Následne dochádza k poklesu glomerulárnej filtrácie čo sa prejaví oligo – anúriou a retenciou draslíka, aniónov fixných kyselín, dusíkatých látok, vody a solútov s rozvratom vnútorného prostredia.

6. Zmeny endokrinného systému

Pečeň je miestom metabolizmu viacerých hormónov, preto sa ich hladiny pri pečenej insuficiencii menia. Klinicky najviac viditeľné sú zmeny vyvolané nedostatočnou premenou androgénov, ktorých nadbytok sa na periférii premieňa na estrogény. Postihnutí muži trpia **znížením libida, sexuálnou impotenciou, gynekomastiou a na koži sa im vytvárajú tzv. pavúčkové névy**. Ženy vo fertilnom veku majú poruchy menštruačného cyklu až anemoreu, tiež vznikajú pavúčkové névy. Znížená premena aldosterónu už bola spomínaná a podieľa sa na zvýšení biologického účinku aldosterónu na retenciu sodíka a vody.

7. Iné

U pacientov s chronickou hepatálnou insuficienciou sa často objavuje **pruritus** ako dôsledok zvýšenia hladín **žlčových kyselín** a ich ukladania do kože, do blízkosti nervových zakončení, ktoré síce priamo neaktivujú, ale ich výrazne senzibilizujú. Ďalej je to **anémia, občasné „nevysvetliteľné“ horúčky, psychické zmeny, hypovitaminózy A, D, E, K, k. listovej, vit, B1 a B6**.