

HAEMODYNAMIC CHANGES IN HEPATIC CIRRHOSIS

SZÁNTOVÁ M., KUPČOVÁ V., ¹TURECKÝ L.

HEMODYNAMICKÉ ZMENY PRI CIRHÓZE PEČENE

Abstract

Szantova M, Kupcova V, Turecky L:
Haemodynamic Changes in Hepatic Cirrhosis
Bratisl Lek Listy 1999; 100 (1): 41–48

Portal hypertension represents a key moment in the dynamic course of chronic liver disease. It is defined as permanent increase of portal pressure above 12 mmHg. The authors discuss the pathological-anatomical consequences of intrahepatic portal hypertension and subsequent haemodynamic changes which may be helpful in explanation of liver parenchyma functional disturbances. Modern imaging techniques are helpful in detection of portal hypertension consequences such as portal-caval anastomoses, arterial-portal anastomoses, predominance of arterial supply and other morphological abnormalities. Hyperkinetic circulation, reduced portal flow, changes of gastric and lienal circulation and other humoral and neural factors represent the introductory pathophysiological mechanisms of cirrhotic clinical manifestation. We try to evaluate these pathological changes with the help of modern biochemical, imaging and endoscopic investigations in order to assess the degree of parenchymatous damage, the degree of portal hypertension, with certain probability the course and the prognosis, the risks of haemorrhage from esophageal varices, e.t.c. The understanding of clinical manifestations pathomechanisms in cirrhosis is necessary for further development of new investigation methods and improvement of existing imaging and endoscopic techniques. (Fig. 6, Ref. 33.)

Key words: portal hypertension, haemodynamic changes, factors.

Portálnu hypertenziu (PH) definujeme ako trvalé zvýšenie tlaku v portálnej véne nad 12 mmHg alebo prevýšenie hepatálneho venózneho tlakového gradientu nad 4 mmHg. Najčastejšou príčinou intrahepatálnej PH je cirhóza pečene. Menej častými príčinami sú poškodenie portálneho systému alebo hepatálnych vén na mikrovaskulárnej a makrovaskulárnej úrovni alebo lézie sinusoidov. Práca podrobne rozoberá patologickoanatomické zmeny vznikajúce

Abstrakt

Szántová M., Kupčová V., Turecký L.:
Hemodynamické zmeny pri cirhóze pečene
Bratisl. lek. Listy, 100, 1999, č. 1, s. 41–48

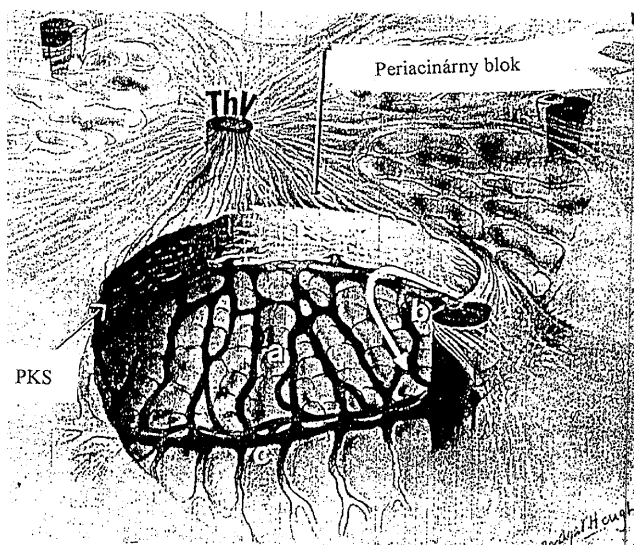
Portálna hypertenzia predstavuje kľúčový moment v dynamickom priebehu chronického hepatálneho ochorenia. Definujeme ju ako trvalé zvýšenie portálneho tlaku nad 12 mmHg. Autori rozoberajú patologickoanatomické dôsledky intrahepatálneho typu portálnej hypertenzie a následné hemodynamické zmeny, na základe ktorých možno vysvetliť poruchy funkcie pečene parenchýmu. Vznik porto-kaválnych a artério-portálnych anastomóz, prevaha arteriálneho zásobenia pečene a ďalšie morfológické prejavy portálnej hypertenzie sú dôsledky, ktoré možno zaznamenať pomocou moderných zobrazovacích vyšetrovacích metód. Problematika hyperkinetickej cirkulácie, zníženého portálneho toku, zmeny cirkulácie v žalúdku a slezine, ako aj ďalšie humorálne a nervové faktory predstavujú úvodný patofyziologický mechanizmus klinických prejavov cirhózy. Uvedené patologické zmeny sú dôležitými faktormi, ktoré sa snažíme objektívne hodnotiť pomocou moderných biochemických, zobrazovacích a endoskopických vyšetrovacích metód. Pomocou nich určujeme stupeň parenchymového poškodenia pečene, stupeň portálnej hypertenzie, môžeme s určitou pravdepodobnosťou predpovedať priebeh a prognózu ochorenia, riziko krvácania z ezofágových varixov a podobne. Poznanie patomechanizmov následných klinických prejavov cirhózy je nevyhnutné pre ďalšie rozvíjanie nových vyšetrovacích postupov, zdokonaľovanie metodiky zobrazovacích a endoskopických vyšetrovacích modalít. (Obr. 6, lit. 33.)

Kľúčové slová: portálna hypertenzia, hemodynamické zmeny, faktory.

júce pri cirhóze pečene, ktoré sú morfológickým podkladom hemodynamických, ako aj následných funkčných zmien. Poznanie uvedených patomorfologických a hemodynamických zmien je základným predpokladom pre ich detekciu pomocou moderných zobrazovacích metód, akými je farebná dopplerovská ultrasonografia, počítačová tomografia, NMR-angiografia i gamagrafická angiografia. Z morfológického nálezu sa odvíjajú i nasledovné funk-

IIIrd Department of Internal Medicine, Medical Faculty, Comenius University, Bratislava, and ¹Institute of Medical Chemistry, Biochemistry and Clinical Biochemistry, Medical Faculty, Comenius University, Bratislava
Address for correspondence: M. Szántová, MD, III. interná klinika LFUK, Dérešova NsP, Limbová 5, 833 05 Bratislava, Slovakia
Phone/Fax: +421.7.371 085,

III. interná klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave a ¹Ustav lekárskej chémie, biochémie a klinickej biochémie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave



Obr. 1. Perivenulárny fibrózny blok, ktorý zapríčiňuje sinusoidálnu portálnu hypertenziu. Fibrózna obliterácia výrazne zredukovala počet sinusoidov otvorených do terminálnej hepatálnej venuly. a — arterioly ústiace do sinusoidov, b, c — arterioportálne skraty, PKS — portokaválny skrat, ThV — terminálna hepatálna venula. Sinusoidálna krv pod tlakom krvi z arteriol obchádza prekážku portokaválnymi skratmi. Fig. 1. Perivenular fibrous block causes presinusoidal portal hypertension. Fibrous obliteration has reduced the number of sinusoids opened to terminal hepatic venule. a — arteriols flowing to sinusoids, b, c — arterio-portal shunts, PCA — portocaval shunt, ThV — terminal hepatic venule.

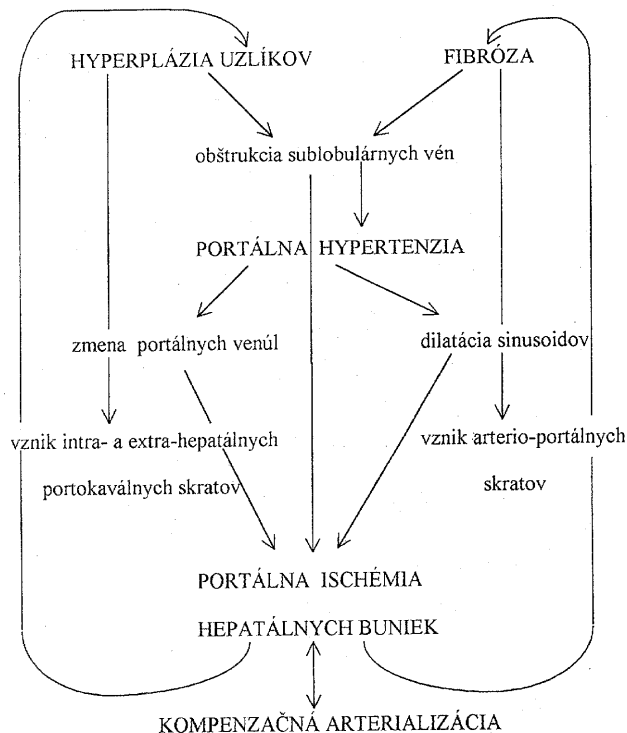
čné zmeny hepatálneho parenchýmu, ktoré môžeme stanoviť na základe vyšetrenia proteosyntetickej funkcie, prípadne pomocou testov mikrozomálnej funkcie pečene (Kupčová, 1995; Turecký, 1988).

Patologickoanatomické zmeny

Cirhóza pečene je difúzny proces charakterizovaný fibrózou a premenou normálnej pečenej architektiky na štruktúrne abnormálne hyperplastické noduly. Pre cirhózu pečene sú charakteristické tieto tri črty: difúznosť zmien, ireverzibilita zmien a trvalá progresia. Hlavné morfológické znaky cirhózy sú:

1. štruktúrna prestavba lalôčikov,
2. proliferácia väziva a vytvorenie väzivových sept,
3. difúzna hyperplázia nodulov,
4. rozrušenie vaskulárnej a lobulárnej funkčnej jednotky parenchýmu so vznikom intrahepatálnych a extrahepatálnych skratov.

Proliferáciou väziva v periportálnych priestoroch vznikajú rôzne široké fibrotické pruhy, ktoré môžu byť prestúpené lymfocytovým a plazmocytovým infiltrátom. Periportálna oblasť pred zónou fibrózy, ktorá je dostatočne prekrvená, kompenzuje defekt hyperpláziou zvyškov pôvodného pečenej parenchýmu. Vplyvom fibrotizácie sa sťažuje prietok krvi sinusoidmi do oblasti za fibrózou, ktorá sa stáva výrazne hypoxickou a postupne nekrotizuje. Fibróza teda pôsobí ako periacinárny blok prietoku krvi z interlobulárnych vén do terminálnych venúl (obr. 1). Fibróza predstavuje kľúčový moment v celom rade hepatálnych ochorení, z ktorých prevažná časť zahŕňa aj zápalovú zložku a vyvíja sa pod obrazom chronickej hepatitídy (Glasa, 1998).



Obr. 2. Mechanizmus vzniku zmeny prekrvenia pri cirhóze.

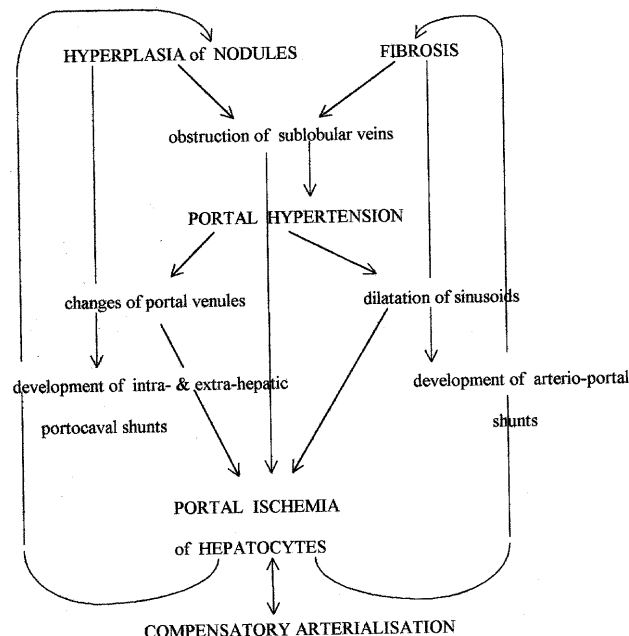
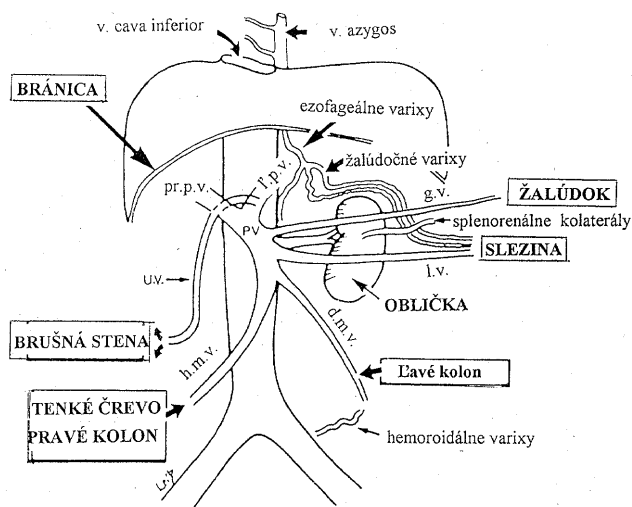


Fig. 2. Mechanism of development of circulatory changes in cirrhosis.

Celý proces prestavby pečenej parenchýmu vyúsťuje do zmien v angioarchitektonike (obr. 2). Fibrotické pruhy a hyperplastické noduly spôsobujú tlakom zvonku chronickú parciálnu



Obr. 3. Vývoj kolaterálneho obehu cez porto-systémové kolaterály pri portálnej hypertenzii (g.v. – gastrická vena, pr.p.v. – pravá vetva portálnej veny, lp.v. – ľavá vetva portálnej veny, l.v. – lienálna vena, h.m.v. – horná mezenterická vena, d.m.v. – dolná mezenterická vena, u.v. – umbilikálna vena).

Fig. 3. Development of collateral circulation through portosystemic shunts in portal hypertension (GV – gastric vein, UV – umbilical vein, RPV – right portal vein, LPV – left portal vein, SMV – superior mesenteric vein, IVC – inferior vena cava, SV – splenic vein).

obštrukciu sublobulárnych vén, ktorá následne vyvoláva morfológické zmeny terminálnych venúl, sinusoidových kapilár a portálnych venúl. Priamym pôsobením fibrotických pruhov dochádza k morfológickým zmenám sinusoidov, k ich redukcii a sekundárne k deformácii periférnych vetiev portálnych venúl. Sinusoidy sú komprimované v dôsledku hepatocelulárnej hypertrofie, vzrastá podiel fibrínu a komponentov bazálnej membrány, ako aj mezenchýmových buniek v Disseho priestoroch a mení sa fenotyp okrajových sinusoidových buniek s redukciou ich porozity. Zmeny portálnych venúl sú okrem toho podmienené pravdepodobne tlakom hyperplastických nodulov. Sinusoidy sú výrazne deformované, miestami komprimované, miestami dilatované do širokých kanálikov, v ktorých sa stretáva portálna a arteriálna náplň. Ide o tzv. artério-portálne skraty, ktoré v zdravej pečeni neboli dokázané. Schaffner a Popper nazval pred 30 rokmi tento fenomén kapilarizácia sinusoidov, neskôr bol pomenovaný aj termínom venularizácia sinusoidov. Predpokladáme, že mechanizmus vzniku týchto zmien je nasledovný: Prekáža odtoku krvi do sublobulárnych vén je príčinou jej stázy v sinusoidoch, ktorá môže viesť až k dilatácii sinusoidov. V úsekoch, kde sú sinusoidy komprimované hyperplastickými nodulmi, môže tlak v sinusoidoch prevýšiť tlak v prívodnej portálnej venule, čo by mohlo viesť k reverznému toku krvi, a tak podporovať ischémiu sinusoidov. Na experimentálnych modeloch bolo dokázané, že aj portálne venuly V. a VI. radu sú deformované, majú varikózný vzhľad a košíčkovité usporiadanie.

Snaha pečene o kompenzáciu portálnej ischémi sa prejaví tzv. „kompenzačnou arterializáciou“. Na základe experimentálne vyvolanej portálnej ischémi sa dokázalo, že tu nejde o novotvorbu

ciev, ale o zapojenie sa do funkcie tých úsekov arteriálneho riečiska, ktoré boli dosiaľ afunkčné, t.j. v cirkulačnej rezerve.

Ďalším dôsledkom zmien angioarchitektoniky na úrovni pečene je vytváranie intrahepatálnych porto-kaválnych skratov. Podľa niektorých autorov sa nimi dostáva do systémovej cirkulácie 3–60 % krvi. Miesto vzniku kolaterál je najčastejšie v oblastiach, kde veny drénujúce portálny systém sú v priamej juxtapozícii k drénujúcim vénom hornej a dolnej dutej žily. Tieto miesta sú v submukóze žalúdka, ezofágu, prednej brušnej steny a v renalis sinistra (Mac Mathuna, 1992), (obr. 3). Štúdie na mikrokorozívnych preparátoch a postmortálne rádiologické štúdie dokazujú, že kolaterálna cirkulácia sa vyvíja na základe preexistujúcej vaskulatury a nie je následkom angioneogenézy (Vianna, 1987).

Hemodynamické zmeny

So zmenami morfológickej štruktúry pečeneového parenchýmu dochádza k fyzikálne podmieneným zmenám v hemodynamike. Dosiaľ nie je jasné, či tieto cirkulačné zmeny sú príčinou alebo následkom portálnej hypertenzie. Sú charakterizované hyperdynamickou cirkuláciou v splanchnickom aj systémovej obehu. Okrem patomorfologických zmien pečeneového parenchýmu pri vývoji portálnej hypertenzie majú významnú úlohu humorálne a nervové faktory. Aktivácia systému renín—angiotenzín—aldosterón svojim vazokonstrikčným účinkom podporuje ischémiu a hypoxiu hepatocytov a v konečnom dôsledku podporuje hyperdynamickú cirkuláciu. Hyperdynamická cirkulácia sa pozorovala u pacientov i zvierat s rôznymi typmi portálnej hypertenzie. Pri poznávaní patofyziologických mechanizmov vzniku portálnej hypertenzie mali podstatnú úlohu v poslednom desaťročí experimentálne štúdie.

Systémová cirkulácia. Hyperdynamická cirkulácia u pacientov s cirhózou a portálnou hypertenziou je známa už veľa rokov. Klinické štúdie dokázali, že srdcový výdaj je vyšší a systémová cievná rezistencia je znížená u pacientov s cirhózou a pečeneovým zlyhaním alebo s ascitom ako u pacientov s dobrou pečeneovou funkciou alebo bez ascitu (Fernandez-Seara, 1989). Frekvencia akcie srdca a srdcový objem sú zvýšené v súvislosti so zvýšeným srdcovým výdajom. Tieto nálezy sa pozorovali u pacientov i zvierat s intrahepatálnou aj extrahepatálnou portálnou hypertenziou. Pokles stredného arteriálneho tlaku nie je celkom objasnený. Vo všeobecnosti arteriálny krvný tlak u pacientov i zvierat s portálnou hypertenziou je normálny alebo znížený v porovnaní s kontrolnou skupinou. V experimentálnych prácach na potkanoch Lebrek (1991) dokázal, že portálna hypertenzia zapríčinená cirhózou je spojená s vyšším srdcovým výdajom v porovnaní s extrahepatálnou portálnou hypertenziou u potkanov s normálnou pečeneou. Asociácia portálnej hypertenzie a pečeneového ochorenia poukazuje na to, že rozvoj pečeneového zlyhania podporuje zvýšenie srdcového výdaja pozorovaného pri portálnej hypertenzii.

Systémové hemodynamické zmeny sú spojené so signifikantne zvýšeným celkovým plazmatickým objemom, čo koreluje so stupňom pečeneového poškodenia a prítomnosťou ascitu. Zdá sa, že efektívny krvný objem alebo centrálny krvný objem (t.j. objem v srdcových dutinách, pľúcach a centrálnom arteriálnom strome) je redukovaný u pacientov s cirhózou (Henriksen, 1989). Štúdia porovnávajúca krvný tok ramenom pneumopletyzografickou metódou zistila vyšší prietok v skupine pacientov s cirhózou v porovnaní

s kontrolnou skupinou (Okumura, 1990). Iná štúdia zameraná na hodnotenie prietoku lýtkom nepozorovala tieto zmeny. Na základe týchto výsledkov možno usudzovať, že regionálne rozdiely v periférnej cirkulácii pri cirhóze môžu vysvetľovať selektívnu distribúciu pavúčikovitých névov a jej ďalšie klinické manifestácie.

Splanchnická cirkulácia. Splanchnický prietok je sumáciou portálneho prítoku a hepatálneho arteriálneho toku. Pri portálnej hypertenzii je splanchnický prietok sumáciou hepatálneho krvného toku a krvného toku do portosystémových kolaterál. Na experimentálnom modeli Lebreca dokázal, že splanchnický prietok je pri portálnej hypertenzii zvýšený v súvislosti so zvýšeným prekrvením žalúdka, sleziny, čriev, pobrušnice a pankreasu (Lebec, 1991).

Hepatálny prietok predstavuje množstvo krvi, ktoré prejde pečeňou za časovú jednotku. Závisí od portálneho krvného toku, ako aj arteriálneho hepatálneho toku. U zdravých jedincov je to 1–2 l/min. U pacientov s cirhózou sa hodnoty hepatálneho krvného toku výrazne líšia u jednotlivých pacientov – môžu byť normálne, znížené alebo aj zvýšené (Lebec, 1995).

Lienálny prietok je u pacientov s portálnou hypertenziou normálny alebo zvýšený. Prvé merania sa uskutočnili pomocou frakčnej klírens s rádioaktívnym xenónom a potvrdili okrem uvedeného aj koreláciu medzi prietokom slezinou vyjadreným v l/min a veľkosťou sleziny. V klinickej praxi predstavuje splenomegália určená ultrasonograficky parameter s najväčšou špecifitou v diagnóze portálnej hypertenzie (Szántová, 1996, 1997).

Žalúdočný prietok. Portálna hypertenzia spôsobuje rôzne abnormality žalúdočnej mikrocirkulácie, napr. kapilárnu ektáziu v subperficiálnej mukóze, ktoré v praxi zisťujeme pomocou gastrofibroskopie alebo pomocou endoskopickej ultrasonografie. Tieto lézie odrážajú zväčšenie priemeru kapilár. U pacientov s cirhózou sa pozorovali artériovenózne anastomózy v žalúdku. Ich výskyt súvisí so zníženou žalúdočnou vaskulárnou rezistenciou pri portálnej hypertenzii. Možno predpokladať, že tieto zmeny majú úlohu pri krvácaní v dôsledku portálnej hypertenznej gastropatie. Mechanizmus týchto žalúdočných zmien v mikrocirkulácii nie je dosiaľ známy. Hodnoty žalúdočného prietoku sa ťažko kvantifikujú v klinickej praxi pri porovnaní s experimentálnymi možnosťami.

Portálny a hepatálny arteriálny tok. Hodnoty portálneho a arteriálneho prietoku u zdravých jedincov nie sú dosiaľ presne určené. Rýchlosť portálneho toku určená dopplerovskou prietokometriou býva 15–21 cm/s a vypočítaný portálny prietok v rozmedzí 0,65–1 l/min (Bolondi, 1990). Portálny tok je 50–60 % celkového pečeneového prietoku a hepatálny arteriálny tok 40–50 %. U normálne živých potkanov sú tieto frakcie odlišné – portálny tok predstavuje približne 75 % celkového prietoku pečeneou, kým u tučných potkanov táto frakcia dosahuje až 90 % (Lebec, 1991). U pacientov s cirhózou je portálny prietok v rozmedzí 0,33–1,20 l/min, čo sa štatisticky nelíši od kontrolnej skupiny (Bolondi, 1990). Navyše podiel z tejto krvi prechádza portosystémovými kolaterálami (napr. rekanalizovanou paraumbilikálnou vénou a ďalšími) do systémového obehu, a tým obchádza pečeň. V klinickej praxi môžeme tieto portosystémové kolaterály detegovať pomocou rôznych zobrazovacích metód (farebná dopplerovská ultrasonografia, počítačová tomografia, nukleárna magnetická rezonancia, perktálna scintigrafia) (Szántová, 1997; Tamada, 1989).

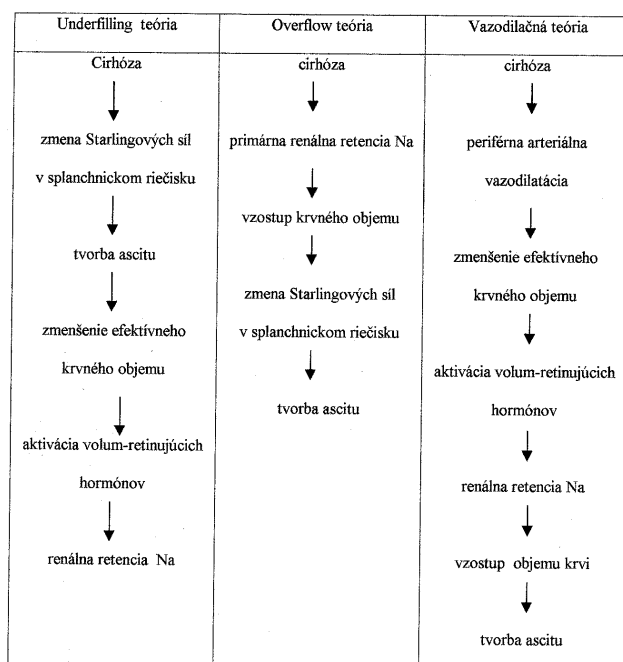
Dosiaľ neboli určené presné hodnoty arteriálneho hepatálneho toku, pretože neexistuje priama dostupná metóda umožňujúca jeho meranie. V experimentálnych štúdiách na potkanoch s por-

tálnou hypertenziou sa opakovane potvrdil zvýšený hepatálny arteriálny tok (Lebec, 1991). So vzostupom hepatálnej rezistencie v dôsledku progredujúcej fibrózy v pečeni klesá portálny prietok a/alebo stúpa portálny tlak. Hepatálny arteriálny prietok stúpa súčasne s poklesom portálneho prietoku a snaží sa kompenzovať stratu portálneho toku. To znamená, že portálna frakcia celkového hepatálneho prietoku klesá s rozvojom ochorenia. Za normálnych okolností sa intestinálny, ako aj portálny krvný prietok zvýši po jedle 2–5-krát. Pri pokročilom pečeneovom ochorení je tento vzostup prietoku buď zreteľne redukovaný, alebo celkom chýba (Zoller, 1991). Uvedené závery sa opakovane potvrdili dopplerovským vyšetrením artério-portálnej cirkulácie, ako aj gamagrafickou angiografiou a výpočtom artério-portálneho podielu prekrvenia pečene (Leen, 1993; Szántová, 1996).

Porto-systémová cirkulácia. Zrejším dôsledkom morfológických zmien v pečeni pri portálnej hypertenzii je vznik porto-systémových kolaterál. Portosystémové kolaterály vznikajú jednak extrahepatálne (ezofágové varixy, hemoroidy, caput medusae), aj intrahepatálne (rekanalizovaná umbilikálna vena a paraumbilikálna vena, dilatovaná v. gastrica sinistra, vv. gastricae breves, splenorenálna, splenoretroperitoneálna, splenogastrický shunt). Frakciu portálneho venózneho prítoku, shuntovanú cez horné porto-systémové kolaterály môžeme sledovať pomocou prietoku cez vena azygos. Prietok cez v. azygos je u pacientov s cirhózou a portálnou hypertenziou vyšší ako u zdravých osôb. U pacientov s cirhózou sa zistila významná korelácia medzi hepatálnym venóznym tlakovým gradientom a prietokom cez v. azygos. Tento prietok koreloval aj so stupňom pečeneového poškodenia. Prietok cez v. azygos u pacientov s portálnou hypertenziou nie je vo vzťahu k prítomnosti a veľkosti ezofágových varixov alebo k riziku krvácania z ezofágových varixov. To dokazuje, že v. azygos drénuje nielen celú dĺžku ezofágu, ale aj para-efozágové a mediastinálne riečisko. U pacientov s refraktérnym ascitom sa zistila nižšia frakcia shuntovania ako u pacientov s ascitom reagujúcim na liečbu (Lebec, 1991).

Portálny tlak. Pri cirhóze pečene sa zvyšuje portálny tlak a hepatálny venózný tlakový gradient, ktoré závisia predovšetkým od rezistencie intrahepatálneho vaskulárneho systému. Rezistencia ciev v pečeni závisí od pomerov v sínusoidálnych priestoroch. Pri portálnom tlaku prevyšujúcom 10 mmHg sa začína vytvárať kolaterálny porto-systémový obeh medzi vysokotlakovým portálnym systémom a nízkotlakovými vénami vstupujúcimi do systémového obehu. Zvýšenie hepatálneho venózneho tlakového gradientu u pacientov s cirhózou koreluje so stupňom pečeneového poškodenia hodnoteného pomocou Childovej–Pughovej klasifikácie. Lebec zaoberajúci sa dlhé roky otázkou portálnej hypertenzie, jej hodnotením, ako aj možnými terapeutickými prístupmi uvádza, že gastrointestinálne krvácanie sa nemôže objaviť vtedy, keď je venózný tlakový gradient menší ako 12 mmHg. Najnižšia tlaková hodnota nameraná v súvislosti s kontinuálnym alebo opakovaným krvácaním bola 16 mmHg. Ready (1991) uvádza, že kontinuálne meranie hepatálneho venózneho tlakového gradientu u pacientov s cirhózou je bezpečné a umožňuje odhadnúť riziko kontinuálneho, prípadne opakovaného krvácania.

Mechanizmy, ktoré by vysvetlili príčinu splanchnickej a systémovej hyperdynamického cirkulácie, nie sú presne známe. O toto vysvetlenie sa pokúsili početné hypotézy. Aj keď mechanizmus vzniku zvýšeného portálneho toku nie je presne objasnený, je zjavné, že zvýšenie toku v portálnom obehu má úlohu pri vzniku



Obr. 4. Patofyziológia vzniku ascitu pri cirhóze (Gerbes, 1994).
Fig. 4. Pathophysiology of ascites in cirrhosis (Gerbes, 1994).

portálnej hypertenzie (*dopredný mechanizmus – forward flow, overflow mechanism*). Podľa tejto teórie spúšťacím mechanizmom vzniku ascitu sú vazomotorické zmeny. Výsledky experimentálnych štúdií podporujú koncepciu, že nadmerná retencia Na^+ je príčinou a nie dôsledkom tvorby ascitu, ako sa to v minulosti predpokladalo (Lopez-Novoa, 1980). Faktory ovplyvňujúce tubulárnu reabsorpciu sodíka zahŕňajú onkotický a hydrostatický tlak v peritubulárnych kapilárach, ako aj aktivitu lokálnych a humorálnych látok ovplyvňujúcich transepitelový transport sodíka. Najviac skúmaným systémom je renín—angiotenzín—aldosterónový mechanizmus (RAA) a sympatikový nervový systém. Oba systémy podporujú reabsorpciu sodíka v renálnych tubuloch (Hall, 1992; Kopp, 1992). Aldosterón má hlavnú úlohu v patogenéze retencie sodíka pri cirhóze. Plazmatická hladina aldosterónu je vyššia u pacientov so značnou retenciou sodíka. Nátriuréza u cirhotických pacientov s ascitom úzko koreluje so stupňom hyperaldosteronizmu. Sympatikový nervový systém je ďalším dôležitým mechanizmom, ktorý kontroluje renálnu funkciu. Stimulácia renálneho nervového systému znižuje renálne prekrvenie a glomerulárnu filtráciu a podporuje reabsorpciu sodíka v proximálnych tubuloch.

Rovnováhu sodíka regulujú humorálne látky zabezpečujúce reabsorpciu sodíka a na druhej strane látky inhibujúce tubulárnu reabsorpciu sodíka. V súčasnosti sú známe dve rozdielne skupiny nátriuretických substancií: endogénne nátriuretické peptidy (ENP) a inhibitory $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATPázy}$. ENP predstavujú rodinu najmenej štyroch rozdielnych látok: átriálny nátriuretický peptid, mozgový nátriuretický peptid, C-typ nátriuretického peptidu, a urodilatín. Všetky uvedené peptidy znižujú priemerný arteriálny tlak a okrem C-typu nátriuretického peptidu podporujú diurézu a nátriuré-

zu u zdravých ľudí (Brenner, 1990; Kambayashi, 1990; Goetz, 1991). Predpokladalo sa, že znížená hladina týchto látok prispieva k retencii sodíka u pacientov s cirhózou a ascitom. Experimentálne práce však dokázali normálnu hladinu týchto peptidov u uvedených pacientov. Uvedené látky teda nie sú príčinou retencie sodíka pri cirhóze.

K udržiavaniu renálnej hemodynamiky u pacientov s cirhózou prispieva rovnováha medzi renálnym vazokonstrikčným a vazodilatačným systémom. Renálnymi vazokonstrikčnými sú R-A-A , sympatikový nervový systém a antidiuretický hormón (ADH). Vazodilatátormi sú prostaglandíny E_2 a E_1 . Syntézu renálnych prostaglandínov podporuje angiotenzín II, norepinefrín, endotelín a ADH, pričom prostaglandíny inhibujú renálny účinok týchto látok. Na základe týchto údajov sa predpokladá, že zvýšená produkcia prostaglandínov u cirhotických pacientov je kompenzačným mechanizmom na udržanie renálnej funkcie.

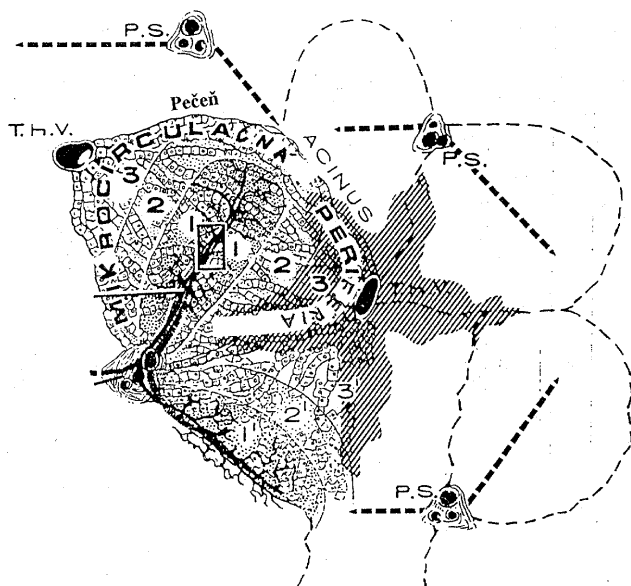
Druhým základným faktorom zúčastňujúcim sa na vzniku portálnej hypertenzie je zvýšenie intrahepatálnej alebo extrahepatálnej rezistencie (*teória spätného mechanizmu – backward flow, underfilling*). Táto teória predpokladá, že spúšťacím mechanizmom vzniku ascitu je zvýšená rezistencia portálneho venózneho systému, teda portálna hypertenzia. Pri nej sa zvyšuje transkapilárny pohyb vody a elektrolytov. Pri ich zvýšenom množstve v extracelulárnom priestore sa lymfatická drenáž stáva nedostatočnou a dochádza k akumulácii ascitu. Tvorba ascitu spôsobuje zmenšenie centrálného efektívneho krvného objemu, neurohumorálne zmeny a retenciu sodíka. Následkom je redukcia portálneho prítoku do pečene, rozvoj kolaterálnej cirkulácie, zvýšenie podielu vazodilatačných látok v cirkulácii v dôsledku ich zníženej degradácie v pečeni.

Tretou teóriou vysvetľujúcou patofyziológiu vzniku ascitu pri portálnej hypertenzii je *vazodilatačná teória*. Vychádza z „underfilling“ teórie, no iníciačným patofyziologickým faktorom je periférna arteriálna vazodilatácia (Schrier, 1988), ktorá spôsobí zmenšenie efektívneho krvného objemu a zvýšenie minútového srdcového objemu. Kompenzačným mechanizmom je vzostup plazmatickej koncentrácie renínu, aldosterónu, noradrenalínu a vazopresínu, ktoré vedú k renálnej vazokonstrikcii s retenciou soli a vody. Zvýšenie plazmatického objemu vedie k normalizácii zvýšených koncentrácií nátrium-retinujúcich hormonálnych systémov. Týmto možno vysvetliť normálne hladiny plazmatických koncentrácií renínu, aldosterónu, noradrenalínu a vazopresínu u pacientov s cirhózou bez ascitu.

Vo všetkých troch teóriách majú kľúčovú úlohu fyzikálne, metabolické, humorálne a neurologické faktory vo vzájomnej súhre a spolupôsobení. Obrázok 4 znázorňuje prehľadne patofyziológiu tvorby ascitu podľa jednotlivých teórií.

Fyzikálne faktory

Zvýšenie portálneho prítoku môžeme čiastočne vysvetliť otvorením kolaterál medzi portálnym a systémovým obehom. Kolaterálny obeh v portálnej oblasti môžeme porovnať s arteriovenóznou fistulou. Túto teóriu podporuje pozorovaný zvýšený srdcový výdaj pri portálnej hypertenzii, ktorý je dobre známym dôsledkom takejto fistuly. Experimentálne štúdie na potkanoch s extrahepatálnou portálnou hypertenziou dokázali signifikantnú koreláciu medzi zvýšením portálneho prítoku a srdcového výdaja (Lebrec, 1995). Keďže táto korelácia sa zistila aj u potkanov s „end-



Obr. 5a. Zonálne usporiadanie buniek a krvné zásobenie acinu so znázornením mikrocirkulačnej periferie podľa Rappaporta. T.h.v. – terminálna hepatálna venula (v. centralis), p.s. – portálny systém.
Fig. 5a. Zonal arrangement of cells and the microcirculatory periphery by Rappaport (1978). T.h.v. – terminal hepatic venule, P.S. – portal space.

to side“–portokaválnymi skratkami bez známok portálnej hypertenzie, ale nebola prítomná u zdravých potkanov, zdá sa, že hyperdynamická cirkulácia súvisí s prítomnosťou porto-kaválnych anastomóz, a nie s vlastnou portálnou hypertenziou (Lebrec, 1995).

Metabolické faktory

Hypotéza vysvetľujúca intestinálnu hyperémiu predpokladá uvoľnenie vazodilatačných látok pri zvýšenom tkanivovom metabolizme. Vychádza z klinických pozorovaní pacientov s cirhózou s ťažkým poškodením a portálnou hypertenziou, u ktorých sa zistila zvýšená spotreba kyslíka (Moreau, 1989). Keďže experimentálne práce sledujúce spotrebu kyslíka v čreve zdravých potkanov a u potkanov s portálnou hypertenziou nezistili významný rozdiel medzi oboma skupinami, zdá sa nepravdepodobná existencia lokálneho metabolického faktora pri rozvoji hyperdynamického cirkulácie pri portálnej hypertenzii (Lebrec, 1995).

Humorálne faktory

Existujú určité dôkazy o tom, že niektoré vazoaktívne látky môžu zvýšiť stupeň portálnej hypertenzie. Benoit a spol. (1986) perfundovali črevnú sliznicu zdravých potkanov krvou potkanov s portálnou hypertenziou a dokázali zvýšenie prietoku krvi črevom o 30 % v porovnaní s črevnou sliznicou perfundovanou krvou zdravých potkanov. Niektoré látky, napr. glukagón, gastrín, vazoaktívny intestinálny polypeptid alebo substancia P sú známe ako potenciálne vazodilatátory čreva. Tieto látky, ktoré sú u zdravých jedincov eliminované pečňou, sa pri portálnej hypertenzii dostanú kolaterálami do systémovej cirkulácie a pôsobia hemodynamicky. Ďalším významným vazokonstriktorom pečňového prúdu je systém renín—angiotenzín—aldosterón. Predpokladá

sa, že zvýšená sekrécia renínu je výsledkom stimulácie intrarenálnych baroreceptorov a má pomáhať udržiavať znížený krvný tlak. Iným humorálnym faktorom je antidiuretický hormón. Pri cirhóze s ascitom sa zistila jeho zvýšená hladina a je pravdepodobne dôsledkom jeho neosmotického hypersekrécie.

Najviac skúmanou látkou je glukagón, ktorého vysoké hladiny sa zistili u potkanov s extrahepatálnou portálnou hypertenziou. Selektívne odstránenie glukagónu z cirkulácie podaním intravenózne infúzie vysokošpecifického glukagónového antiséra významne zredukovalo portálny prítok u potkanov s podviazanou portálnou vénou v porovnaní s kontrolnou skupinou (Benoit, 1986).

Neurologické faktory

V experimente i klinike sa dokázali pri cirhóze zvýšené hladiny katecholamínov v plazme a ich koncentrácia sa zvyšovala so stupňom poškodenia. Sympatikový nervový systém je veľmi významný pre renálnu cirkuláciu a pre spätnú reabsorpciu sodíka v tubuloch. Zvýšená aktivita sympatika vyvoláva intrarenálnu vazokonstrikciu, znižuje prietok krvi obličkami, ako aj glomerulárnu filtráciu a exkréciu sodíka a vody. Dôsledkom je zvýšená tvorba a uvoľňovanie renínu a renálnych prostaglandínov. Navyše majú cirhotickí pacienti i zvieratá hyporeaktivitu na izoprenalín (Ramond, 1986). Znížená sympatiková aktivita má úlohu pri redukcii splachnickej arteriolárnej rezistencie.

Funkčné zmeny

Uvedené zmeny v angioarchitektonike sú príčinou portálnej ischémie hepatocytov, ktorá sa prejaví predovšetkým v oblasti za fibrotickým pruhom. Pôsobením hyperplastických nodulov a v dôsledku vytvárania artério-portálnych skratov trpí hypoxiou aj oblasť pred fibrotickým pruhom. V každom prípade sú však viac menej postihnuté všetky tri zóny s maximom lézií v III. zóne.

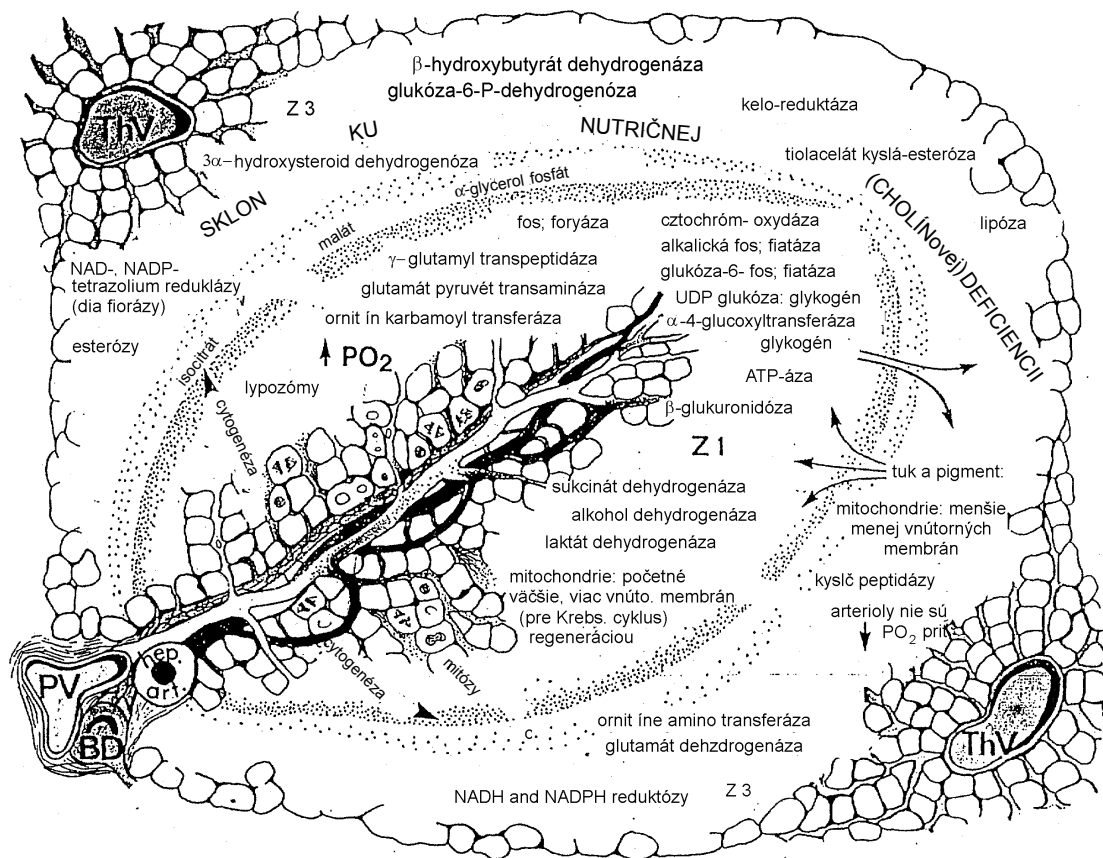
Hypoxia buniek I. a II. zóny sa prejaví zníženou proteosyntézou, dôsledkom poškodenia III. zóny je porucha v oxidácii, lipogenéze, glykogenogenéze a tvorbe pigmentu. Ďalším následkom hypoxie hepatocytov je zmena permeability ich bunkových membrán a uvoľnenie enzýmov do cirkulácie (obr. 5 a, b).

So vznikom relatívnej arterializácie, t.j. prevahou arteriálneho prekrvenia v pečeni vzniká otázka: nahradí arterializácia nedostatok portálnej krvi aj po funkčnej stránke? Experimentálne práce, ako aj klinická prax dokazujú, že arteriálna krv nie je schopná nahradiť v pečeni v plnom funkčnom rozsahu krv portálnu. Vyplyva to zrejme z rozdielneho biochemického zloženia arteriálnej a portálnej krvi.

Význam intrahepatálnych kolaterál spočíva v tom, že väčšina filtračnej a extrakčnej kapacity pečene sa obchádza. Takto je systémovej cirkulácii exponovaná väčšia časť vnútorných produktov ako obvykle. Tieto produkty zahŕňajúce toxické chemické látky, hormóny a baktérie, sú eliminované pomalšie v dôsledku zníženého hepatálneho klirensu. Intrahepatálne kolaterály týmto spôsobom významne ovplyvňujú metabolizmus portálnych substancií.

Záver

Poznanie patologickoanatomických, hemodynamických a funkčných zmien pri cirhóze pečene má význam pre rozširovanie diagnostických modalít pri hodnotení stupňa ochorenia. Uvedené mor-



Obr. 5b. Zonálne usporiadanie buniek podľa Rappaporta so znázornením metabolických zón a enzýmového vybavenia. Špecifické enzýmové aktivity určujú predomnantly metabolické funkcie v jednotlivých zónach acinu. ThV – terminálna hepatálna venula, PV – portálna vena, hep.art. – hepatálna artéria, BD – žilčovod.

Fig. 5b. Metabolic areas in the acini by Rappaport (1978). Specific enzyme activities indicate predominant metabolic functions in each of the microcirculatory zones of the acinus.

T.h.v.—terminal hepatic venule, P.V.—portal vein, BD—bile duct, hep.art.—hepatic artery. Z 1 – zone 1, Z 2 – zone 2, Z 3 – zone 3.

fologické a patofyziologické zmeny sa využívajú pri hodnotení progresie ochorenia rôznymi zobrazovacími metódami nielen v experimente, ale aj v klinickej praxi. Posúdenie funkčných zmien pri cirhóze sa využíva pomocou aplikácie eliminačných a biotransformačných funkčných testov, ako aj pomocou testov proteosyntetickej funkcie pečene (Kupčová, 1993, 1994, 1996). Snahou rôznych diagnostických metód je stanoviť s pokiaľ možno najväčšou pravdepodobnosťou riziko krvácania z ezofágových varixov, ako aj ďalšie prognostické ukazovatele progresie hepatálneho ochorenia. Nemej dôležité je posudzovanie efektu terapeutických prístupov v progresii chronického hepatálneho ochorenia. Na dokonalé zvládnutie známych diagnostických postupov a rozvoj nových diagnostických modalít je nevyhnutné poznanie patofyziologických mechanizmov zúčastňujúcich sa na vývoji cirhózy.

Literatúra

Benoit J.N., Zimmerman B., Premen A.J., Go V.L.W., Granger D.N.: Role of glucagone in splanchnic hyperemia of chronic portal hypertension. *Amer. J. Physiol.*, 251, 1986, s. G674—677.

Bolondi L., Bassi S.L., Gaiani S., Barbara L.: Doppler flowmetry in portal hypertension. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 5, 1990, s. 459—467.

Brenner B.M., Ballerman B.J., Gunning M.E., Zeidel M.L.: Diverse biological actions of atrial natriuretic peptide. *Physiol. Rev.*, 70, 1990, s. 665—699.

Fernandez-Seara J., Prieto J., Quiroga J. a spol.: Systemic and regional hemodynamics in patients with liver cirrhosis and ascites with and without functional renal failure. *Gastroenterology*, 97, 1989, s. 1304—1312.

Gerbes A.L.: Patophysiologie des Aszites bei Leberzirrhose. S. 98—109. In: Paquet K.L., Scholmerich J.: Pfortaderhochdruck. Basel, Karger 1994.

Glasa J., Holomán J.: Chronická hepatitída. *Lek. Listy*, 15, 1998, s. 3.

Goetz K.L.: Renal natriuretic peptide (urodilatin?) and atriopeptine: evolving concepts. *Amer. J. Physiol.*, 261, 1991, s. F921—932.

Hall J.E., Brand M.W.: The renin—angiotensin—aldosterone systems: renal mechanisms and circulatory homeostasis. In: Seldin D.W., Giebisch G.: The kidney: physiology and pathophysiology. New York, Raven Press 1992.

- Henriksen J.H., Bendtsen F., Sorensen T.I.A., Staeager C., Ring-Larsen H.:** Reduced central blood volume in cirrhosis. *Gastroenterology*, 97, 1989, s. 1506–1513.
- Kambayashi Y., Nakao K., Kimura H. a spol.:** Biological characterization of human brain peptide (BNP) and rat BNP: species-specific actions of BNP. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 173, 1990, s. 599–605.
- Kopp U.C., DiBona G.F.:** The neural control of renal function. S. 1157–1204. In: Seldin D.W., Giebisch G. (Eds.): *The kidney: physiology and pathophysiology*. New York, Raven Press 1992.
- Kupčová V., Turecký L., Brixová E.:** Eliminačná kapacita pre galaktózu a proteosyntetická funkcia pečene pri chronických hepatopatiách. *Bratisl. lek. Listy*, 95, 1994, č. 9, s. 395–401.
- Kupčová V., Turecký L., Brixová E.:** Drug elimination, galactose elimination capacity and proteosynthetic function of the liver in chronic liver diseases. *Progr. Hepato-Pharmacology*, 1, 1995, s. 278–285.
- Kupčová V., Turecký L., Szántová M., Beláček J.:** Galactose elimination capacity and proteosynthetic liver function in liver cirrhosis with portal hypertension and in patients after liver resection. S. 123–127. In: Monduzzi (Ed.): *2nd World Congress International HepatoPancreatoBiliary Association I. Liver*. Bologna, International Proceedings Division 1996, 507 s.
- Kupčová V., Turecký L., Brixová E.:** Determination of galactose elimination capacity after intravenous administration in patients with chronic liver diseases. *Bratisl. lek. Listy*, 94, 1993, č. 7, s. 354–360.
- Lebrec D.:** Animal models of portal hypertension. S. 101–113. In: Okuda K., Benhamou J.P. (Eds.): *Portal hypertension: clinical and pathophysiological aspects*. Tokyo, Springer Verlag 1991.
- Lebrec D.:** Haemodynamics. S. 121–132. In: Holstege A., Hahn E.G. a spol. (Eds.): *Portal hypertension*. Falk Symposium 79, 1995.
- Leen E., Goldberg J.A., Anderson J.R. a spol.:** Hepatic perfusion changes in patients with liver metastases: comparison with those patients with cirrhosis. *Gut*, 34, 1993, s. 554–557.
- Lopez—Novoa J.M., Rengel M., Hernando L.:** Dynamics of ascites formation in rats with experimental cirrhosis. *Amer. J. Physiol.* 238, 1980, s. F 353–357.
- MacMathuna P., Westaby D., Williams R.:** Portal hypertension: pathophysiology, diagnosis and treatment. S. 1296–1322. In: Millward-Sadler G.H., Wright R., Arthur M.J.P. (Eds.): *Wright's liver and biliary disease*. Vol. 2. London, Saunders 1992. **Moreau R., Lee S.S., Hadengue A., Ozier Y., Sicot C., Lebrec D.:** Relationship between oxygen transport and oxygen uptake in patients with cirrhosis: effects of vasoactive drugs. *Hepatology*, 9, 1989, s. 427–432.
- Okumura H., Aramaki T., Katsuta Y. a spol.:** Regional differences in peripheral circulation between upper and lower extremity in patients with cirrhosis. *Scand. J. Gastroenterol.*, 25, 1990, s. 883–889.
- Ramond M.J., Comoy E., Lebrec D.:** Alterations in isoprenaline sensitivity in patients with cirrhosis: evidence of abnormality of the sympathetic nervous activity. *Brit. J. clin. Pharmacol.*, 21, 1986, s. 191–196.
- Rappaport A.M.:** Hepatic circulation and structure. Ingelheim am Rhein, C.H. Boehringer Sohn 1978, 28 s.
- Ready J.B., Robertson A., D. Goff J.S., Rector W.:** Assessment of the risk of bleeding from esophageal varices by continuous monitoring of portal pressure. *Gastroenterology*, 100, 1991, s. 1403–1410.
- Schrier R.W., Arroyo V., Bernardi M., Epstein M., Henriksen J.H., Rodes J.:** Peripheral arterial vasodilatation hypothesis: A proposal for the initiation of renal failure in cirrhosis. *J. Hepatol.*, 6, 1988, s. 239–257.
- Szántová M., Goncalvesová E., Kupčová V.:** Portal hypertension in color Doppler ultrasound imaging. *Europ. J. Ultrasound, Elsevier*, 4, 1996, Suppl. 1, s. 50.
- Szántová M., Kupčová V., Makaiová I., Synak R.:** Arteriportal liver blood flow determination by a scintigraphic method in patients with diffuse and focal liver lesions. S. 159. In: *Abstracts of Invited Lectures, Poster Abstracts: New Trends in Hepatology, 1996, Falk Symposium No 92*.
- Szántová M., Goncalvesová E., Kupčová V., Turecký L.:** Duplex Sonography in diagnosis of intrahepatal portal hypertension. *J. Hepatology*, 26, 1997, Suppl. 1, s. 237.
- Tamada T., Moriyasu F., Ono S. a spol.:** Portal blood flow: Measurement with MR imaging. *Radiology*, 173, 1989, s. 639–644.
- Turecký L., Kupčová V., Synak R., Glasa J.:** Bielkoviny krvného séra u pacientov s chronickými ochoreniami pečene a liečba Flavobionom. I. Bieľkoviny akútnej fázy. *Čs. Gastroent. Výž.*, 42, 1988, č. 7, s. 424–429.
- Vianna A., Hayes P.C., Moscoso G. a spol.:** Normal venous circulation at the gastroesophageal junction: a route to understanding varices. *Gastroenterology*, 93, 1987, s. 876–889.
- Zoller W.G.:** *Duplexsonographie der Pfortader*. Basel, Karger 1991, 141 s.

Do redakcie došlo 24.3.1998.