

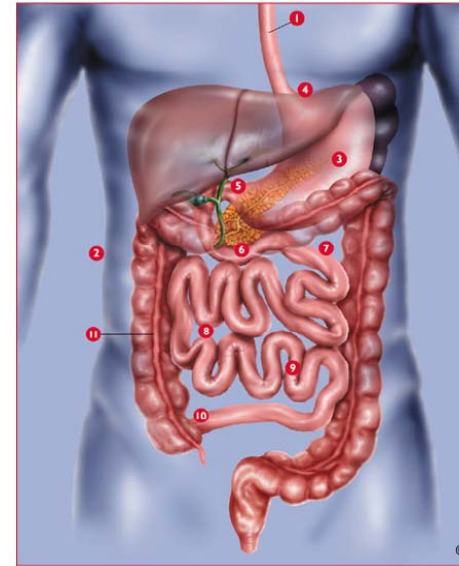
# Patofyziologie trávícího systému III

Tenké a tlusté střevo  
Digesce a absorpce  
Metabolické regulace za pre- a post-  
absorpční situace



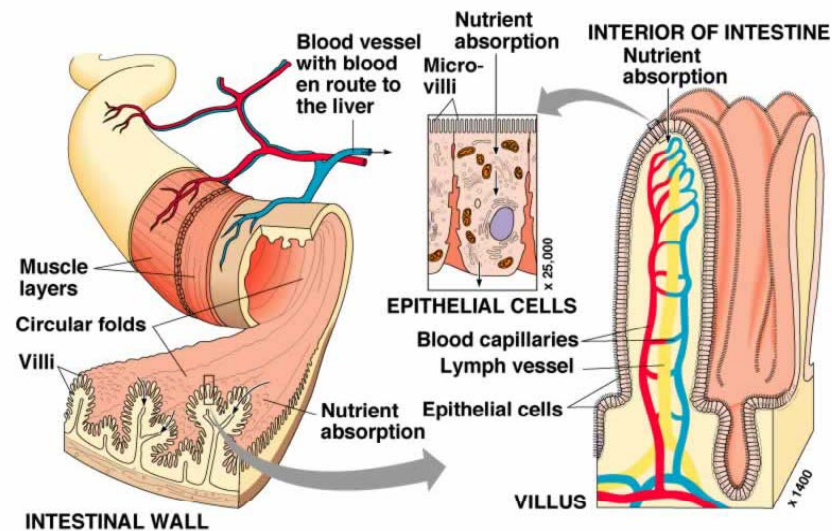
1

## GIT



- 1- jícen
- 2- orgány peritoneální dutiny
- 3- žaludek (~1.5l)
- 4- gastroesofageální spojení
- 5- pylorus
- 6- tenké střevo (4.5 – 6m)
  - 7- duodenum (~25 cm)
  - 8- jejunum (~ 2.5m)
  - 9- ileum
- 10- ileocekální chlopeč
- 11- tlusté střevo
  - vzestupný
  - horizontální
  - sestupný tračník
  - rektum + anus

## Tenké střevo – anatomie a histologie

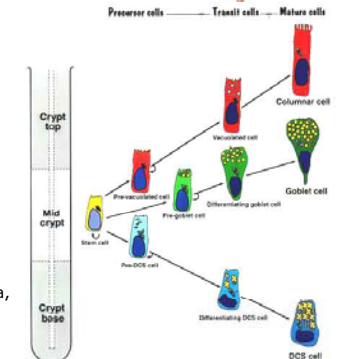


INTESTINAL WALL

©Addison Wesley Longman, Inc.

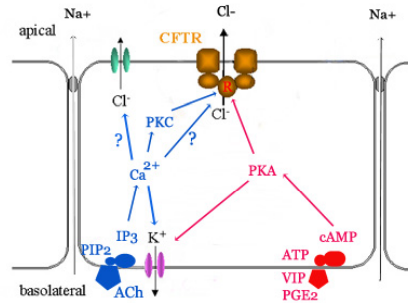
## Fyziologie tenk. střeva

- **nezastupitelný** orgán pro trávení a absorpci látek
  - velká funkční rezerva (cca 1/3 stačí)
- bb. tenkého střeva
  - enterocyty – trávení a resorbce
  - pohárkové bb. – produkce hlenu
  - Panethovy (granulární) bb. – imunitní ochrana
  - APUD bb. – produkce hormonů
- kr. zásobení (cca 10% srdečního výdeje) z a. mesenterica sup.
- funkce
  - trávení a resorbce - velká plocha
    - celk. délka 4.5-6m
    - ještě dále zvětšená Kerkringovými řasami a stř. klyky
    - ve výsledku 600> větší než pouhý válec
  - imunita
    - největší imunitní orgán!! – slizniční imunita
    - Peyerovy plaky + rozptýlené imunitní bb.
    - nespecifická: lysozym, defensiny, HCl, žluč, hlen
    - specifická: lymfocyty, IgA
  - motorická – peristaltika, segm. kontrakce
    - stimulace: gastrin, CCK, motilin, serotonin, inzulin
    - inhibice: glukagon, sekretin, adrenalin
  - sekrece
    - stř. šťáva: voda, NaCl, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, hlen, enzymy (karboxypeptidázy, stř. lipáza, disacharidázy, maltáza, laktáza, izomaltáza, ...)



4

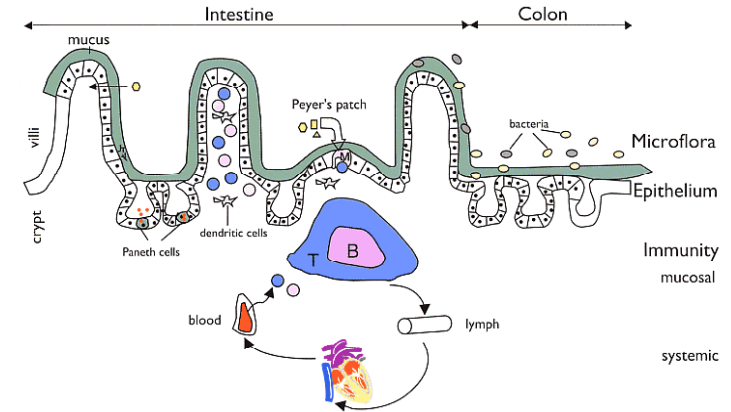
# Střevní sekrece a absorpce



5

- v jejunu a ileu (z bb. stř. krypt) se secernuje alkalická tekutina
  - voda
  - elektrolyty
  - hlen
- kontrola sekrece
  - hormony
  - léky
  - toxiny (např. cholera, dysenterie, E. coli)
- cesty absorpce ve střevě
  - pasivní difuze (konc. gradient)
    - vodními póry (např. urea, některé monosacharidy)
    - transmembránové (např. etanol, MK)
    - přes tight junctions (např. ionty, voda)
  - pomocí přenašečů
    - ionty, Glc, AK
  - aktivní transport na bazolaterální membráně
    - Na/K ATPáza vytváří konc. gradienty pro sekundárně aktivní transporty

# Střevní imunita



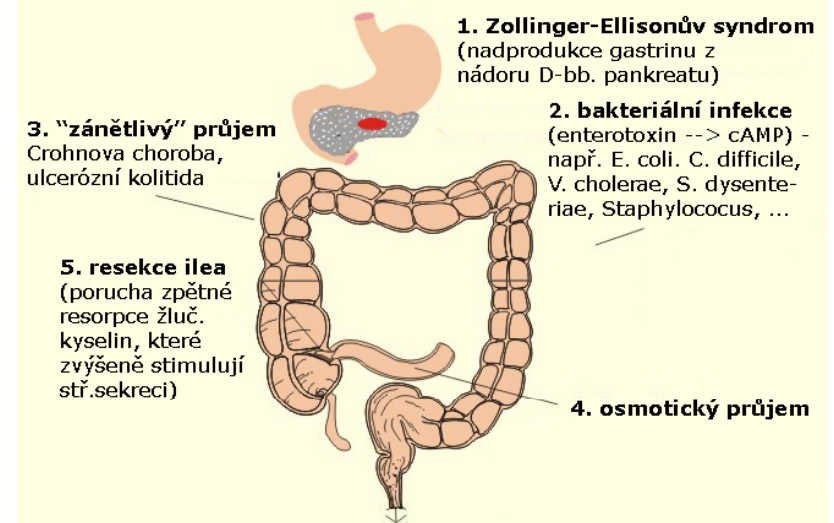
6

# Poruchy stř. sekrece a absorpce = průjem

- průjem = častější vypuzování stolice (>3x/den), která je často řidší konzistence, vede ke ztrátě tekutiny a elektrolytů GIT v objemu >500 ml/den
- vzniká při nepochybnosti mezi 3 zákl. faktory – sekrecí, resorpcí a motilitou
  - akutní
    - infekce
    - dietní chyba
    - produkty závadné potravy
  - chronický
    - zánětlivá onemocnění střeva (Crohnova nemoc, ulcerózní kolitida)
    - kolorektální karcinom
    - neurogenní (dráždivý tračník)
    - chron. pankreatitida, nemoci jater a žluč. cest
    - metabolické příčiny (uremie, hyperthyreóza, insuf. nadledvin atd.)
- etiologie
  - infekce
  - toxiny
  - dieta
  - neuropsychické (úzkost)
- patogeneze
  - ↑ osmotického tlaku (a tedy vody) ve stř. lumen = **osmotický**
    - typický při větším obsahu štěpných produktů živin ve střevě
      - deficit disacharidáz (např. laktázy)
      - požití nevstřebatelných solí (Mg, sulfáty), antacid
      - malabsorpční syndrom (deficit pankreat. enzymů, žluči, bakteriální přebujení, resekce střeva, obstrukce lymfatických cest)
  - ↑ sekrece Cl (a tedy vody) do stř. lumen = **sekreční**
    - bakteriální enterotoxiny (Vibrio cholerae, Shigella dysenteriae, E. coli, Clostridium difficile, Salmonella typhi)
    - MK a dekonjugované žluč. kyseliny
    - zánětlivá exudace (Crohnova nemoc, ulcerózní kolitida)
  - **hypomotilita**
    - některé regulační peptidy (VIP, serotonin, PGE)
- léčba – **REHYDRATACE !!!**

7

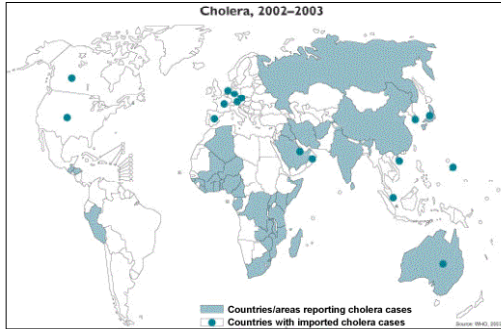
# Typy průjmů



8

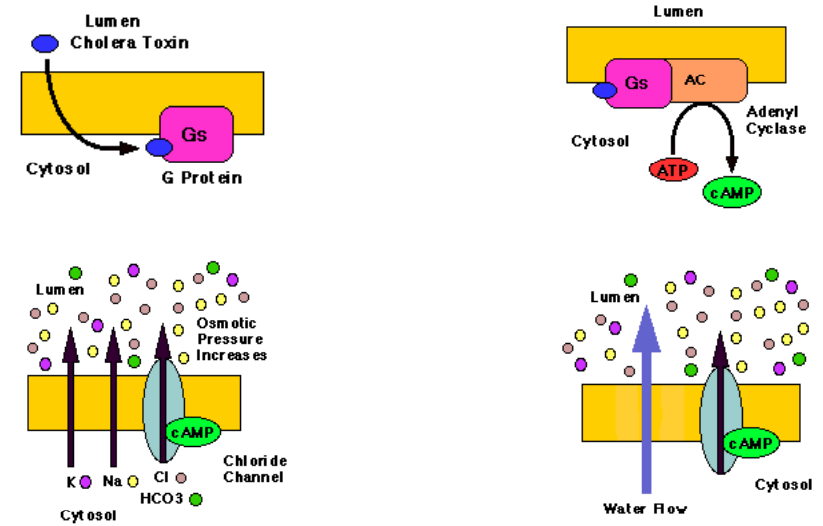
# Cholera

- *Vibrio cholerae*
  - produkuje toxin, který se váže na monosialogangliosidový receptor na luminální membráně enterocytů
  - aktivace cAMP signální kaskády a následně CFTR kanálu
  - sekrece Cl a Na (a tedy vody) do lumen střeva
    - produkce až 20l střevní tekutiny za den
- přenos kontaminovanou vodou (studně, řeky, jezera) a potravinami
- nosičství *V. cholerae*
  - žlučník
  - ~5% populace v endemických oblastech



9

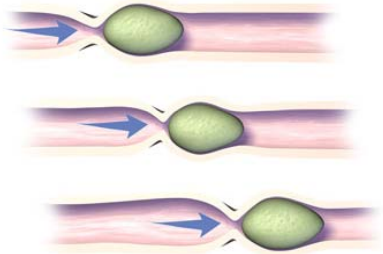
# Působení toxinu *V. cholerae*



10

# Stř. motilita a její poruchy

- koordinovaná kontrakce svalových vrstev střeva = **peristaltika**
  - nezbytná pro důkladné promísení obsahu střeva s pankreatickou šťávou a žlučí a aborální pohyb chymu
- regulace
  - peristaltika je spontánní nicméně intenzita je regulována
    - hormonálně (gastrin, sekretin, CCK, motilin, VIP, somatostatin, enteroglukagon, opioidy)
    - nervově (vegetativní nerv. syst.)
- typy pohybů
  - na lačno
    - spontánní kontrakce
    - migrating myoelectric complex (MMC) ~1x/1.5 hod
  - po jídle
    - segmentace ~ 10x/min
    - peristalze
- reflexy
  - intestino-intestinální
  - gasto-intestinální
  - ileogastrický
  - trauma jiných orgánů (např. gonád, ledvin, ...) vede k reflex. zástavě stř. peristaltiky (sympatikus) → atonie (paralytický ileus)
- poruchy
  - hypomotilita (exténně zástava = ileus)
  - hypermotilita
- léky ovlivňující stř. motilitu
  - záměrně - laxativa (sekreční, osmotická, emolienta, vláknina) x prokinetika
  - nežádoucí efekt - opiáty, sympatomimetika, anticholinergika, ...



11



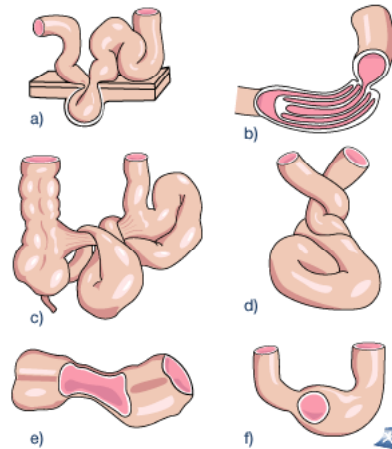
www.HelloCrazy.com

DR. BERG HANGGEL

12

# Ileus

- zástava střevní pasáže
  - **mechanický** = v důsledku překážky v lumen střeva anebo z vnějšku
    - intraluminální
      - obstrukce tumorem (e), žluč. kameny (f), striktury, zánět
    - extraluminální
      - srůstky, stlačení, herniace (a), invaginace (b), strangulace (c), volvulus (d)
  - **paralytický** nebo **spastický** = porucha motility
    - po operačním výkonu
    - akutní pankreatitida
    - bolest (kolika, trauma, infarkt myokardu)
    - peritonitida
    - hypokalemie
- nejdříve se projevívá zvýšením peristaltiky a snaha překonat překážku
- nad překážkou se hromadí voda, chymus a plyny
- výrazné rozpětí střeva působí překážku krevního zásobení střeva a později jeho nekrózu
- příčinou smrti – pokud není stav rychle chirurgicky vyřešen - je dehydratace, iontový rozvrat a toxémie (průnik bakterií ze střeva do oběhu)



13

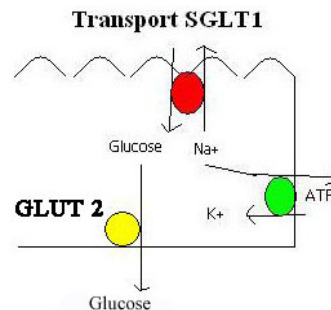
# Obstrukční a paralytický ileus



14

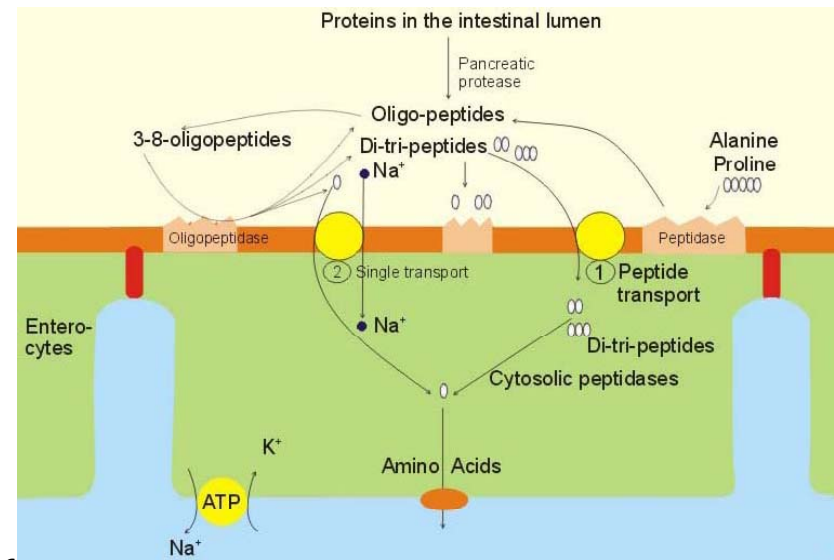
# Digestce a absorpce v tenk. střevě

- mechanismus
  - (1) pomalu pasivní difuzí
  - (2) rychle (ale saturovatelně) facilitovanými transporty
- lokalizace
  - duodenum a jejunum
    - hexózy, AK, di- a tripeptidy, vitaminy, MK, monoacylglyceroly, cholesterol, Ca, Fe, voda, ionty
  - ileum
    - vit. C a B<sub>12</sub>, žluč. kyseliny, cholesterol, voda, ionty
- sacharidy (zejm. poly- a disacharidy)
  - slinná  $\alpha$ -amyláza → pankreatická  $\alpha$ -amyláza → enzymy tenk. stř. (oligo- a disacharidázy)
  - absorpce pasivně (pentózy), SGLT1 (glukóza a galaktóza), GLUT5 (selektivně fruktóza)
- bílkoviny
  - endo- (pepsin, trypsin, chymotrypsin, elastáza) a exopeptidázy → pankreatické carboxy- a aminopeptidázy → peptidázy enterocytů
  - absorpce pasivně, facilitovaně (SLC, solute carriers - mnoho typů Na-dependentní nebo ne) a aktivně
  - v malém množství probíhá i absorpce intaktních proteinů (Ig mateřského mléka, antigeny, toxiny, ...)
- tuky (TGA, cholesterol estery a fosfolipidy)
  - pankreatická lipáza (min. slinná), cholesterol esteráza, fosfolipáza A → emulsifikace (konj. žluč. kyseliny!!) → absorpce difuzí → reesterifikace v enterocyty → chylomikrony



15

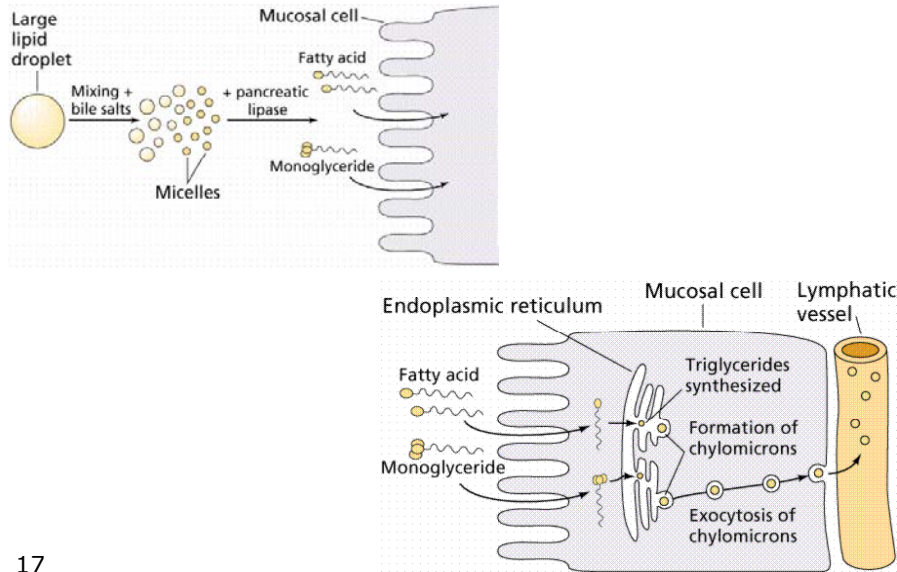
# Absorpce AK a peptidů ve střevě



16



# Absorpce lipidů v tenk. střevě



17

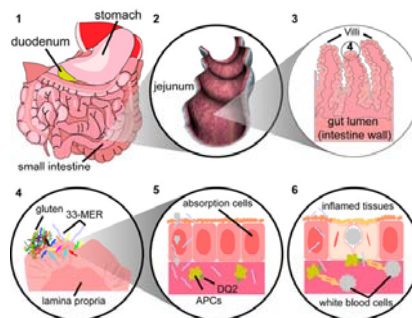
# Malabsorpční syndrom (MAS)

- **maldigestce** = porucha enzymatického štěpení v žaludku a střevě
- **malabsorpce** = porucha resorpce
- MAS je poruchou normálního sledu událostí:
  - mechanické předzpracování potravy (žvýkání, motorika žaludku) →
  - trávení v lumen žaludku a střeva účinkem secernovaných enzymů (žaludek, pankreas, žluč) →
  - trávení na sliznici střeva (enzymy kartáčového lemu) →
  - vstřebávání epitelem střeva → zpracování ve stř. buňce →
  - transport látek krví a lymfou do jater a syst. oběhu
- tedy **prakticky jakákoliv nemoc GIT** může vést při chronickém průběhu k MAS
- může se týkat
  - základních živin
    - sacharidy – nadýmání a flatulence, osmot. průjmy (např. deficit laktázy)
    - proteiny – úbytek svalstva, edémy (např. deficit specifických AK transportérů, chron. pankreatitida)
    - tuky – steatorhea, deficit vitamínů A, D, E, K (např. chron. pankreatitida, m. Crohn, m. Whipple, celiakie)
  - vitamínů
  - prvků (zejm. Fe, Ca, Mg)
  - žluč. kyselin (přerušení enterohepatálního oběhu)
  - kombinace všeho

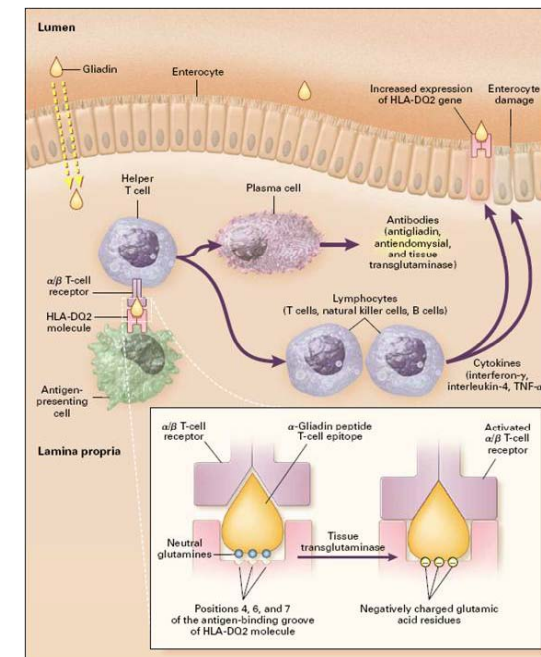
18

# MAS - vybrané příčiny - celiakie

- = celiakální sprue, gluten-senzitivní enteropatie
- autoimunitní reakce střevní sliznice na gluten (lepek) a jeho štěpné produkty (gliadiny)
- onemocnění se projeví u dítěte po zavedení stravy obsahující mouku (žitnou, pšeničnou, ječnou)
- patogeneze
  - genetická dispozice – varianty genu HLA II. třídy (DQ2 a DQ8 haplotypy)
    - často sdružena s jinými autoimun. nemocemi, např. T1DM
  - zevní faktory
    - lepek v dietě
    - infekce adenoviry (molekulární mimikry)
- průběh
  - imunizace (protilátky proti gliadinu, endomyozinu, retikulinu a cytotox. T-lymf.) – poškození enterocytů tenk. střeva
  - malabsorpce zákl. živin, vitamínů, prvků
    - podvýživa, nedostatečný růst, anemie, neuromuskulární poruchy
  - poruchy fertility
  - po 20-40 letech riziko lymfomu (50%) popř. karcinomu (10%) střeva



19



20

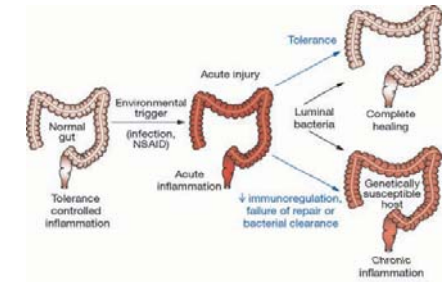
## MAS - vybrané příčiny - deficit laktázy

- vede k **intoleranci laktózy**
- extrémně častá porucha - bezpochyby díky tomu, že celoživotní schopnost trávit laktózu se považuje za běžný stav
  - u většiny savců a rovněž větší části lidské populace je aktivita laktázy omezena na dobu sání resp. kojení a velmi brzy po odstavení zaniká (pokles začíná okolo věku tří let a aktivita mizí cca ve věku deseti let)
  - výjimečná je tedy spíše schopnost trávit laktózu do dospělosti - **perzistence laktázy**
    - důsledek genetického polymorfismu (geografická distribuce je evidentně výsledkem genetické selekce) v promotoru genu pro laktázu
      - nejvyšší prevalence perzistence laktázy v Evropě je u Švédů a Dánů (cca 90 %)
      - u Čechů cca 70 %
      - nejnižší je u Turků (cca 20 %)
      - mimo Evropu je frekvence perzistence vysoká například u pouštních nomádských kmenů v severní Africe
        - » příčinou selekce perzistujícího haplotypu v zemích severozápadní Evropy mohla být např. lepší dodávka kalcia při celkově nižším slunečním svitu (vit. D)
- manifestace
  - pocitý střevního dyskomfortu po požití čerstvého mléka (ne tedy mléčných fermentovaných produktů jako sýr nebo jogurt)
  - průjem, flatulence, bolesti břicha

21

## Idiopatická zánětl. onemocnění

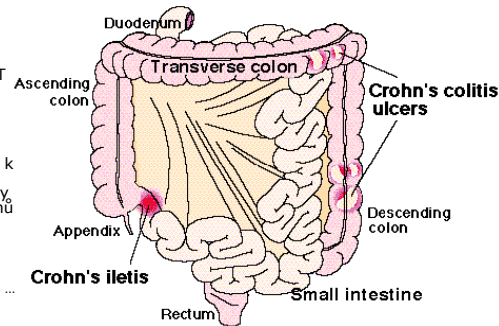
- angl. inflammatory bowel disease (IBD)
  - Crohnova choroba
  - ulcerózní kolitida
- v obou případech se uplatňuje
  - manifestace u mladých dospělých
  - genetická dispozice
  - abnormální reaktivita imunitního systému (T-lymf.) na stř. bakterie
  - porucha bariérové funkce stř. epitelu
- lokalizace
  - m. Crohn – jakákoliv část GIT
  - ulcerózní kolitis – pouze colon
- incidence roste v Evropě a sev. Americe
  - environmenální faktory



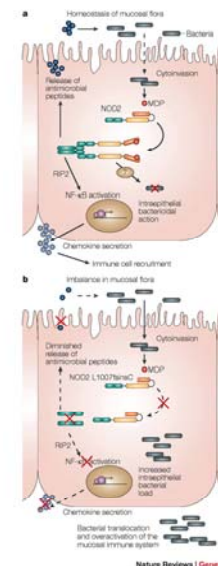
22

## Crohnova choroba

- = ileitis terminalis, enteritis regionalis
- chronické idiopatické zánětlivé onemocnění převážně tenkého střeva
  - ale může postihnout kterýkoliv úsek GIT počínaje ústní dutinou až po anus
  - projevuje se typicky mezi 3. až 6. dekádou, častěji u žen
- patogeneze (multifaktoriální)
  - genetické faktory (= dispozice) vedoucí k abnormální imunitní odpovědi střevní sliznice na přirozené bakteriální antigeny (>500 bakt. druhů) - produkce defensinů
    - mutace v genu CARD15
  - spouštěcí faktory nejsou známy (infekce?) = u sterilních zvířat se nerozvíjí
    - lipopolysacharid, peptidoglykan, flagellin, ...
- průběh – typicky střídání exacerbace/remise
  - zánět stř. stěny má granulomatózní charakter, postihuje všechny vrstvy stěny
  - vznikají vředy a krvácení
  - penetrované vředy vedou ke vzniku píštělí (často periproktální)
  - postižené okruhy se střídají s nepostiženými
- projevy
  - exacerbace
    - bolest břicha, průjem, teploty, křeče břicha, krev ve stolici (enterorhagie)
  - artritida
  - postižení očí (uveitidy)



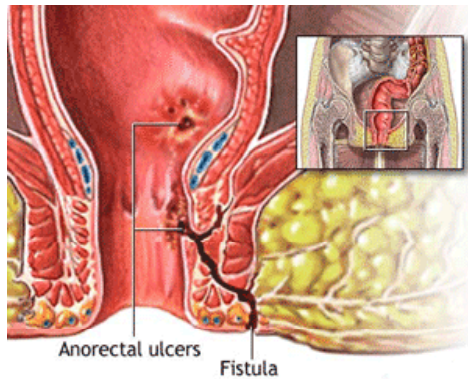
## Reakce na intraluminální bakterie – normálně stav "kontrolovaného zánětu"



- intracelulární rekognice komponent stěny bakterií (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs), např. muramyl-dipeptide (MDP) prostřednictvím NOD2 (produkt CARD15 genu) vede oligomerizaci a aktivaci NF- $\kappa$ B
  - sekrece chemokinů a defensinů Panethovými bb.
- varianty NOD2 asociované s Crohnovou ch. vedou k deficientní epitheliální odpovědi, ztrátě bariérové funkce a zvýš. expozici stř. mikroflóry
  - porucha sekrece chemokinů a defensinů
  - porucha exprese pattern-recognition receptors (PRRs), např. Toll-like receptory
  - produkce zánětl. cytokinů
  - aktivace dendritických bb. a produkce Ig a aktivace Th1 lymf.

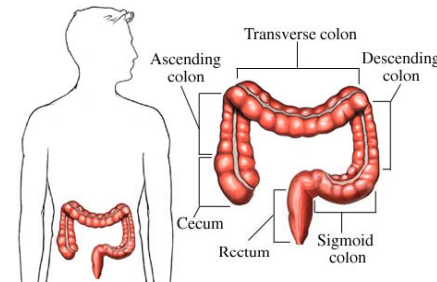
23

# Crohnova nemoc

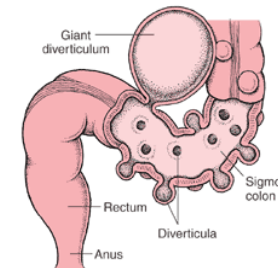


25

# Patofyziologie tlustého střeva



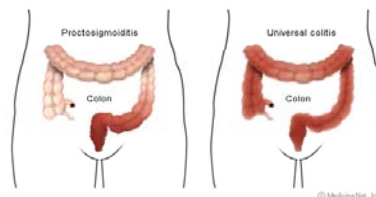
- funkce
  - resorpce vody (0.5-1l/24h)
    - celk. délka
  - motorická
- zákl. patologie
  - zácpa (obstipace)
  - divertikulóza
    - event. divertikulitida
  - polypóza
  - karcinom
    - hereditární
      - polypózní
      - non-polypózní
    - nehereditární (sporadický)



26

# Ulcerózní kolitida

- max. incidence 20 – 40. rok věku
- typicky bílá rasa, severní gradient
- zánět je limitován na sliznici
  - zánět začíná na spodině Lieberkuhnových krypt. tl. střeva (infiltrace imun. bb.)
    - zejm. rektum a sigmoideum
  - hyperemie sliznice, abscesy v kryptách a ulcerace, krvácení, zánětl. pseudopolypy, event. striktury
- průběh onemocnění
  - periodický = exacerbace a remise (průjem, krvácení, bolest, teploty)
  - extraintestinální manifestace (5 – 15%): polyartritida, osteoporosa, uveitida, cholangitida
  - chronicky anemie, striktury, hemoroidy, karcinom



27



28