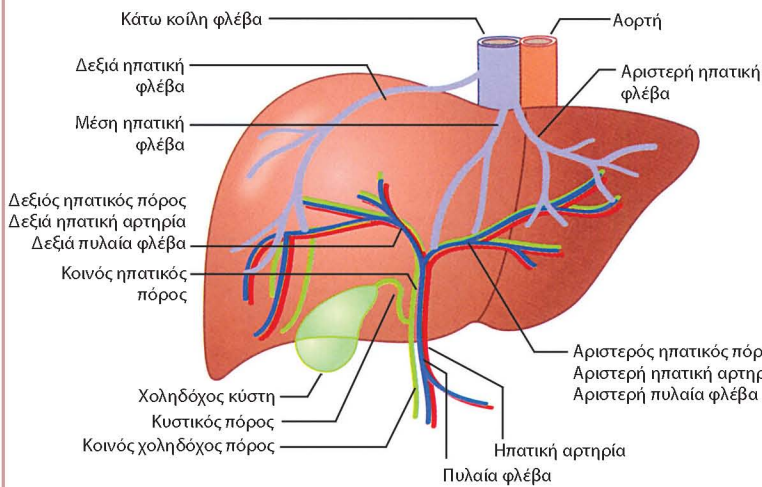


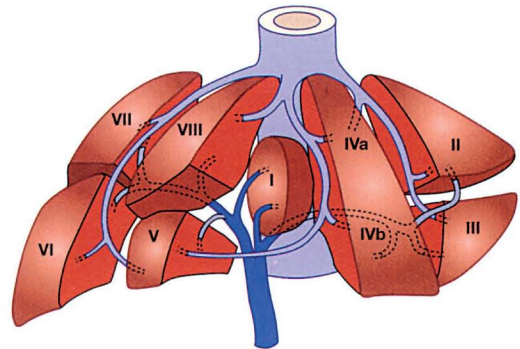
1

Ανατομία και δομή ήπατος και χοληφόρων

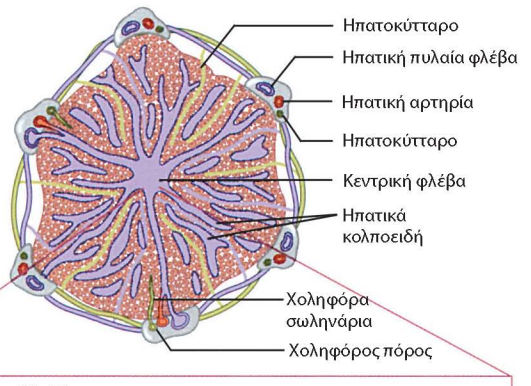
Αιματική παροχή του ήπατος



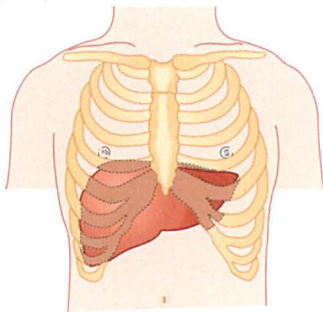
Τμήματα του ήπατος



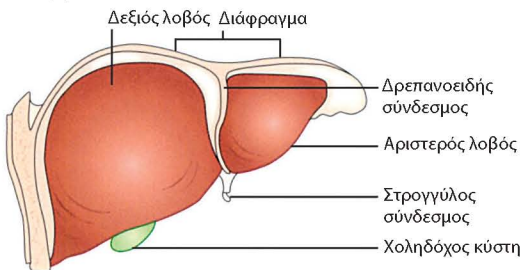
Βασική δομή του ηπατικού λοβίου



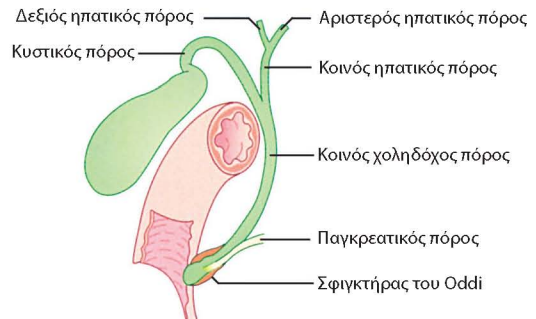
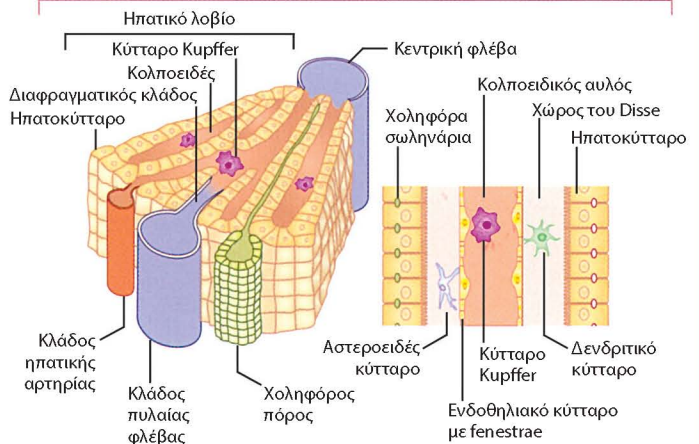
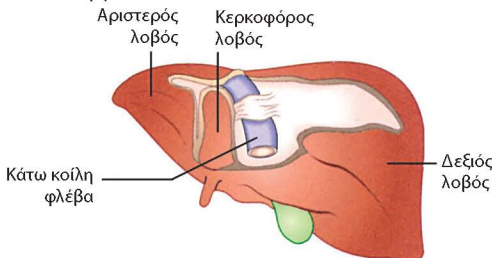
Εντόπιση του ήπατος



Πρόσθια όψη



Οπίσθια όψη



Ανάπτυξη

Το ήπαρ ξεκινά ως μια κενή ενδοδερμική πτυχή από το πρόσθιο έντερο (δωδεκαδάκτυλο) την τρίτη εβδομάδα της κύησης. Στη συνέχεια, η πτυχή αυτή διαχωρίζεται σε ηπατικά και χολικά στοιχεία. Το ηπατικό μέρος περιέχει διδύναμα προγονικά κύτταρα που διαφοροποιούνται σε ηπατοκύτταρα και κύτταρα πόρων, τα οποία σχηματίζουν τις πρώιμες χολικές πλάκες των πόρων. Αυτά τα ταχέως πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα διεισδύουν στον γειτονικό μεσοδερμικό ιστό (εγκάρσιο διάφραγμα) και συναντούν ένα αναπτυσσόμενο πλέγμα τριχοειδών αγγείων από τις λεικιθικές και ομφαλικές φλέβες, τα οποία σχηματίζουν τα κολποειδή. Η χοληδόχος κύστη και οι εξωηπατικοί χοληφόροι πόροι σχηματίζονται από τη σύνδεση αυτών των πολλαπλασιαζόμενων κυττάρων και του προσθίου εντέρου. Η δομή του ήπατος σχηματίζεται από επιθηλιακές ηπατικές χορδές που διαφοροποιούνται σε ηπατοκύτταρα, χοληφόρα σωληνάρια και ηπατικούς πόρους. Η χολή ρέει από τη 12η εβδομάδα. Τα κύτταρα Kupffer προέρχονται από κυκλοφορούντα μονοκύτταρα, ενώ τα ηπατικά αστεροειδή κύτταρα προέρχονται από υπομεσοθηλιακά κύτταρα.

Μακροσκοπική ανατομία ήπατος και χοληφόρων

Το ήπαρ είναι το μεγαλύτερο εσωτερικό όργανο, με βάρος 1,2–1,5 kg. Περιβάλλεται από μια κάψα συνδετικού ιστού (κάψα του Gleason). Εντοπίζεται στο δεξιό άνω τεταρτημόριο της κοιλίας, προστατευμένο από τις πλευρές, και μετακινείται με την αναπνοή λόγω της σύνδεσής του με το διάφραγμα. Το άνω όριο βρίσκεται στο επίπεδο των θηλών/5^η πλευρά. Το ήπαρ αποτελείται από δύο λοβούς, τον μεγαλύτερο **δεξιό λοβό**, που επίσης περιλαμβάνει τον **κερκοφόρο** (οπίσθια επιφάνεια) και τον **τετράπλευρο** (κατώτερη επιφάνεια) λοβό, και τον **αριστερό λοβό**. Οι δύο λοβοί διαχωρίζονται εμπρός από τον **δρεπανοειδή σύνδεσμο**, πίσω από τον **φλεβώδη σύνδεσμο** και κάτω από τον **στρογγύλο σύνδεσμο**. Η **μέση ηπατική φλέβα** διέρχεται μεταξύ του αριστερού και του δεξιού λοβού. Το ήπαρ μπορεί να χωριστεί περαιτέρω σε οκτώ τμήματα βάσει των διακλαδώσεων των δεξιών, μέσων και αριστερών ηπατικών φλεβών.

Ο **δεξιός** και ο **αριστερός ηπατικός χοληδόχος πόρος** εξέρχονται του ήπατος και ενώνονται στην πύλη, για να σχηματίσουν τον **κοινό ηπατικό πόρο**. Η **χοληδόχος κύστη** εντοπίζεται πάνω από το εγκάρσιο κόλον. Το σώμα της χοληδόχου κύστης στενεύει στον αυχένα πριν μετατραπεί στον κυστικό πόρο. Ο **κυστικός πόρος**, στη συνέχεια, συμμετέχει στο σχηματισμό του **κοινού χοληδόχου πόρου**. Ο κοινός χοληδόχος πόρος βρίσκεται μπροστά από την πυλαία φλέβα και περνά πίσω από το πρώτο τμήμα του δωδεκαδακτύλου πριν εισέλθει στο δεύτερο τμήμα του δωδεκαδακτύλου. Ενώνεται με τον παγκρεατικό πόρο, για να φτιάξουν έναν κοινό αγωγό, τη **λήκυθο του Vater**. Στο δωδεκαδάκτυλο, η λήκυθος σχηματίζει ένα μεμβρανώδες έπαρμα, τη **μείζονα δωδεκαδακτυλική θηλή**. Ο **σφιγκτήρας του Oddi** περιέχει επιμήκεις και κυκλικές μυϊκές ίνες και αποτελεί το δωδεκαδακτυλικό στοιχείο του κοινού χοληδόχου πόρου· συσπάται περιοδικά, ελέγχοντας έτσι την απελευθέρωση χολής.

Αιματική και λεμφική παροχή

Το ήπαρ διαθέτει διπλή αιματική παροχή από την **πυλαία φλέβα** και την **ηπατική αρτηρία**. Κατά προσέγγιση 25% της αιμάτωσης του ήπατος παρέχεται από την ηπατική αρτηρία, η οποία εκφύεται από το **κοιλιακό στέλεχος**. Η πυλαία φλέβα προσφέρει το 75% της αιμάτωσης του ήπατος και επιστρέφει φλεβικό αίμα από τον γαστρεντερικό σωλήνα

και τον σπλήνα. Αμφότερα τα αγγεία εισέρχονται στο ήπαρ μέσω της **πύλης του ήπατος**. Εντός της πύλης, η πυλαία φλέβα και η ηπατική αρτηρία διαχωρίζονται στους δεξιούς και αριστερούς κλάδους τους που αιματώνουν τους αντίστοιχους λοβούς πριν κατανεμηθούν στα τμήματα του ήπατος, όπου το αίμα ρέει στα **κολποειδή** μέσω των πυλαίων διαστημάτων. Κατόπιν, το αίμα εγκαταλείπει τα κολποειδή και εισέρχεται σε παρακλάδια των ηπατικών φλεβών (μέση, δεξιά και αριστερή) πριν φτάσει στην **κάτω κοίλη φλέβα**. Ο κερκοφόρος λοβός δέχεται ξεχωριστή αιματική παροχή από την πυλαία φλέβα και την ηπατική αρτηρία, ενώ η ηπατική του φλέβα εκβάλλει απευθείας στην κάτω κοίλη φλέβα.

Η **κυστική αρτηρία** προμηθεύει με αίμα τη χοληδόχο κύστη· το αίμα διοχετεύεται μέσω της **κυστικής φλέβας**. Το μεγαλύτερο μέρος της αιματικής παροχής των χοληδόχων πόρων προέρχεται από την **παλινδρομη δωδεκαδακτυλική και τη δεξιά ηπατική αρτηρία**.

Η λέμφος συλλέγεται στα πυλαία διαστήματα και εισέρχεται σε μεγαλύτερα αγγεία πριν από την είσοδό της στους ηπατικούς πόρους.

Μικροσκοπική δομή του ήπατος

Οι λοβοί του ήπατος απαρτίζονται από μικροσκοπικές μονάδες εξαγωνικού σχήματος που καλούνται **λόβια (lobules)**. Η **αδενοκυψέλη** (acinus) είναι η λειτουργική δομική μονάδα του ήπατος. Είναι ελλειπτικού σχήματος έχει μια **πυλαία τριάδα** στο κέντρο και μια **κεντρική φλέβα** σε κάθε πόλο και αποτελείται από τρεις ζώνες:

- Ζώνη 1: **περιπυλαία**. Περιέχει το περισσότερο οξυγονωμένο αίμα. Είναι η πιο ευπαθής σε βλάβη από τοξίνες που φτάνουν στο ήπαρ. Πραγματοποιεί το μεγαλύτερο μέρος της μεταβολικής δραστηριότητας.
- Ζώνη 2: **μεσαία ζώνη**
- Ζώνη 3: **κεντρολοβιώδης**. Πλησιέστερα στην κεντρική φλέβα. Η πιο ευπαθής σε ισχαιμική βλάβη.

Τα **ηπατοκύτταρα** είναι οργανωμένα σε δοκίδες οι οποίες ακτινοβολούν από την κεντρική φλέβα. Κολποειδή γεμάτα με αίμα σχηματίζουν δίκτυα μεταξύ των ηπατοκυττάρων τα οποία περιβάλλονται από ένα θυριδωτό ενδοθήλιο. Μεταξύ των ηπατοκυττάρων και των **κολποειδών ενδοθηλιακών κυττάρων** βρίσκεται ο **περικολποειδικός χώρος του Disse**, ο οποίος περιέχει τα κύτταρα Kupffer και τα ηπατικά αστεροειδή κύτταρα. Τα **κύτταρα Kupffer** έχουν φαγοκυτταρικές ιδιότητες και αποτελούν τα τοπικά μακροφάγα του ήπατος. Τα ηπατικά αστεροειδή κύτταρα αποθηκεύουν βιταμίνη Α και παράγουν κολλαγόνο ως απάντηση σε τραύμα. Στα τοιχώματα των κολποειδών, εμφανίζονται μικρολάχνες οι οποίες αυξάνουν τη συνολική διαθέσιμη επιφάνεια για μεταφορά οξυγόνου, θρεπτικών ουσιών κ.ο.κ. μεταξύ κολποειδικού αίματος και ηπατοκυττάρων. Τα **χοληφόρα σωληνάρια** σχηματίζονται από ένα κανάλι μεταξύ των επιφανειών δύο γειτονικών ηπατοκυττάρων και σφραγίζονται από **ζωνικούς φραγμούς**. Ενώνονται, για να σχηματίσουν μικρούς χοληδόχους πόρους στα πυλαία διαστήματα μέσω εκροής στους **αγωγούς του Hering**. Οι αγωγοί αυτοί διοχετεύουν χολή στους μικρούς χοληδόχους πόρους των πυλαίων διαστημάτων.

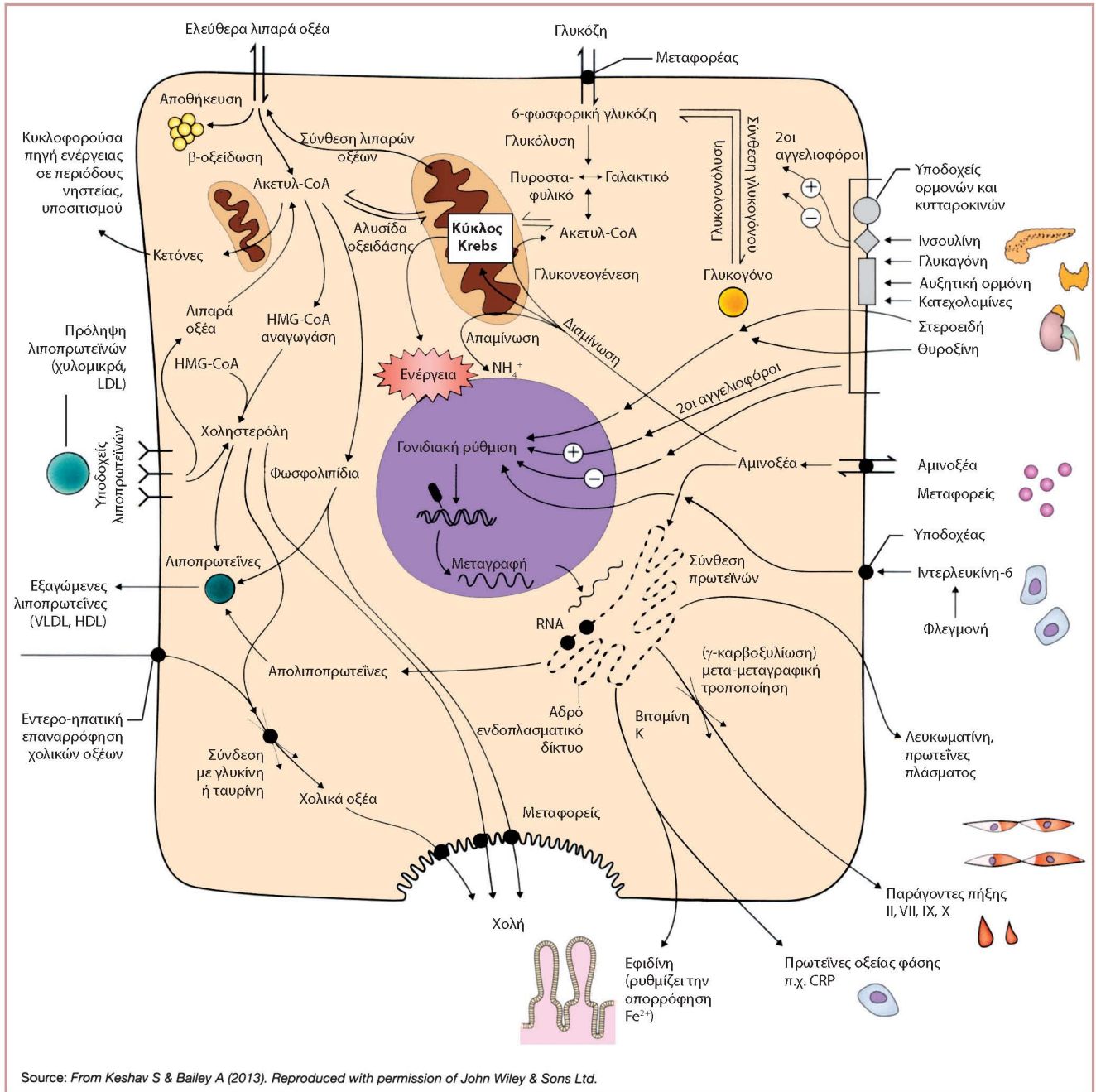
Ανατομικές ανωμαλίες

Λοβός Riedel

Πρόκειται για μια ανατομική παραλλαγή χαρακτηριζόμενη από μια προς τα κάτω προβολή του δεξιού λοβού του ήπατος. Μετακινείται με την αναπνοή και μπορεί να κατέλθει μέχρι και τον δεξιό λαγόνιο βόθρο. Συχνότερα, εμφανίζεται σε γυναίκες και, στις περισσότερες περιπτώσεις, δεν δημιουργεί συμπτώματα.

2

Μεταβολισμός και λειτουργία ήπατος



Source: From Keshav S & Bailey A (2013). Reproduced with permission of John Wiley & Sons Ltd.

Μεταβολισμός

Το ήπαρ είναι ένα ιδιαίτερα πολύπλοκο όργανο, όσον αφορά τη μεταβολική του λειτουργία. Η κατανόηση της βασικής μεταβολικής λειτουργίας του ήπατος επιτρέπει στον γιατρό να αναγνωρίσει πώς οι ασθενείς εμφανίζονται τόσο με οξεία όσο και με χρόνια ηπατική νόσο. Προς το παρόν, δεν υφίστανται τεχνητές συσκευές που να μπορούν να μιμηθούν την ηπατική μεταβολική λειτουργία.

Υδατάνθρακες

Το ήπαρ παίζει βασικό ρόλο στην παραγωγή γλυκόζης και στην ομοίωση. Είναι η κύρια αποθήκη γλυκόζης στο σώμα, με τη μορφή του γλυκογόνου. Σε κατάσταση νηστείας, το γλυκογόνο μπορεί να αποδομηθεί μέσω γλυκογονόλυσης, στα περιτυλαία ηπατοκυττάρων, ώστε τα επίπεδα γλυκόζης αίματος να διατηρηθούν φυσιολογικά. Η γλυκονεογένεση παράγει γλυκόζη, χρησιμοποιώντας ως πηγές γαλακτικό οξύ, πυροσταφυλικό οξύ, αμινοξέα και γλυκερόλη. Τα κετονικά σώματα και τα

λιπαρά οξέα χρησιμεύουν σε περιπτώσεις παρατεταμένου υποσιτισμού. Η γλυκόλυση περιλαμβάνει τη μετατροπή της 6-φωσφορικής γλυκόζης σε πυροσταφυλικό. Το πυροσταφυλικό μετατρέπεται σε γαλακτικό υπό αναερόβιες συνθήκες από το ένζυμο γαλακτική δεϋδρογενάση (LDH) ή σε ακετυλο-συνένζυμο Α.

Λιπίδια

Τα λιπίδια που προσλαμβάνονται μέσω της τροφής μεταφέρονται ως χυλομικρά και προσλαμβάνονται από το ήπαρ. Το ήπαρ μεταβολίζει τα λιπίδια αυτά για την παραγωγή χοληστερόλης, φωσφολιπιδίων, τριγλυκεριδίων και ελεύθερων λιπαρών οξέων. Τα λιπίδια αυτά, στη συνέχεια, ανασχηματίζονται ως λιποπρωτεΐνες πριν μεταφερθούν στο υπόλοιπο σώμα. Οι λιποπρωτεΐνες δημιουργούνται από απολιποπρωτεΐνες και υδροφοβα λιπίδια. Σημαντικές λιποπρωτεΐνες αποτελούν οι λιποπρωτεΐνες πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL), οι λιποπρωτεΐνες υψηλής πυκνότητας (HDL) και οι λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (LDL).

Πρωτεΐνες

Τα αμινοξέα που απορροφώνται από το λεπτό έντερο εισέρχονται στο ήπαρ μέσω της πυλαίας φλέβας. Τα ηπατοκύτταρα μεταφέρουν αμινοξέα μέσω συστημάτων που εξαρτώνται και συστημάτων που δεν εξαρτώνται από το νάτριο. Κατόπιν τα αμινοξέα υφίστανται διαμίνωση ή απαμίνωση σε κετοξέα τα οποία μεταβολίζονται μέσω του κύκλου Krebs ή του κύκλου του κιτρικού οξέος.

Ορμόνες και βιταμίνες

Η ινσουλίνη, η γλυκαγόνη, τα οιστρογόνα, οι κορτικοστεροειδείς ορμόνες και η αυξητική ορμόνη καταβολίζονται στο ήπαρ. Ο μεταβολισμός της βιταμίνης D επίσης συμβαίνει στο ήπαρ (μετατροπή της χοληκαλσιφερόλης σε 25-υδροξυ-χοληκαλσιφερόλη).

Μεταβολισμός φαρμάκων

Τα φάρμακα μεταβολίζονται εντός του ήπατος σε 3 διακριτές φάσεις:

- **Αντιδράσεις 1ης φάσης.** Τα φάρμακα υφίστανται μείωση ή οξειδωση κυρίως μέσω της υπεροξειγενείας του κυτοχρώματος P450 (CYP) και κυρίως εντός του ενδοπλασματικού δικτύου. Τα CYP1, CYP2, CYP3 και ειδικότερα το CYP3A4 παίζουν κυρίαρχο ρόλο στο μεταβολισμό των φαρμάκων
- **Αντιδράσεις 2ης φάσης.** Τα φάρμακα ή οι μεταβολίτες τους υφίστανται σύζευξη με γλυκουρονικό οξύ, θειικό οξύ, οξικό οξύ, γλυκίνη, γλουταθειόνη ή με μια μεθυλομάδα. Η σύζευξη πραγματοποιείται μέσα στο κυτταρόπλασμα των ηπατοκυττάρων μέσω διφωσφογλυκουρονικής-γλυκουρονοσυλτρανσφεράσης της ουριδίνης (uridine diphosphoglucuronate-glucuronosyltransferase –UGT), θειοτρανσφερασών και S-τρανσφεράσης της γλουταθειόνης. Τα συζευγμένα προϊόντα είναι πιο διαλυτά.
- **Αντιδράσεις 3ης φάσης.** Τα φάρμακα και τα προϊόντα τους μεταφέρονται στη χολή. Η έκκρισή τους στη χολή διαμεσολαβείται από μεταφορές εξαρτώμενες από την τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP)

Σύνθεση

Πρωτεΐνες

Η πιο σημαντική πρωτεΐνη που συντίθεται στο ήπαρ είναι η λευκωματίνη. Καθημερινά, παράγονται 10–12 g λευκωματίνης. Η λευκωματίνη βοηθά στη μεταφορά χοληρυθρίνης, ορμονών και λιπαρών οξέων, αδιάλυτων στο νερό. Η υπολευκωματιναιμία είναι συνήθης σε χρόνια ηπατική νόσο, αλλά μπορεί να συμβεί και σε περιπτώσεις ασθενών με βαριά ασθένεια, βαριά σήψη ή απώλεια πρωτεϊνών, είτε μέσω του εντέρου (εντεροπάθεια με απώλεια πρωτεϊνών) είτε μέσω των νεφρών (νεφρωσικό σύνδρομο). Οι γ-σφαιρίνες δεν παράγονται στο ήπαρ. Άλλες πρωτεΐνες που συντίθεται στο ήπαρ είναι οι μεταφορικές πρωτεΐνες τρανσφερίνη και σερουλοπλασμίνη, η α1-αντιθρυψίνη, α-εμβρυϊκές πρωτεΐνες, η α2-μακροσφαιρίνη, πρωτεΐνες του συμπληρώματος, το ινωδογόνο και η φερριτίνη. Οι ηπατικές πρωτεΐνες είναι επίσης πρωτεΐνες οξειδίας φάσης και απελευθερώνονται από το ήπαρ, σε περίπτωση ηπατικής βλάβης (π.χ. C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, φερριτίνη, συμπλήρωμα, σερουλοπλασμίνη και ινωδογόνο).

Το ήπαρ παράγει επιπλέον συγκεκριμένους παράγοντες πήξης (II, V, VII, IX και X). Η διαδικασία αυτή γίνεται μέσω μιας γ-καρβοξυλίωσης εξαρτώμενης από τη βιταμίνη K.

Χολή

- Κατά προσέγγιση, ημερησίως παράγονται 600 mL αλκαλικής χολής. Αυτή αποτελείται από:
 - Πρωτογενή χολικά οξέα: χολικό οξύ και χηνοδεοξυχολικό οξύ (σχηματιζόμενο από χοληστερόλη).
 - Δευτερογενή λιπαρά οξέα: δεοξυχολικό και λιθοχολικό οξύ.
 - Φωσφολιπίδια.
 - Χοληστερόλη.
 - Χοληρυθρίνη (βλ. Κεφάλαιο 7).
 - Συζευγμένα φάρμακα και ενδογενή απόβλητα.
 - Na⁺, Cl⁻, HCO₃⁻, χαλκό.

Χολικά οξέα

Η σύνθεση των χολικών οξέων γίνεται μέσω ενός κύκλου αρνητικής ανατροφοδότησης. Τα χολικά οξέα συντίθενται είτε μέσω 7α-υδροξυλίωσης της χοληστερόλης από το CYP7A1 (κλασική οδός), που οδηγεί στη σύνθεση χολικού και χηνοδεοξυχολικού οξέος, είτε μέσω του CYP27 (εναλλακτική οδός), που οδηγεί στη σύνθεση χηνοδεοξυχολικού οξέος. Τα χολικά οξέα ενώνονται στο ήπαρ με τα αμινοξέα γλυκίνη ή ταυρίνη και έτσι προλαμβάνεται η κατακρήμνισή τους και επιτρέπεται η απορρόφησή τους από τον τελικό ειλεό. Τα χολικά οξέα εκκρίνονται στα χοληφόρα σωληνάκια μέσω μεταφορέων που διεγείρονται από το ATP και στη συνέχεια αποθηκεύονται στη χοληδόχο κύστη. Τα μη-συζευγμένα χολικά οξέα εκκρίνονται μέσω της πρωτεΐνης εξαγωγής χολικών αλάτων (biliary salt export protein –BSEP). Τα χολικά οξέα επαναπορροφώνται στον τελικό ειλεό και εισέρχονται στο πυλαίο φλεβικό σύστημα πριν δεσμευτούν από τα ηπατοκύτταρα.

Αμμωνία

Η αμμωνία δημιουργείται μετά τη διάσπαση των αμινοξέων και κατόπιν μετατρέπεται σε ουρία πριν εκκριθεί μέσω των νεφρών. Η αμμωνία που δεν διασπάται σε ουρία, ανασυντίθεται σε γλουταμίνη.

Λιπίδια

Χοληστερόλη

Η χοληστερόλη συντίθεται κυρίως στο ήπαρ. Εντοπίζεται στις κυτταρικές μεμβράνες και αποτελεί πρόδρομο των χολικών οξέων και των στεροειδών ορμονών. Η χοληστερόλη αποθηκεύεται στο ήπαρ ως χολεστερικός εστέρας. Εκκρίνεται από το ήπαρ στη χολή. Η σύνθεσή της αυξάνεται μετά από απόφραξη χοληφόρων, την εκτομή τελικού ειλεού και τη χρήση κορτικοστεροειδών. Η σύνθεσή της μειώνεται από τις στατίνες (αναστολή της μετατροπής του 3-υδροξυ-3-μεθυλογλουταρυλικού (3-hydroxy-3-methylglutaryl –HMG) σε μεβαλονικό μέσω αναστολής της HMG CoA αναγωγής), τη νηστεία, τις φυτικές ίνες και τα χολικά άλατα.

Φωσφολιπίδια

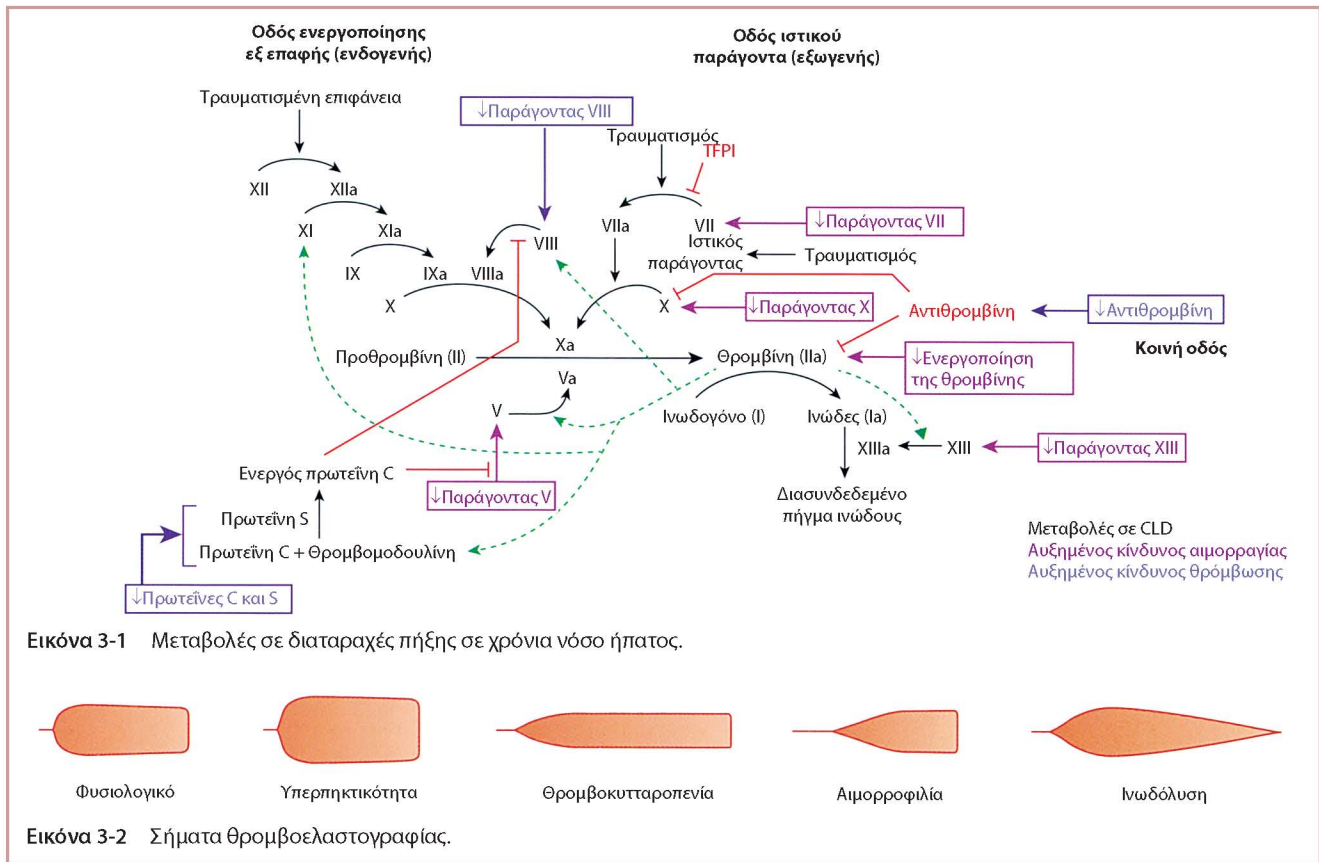
Τα φωσφολιπίδια είναι ένα σημαντικό συστατικό των κυτταρικών μεμβρανών. Το πιο άφθονο είναι η λεκθίνη (φωσφατιδυλική χολίνη). Εκκρίνονται στη χολή.

Ανοσολογική λειτουργία

Το αίμα που φτάνει στο ήπαρ μέσω της πυλαίας φλέβας είναι πλούσιο τόσο σε βακτήρια όσο και σε άλλα ξένα παθογόνα και αντιγόνα. Τα κύτταρα Kupffer φαγοκυττάρων και διασπούν αυτά τα ξένα σώματα. Το ήπαρ παρέχει ένα σημαντικό στοιχείο του εσωτερικού ανοσοποιητικού συστήματος. Εκκρίνει χυμοκίνες και κυτταροκίνες, συμπεριλαμβανομένων των ιντερλευκινών (interleukins –IL) και του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (tumor necrosis factor –TNF). Τα T- και τα B-λεμφοκύτταρα επίσης επικοινωνούν μέσω του ήπατος. Το ήπαρ παρέχει, επομένως, έναν σημαντικό ανοσολογικό φραγμό.

3

Πήξη σε ηπατική νόσο



Εικόνα 3-1 Μεταβολές σε διαταραχές πήξης σε χρόνια νόσο ήπατος.



Εικόνα 3-2 Σήματα θρομβοελαστογραφίας.