

Lékařská
fakulta

Univerzita Palackého
v Olomouci

Patologická fyziologie

vypracované otázky

2021

1. Obecná patofyziologie 7

1 — Definice nemoci a zdraví 8
2 — Role vnitřních a vnějších faktorů ve vzniku nemoci 12
3 — Patofyziologie dědičných chorob 14
4 — Zánět 20
5 — Horečka 32
6 — Patofyziologie imunitního systému 36
7 — Patofyziologie imunitní nedostatečnosti, AIO 72
8 — Patologie hypersenzitivity, alergie 81
9 — Zevní faktory vzniku a rozvoje nemoci 84
10 — Zevní faktory vzniku a rozvoje nemoci 90
11 — Poškození a smrt buňky 96
12 — Reparace tkáňového poškození 101
13 — Úloha kyslíkových radikálů v patogenezi nemocí, oxidativní stres 104
14 — Poruchy vodní a osmotické rovnováhy 110
15 — Poruchy iontové bilance a rovnováhy 116
16 — Patogeneze otoků 120
17 — Poruchy ABR 124
18 — Akutní a chronická acidóza 134
19 — Symptomy poruch ABR, příčiny smrti 140
20 — Infuzní terapie v kontextu vnitřního prostředí, ABR a výživy 142
21 — Stres a všeobecný adaptační syndrom 146
22 — Psychosomatické poruchy 148
23 — Patofyziologie stáří a stárnutí 152

2. Patofyziologie metabolismu 157

24 — Patofyziologie regulace příjmu potravy a tělesné hmotnosti 158
25 — Poruchy metabolismu lipoproteinů 163
26 — Poruchy metabolismu bílkovin 168
27 — Poruchy metabolismu purinů, pyrimidinů a sacharidů 171
28 — Poruchy metabolismu vitaminů 174
29 — Poruchy metabolismu mikronutrientů 180

3. Patofyziologie GIT 185

30 — Patofyziologie jícnu 186
31 — Gastritidy 192
32 — Etiopatogeneze poruch žaludeční sekrece 195
33 — Dyspepsie, nauzea, zvracení 202

34 — Poruchy motility tenkého a tlustého střeva 204
35 — Poruchy imunitního a hormonálního systému střeva 212
36 — Maldigesce, malabsorpce 216
37 — Patofyziologie ileu 220
38 — Patofyziologie krvácení z GIT 224
39 — Patofyziologie abdominální bolesti 228
40 — Poruchy exokrinní části pankreatu 232

4. Patofyziologie jater 237

41 — Patofyziologie selhání jater 238
42 — Ikterus, subikterus, pseudoikterus, porfyrie 242
43 — Hepatitidy 248
44 — Steatóza, cirhóza, ascites 252
45 — Jaterní encefalopatie, hepatorenální syndrom 258
46 — Cholelitiáza, cholecystitidy 262

5. Patofyziologie krve a krvetvorné tkáně 267

47 — Anémie ze zvýšených ztrát erytrocytů 268
48 — Anémie ze snížené produkce erytrocytů 274
49 — Polycytemie 278
50 — Leukopenie, leukocytóza 280
51 — Myelo- a lymfoproliferační syndromy 284
52 — Patofyziologie sleziny 292
53 — Patofyziologie krevní transfuze 294
54 — Patofyziologie poruch prim. hemostázy 298
55 — Patofyziologie poruch sek. hemostázy 302
56 — Trombofilie 306
57 — Trombózy, embolie, DIC 308

6. Patofyziologie nervového systému 315

58 — Bolest 316
59 — Patofyziologie centrální obrny 322
60 — Patofyziologie periferní obrny 325
61 — Patofyziologie míšních syndromů 328
62 — Patofyziologie poruch extrapyramidového systému 333
63 — Patofyziologie poruch vegetativního a limbického systému 338
64 — Ataxie 346
65 — Kvantitativní a kvalitativní poruchy kognitivních funkcí 350
66 — Patofyziologie poruch prokrvení mozku 356

67 — Patofyziologie epilepsie 364
68 — Patofyziologie poruch vědomí, kóma 368
7. Patofyziologie oběhového systému 375
69 — Patofyziologie změn krevního tlaku 382
70 — Primární arteriální hypertenze 395
71 — Sekundární arteriální hypertenze 400
72 — Akutní selhání cirkulace 404
73 — Patofyziologie cirkulačního šoku 410
74 — Patofyziologie hypovolemického šoku 416
75 — Patofyziologie septického šoku, MODS 418
76 — Patofyziologie tkáňové ischemie 422
77 — Venostáza, zvýšený žilní tlak 426
78 — Patofyziologie aterosklerózy 432
79 — Patofyziologie levostranného selhání srdce 436
80 — Patofyziologie pravostranného selhání srdce 439
81 — Patofyziologie srdečních arytmií — poruchy tvorby vzruchů 442
82 — Patofyziologie srdečních arytmií — poruchy vedení vzruchu 448
83 — Hlavní vrozené srdeční vady 458
84 — Hlavní získané srdeční vady 462
85 — Endokarditidy, myokarditidy, kardiomyopatie 466
86 — Ischemie myokardu 472
87 — Patofyziologie ICHS 476
88 — Akutní infarkt myokardu 480
89 — Patofyziologické principy EKG 488
8. Patofyziologie dýchacího systému 505
90 — Přehled respiračních onemocnění 506
91 — Hypoxie organismu 514
92 — Patofyziologie respirační insuficience 522
93 — Patofyziologie hypoxemie při onemocnění respiračního traktu 526
94 — Patofyziologie hypo- a hyperventilace 528
95 — Patofyziologie výměny krevních plynů 530
96 — Poruchy alveolokapilární membrány 534
97 — Poruchy perfuze plic 538
98 — Patofyziologie mech. aspektů dýchání 541
99 — Typy dýchání, poruchy dýchání 548
100 — Akutně vzniklé poruchy respirace 550

101 — ARDS, RDS 554
102 — Patofyziologie plicního edému 558
103 — Patofyziologie pneumonie a plicní fibrózy 562
104 — Patofyziologie CHOPN 564
105 — Patofyziologie pleurální dutiny 570
9. Patofyziologie ledvin 575
106 — Nefrotický a nefritický syndrom 576
107 — Patofyziologie akutního selhání ledvin 580
108 — Patofyziologie chronického selhání ledvin, renální anemie a hormonálních poruch 584
109 — Proteinurie a hematurie 588
110 — Patofyziologie tubulointerstic. onemocnění 592
111 — Patofyziologie urolitiázy 597
112 — Patofyziologie ledvinných onemocnění z extrarenálních příčin 600
10. Patofyziologie žláz s vnitřní sekrecí 607
113 — Patofyziologie hypothalamického systému 608
114 — Patofyziologie hypofyzárního systému 612
115 — Patofyziologie hypertyreoidismu 618
116 — Patofyziologie hypotyreoidismu 621
117 — Poruchy sekrece a působení paratyreoidálního hormonu 624
118 — Akutní a chronická insuficience kůry nadledvin, Cushingova nemoc 628
119 — Prim. a sek. hyperaldosteronismus, pseudohyperaldosteronismus 632
120 — Patofyziologie menstruačního cyklu, puberty, klimakteria, hypogonadismu 634
121 — Obezita, Pickwickův syndom, metabolický syndrom 644
122 — Diabetes mellitus — etiopatogeneze 650
123 — Hyperglykemie a hypoglykemie 656
124 — Diabetes mellitus — akutní komplikace 660
125 — Diabetes mellitus — chronické komplikace 663
126 — Inzulinová rezistence 666
127 — Urgentní stavy vzniklé z endokrinních příčin 670
128 — Patofyziologie osteoporózy 674



1. Obecná patofyziologie



1 — Definice nemoci a zdraví

ETIOLOGIE, PATOGENEZE, SYMPTOMY, SYNDROMY, TYPY, PRŮBĚH A ZAKONČENÍ NEMOCI

Zdraví

= **stav plné fyzické, psychické a sociální pohody** (WHO, 1946)

- nespočívá tedy jen v nepřítomnosti nemoci nebo v tělesné poruše
- jedná se tedy o absenci nemoci, schopnost vyrovnat se s denními aktivitami, způsobilost a podoba balance (vyrovnanosti), forma homeostázy
  - zdraví závisí na rezervní funkční kapacitě orgánů (ta je 6-8x vyšší oproti bazální potřebě organismu), která je nutná k pokrytí zvýšených nároků organismu (při duševní nebo tělesné zátěži, v extrémních podmínkách prostředí atd.) — organismus je zdravý do té doby, dokud je schopen udržet homeostázu (to nezahrnuje psychické nebo chronické onemocnění, kdy je určitá homeostáza udržována adaptačními mechanismy)
  - opíráme se o normy a formulované konstanty (například pH, TK, KO), je nutné zohlednit například jejich kolísání během cirkadiánního rytmu (týká se například počtu krevních buněk, změn tělesné teploty, sekrece hormonů apod.)
- **determinanty zdraví — životní styl (50%), zevní prostředí (20%), genetika (15%), zdravotnictví (15%)**
- **normativní (humanistická) definice zdraví a nemoci** — zdůraznění subjektivních pocitů jedince (jedinec se cítí nemocný, pokud pociťuje subjektivní potíže) — to je ale nedostatečné, protože to platí jen pro stádia nemoci, která jsou rozvinuta natolik, že pacient pociťuje subjektivní potíže (například člověk s hypertenzí, který nepociťuje důsledky, se hodnotí jako zdravý, ale z lékařského hlediska je nutno tento stav považovat za nemoc)
- **funkcionalistická (pozitivistická, statická) definice zdraví a nemoci**— považuje některé znaky a funkce organismu za normální a jiné za patologické; základní problém je definice normálnosti — tyto znaky hodnotí bez ohledu na to, zda se zevně projevují, nebo jsou zjistitelné jen speciálními vyšetřovacími metodami; výsledkem jsou kompromisní hodnoty podložené statistickou analýzou zdravé populace
- **referenční interval** = rozsah hodnot, které připisujeme zdravým jedincům; nahrazuje nemožnost určit dané hodnoty u jedince během jeho zdraví

Nemoc

= **patologický stav těla nebo mysli, který je projevem změny funkcí buněk a v důsledku i morfologickým poškozením těchto buněk, tkání nebo orgánů**

- neboli ztráta schopnosti organismu dokonalé adaptace, jež je nezbytná pro udržení homeostázy
- nemoc je komplexním výsledkem interakcí mezi faktory:
  a) biologickými (fyzická kondice, strava, životní prostředí, genetika)
  b) psychickými (emoce, chování, osobnost)
  c) sociálními (socioekonomická situace, kultura, vztahy)
  d) spirituálními
- má 2 složky — ty mohou organismu prospět, poškodit ho nebo usmrtit:
  1) proces poškozování
  2) proces adaptačních reakcí
- **nemoc jako nosologická jednotka** = svou patogenezí a etiologií je vyhraněná vůči jiným nosologickým jednotkám (například CHOPN — chronická bronchitida a plicní emfyzém)

Kompenzace a dekompenzace

- patologický stav je udržitelný / neudržitelný
- pokud dlouhodobě nedochází k progresi nemoci, organismus se na takový stav může adaptovat za cenu snížení fyziologické funkční rezervy
- nedostatečnost (insuficience) = obecně nedostatečná funkce některého orgánu nebo orgánového systému nebo různý stupeň manifestace funkční poruchy
- může označovat i kompenzovaný stav, který se projeví pouze při zvýšené zátěži
- selhání = stav, kdy se nedostatečná funkce projevuje stále, tzn. i při bazálních podmínkách

Faktory vzniku nemocí

1) **vnitřní faktory** (genetika, věk, pohlaví = predispozice) — genově podmíněné onemocnění: a) dědičné (hereditární), b) získané: vrozené (kongenitální), nebo získané v průběhu života
2) **zevní faktory prostředí** — fyzikální, chemické, biologické nebo sociální
3) **rizikové faktory** — faktory přispívající vzniku onemocnění

Průběh nemoci

- benigní
- maligní
- paroxysmální (záchvatovité)
- fulminantní (z plného zdraví má nemoc tak rychlý průběh, že nemocnému není pomoci)
- hodnocení průběhu nemoci:
    1) anamnéza
    2) klinické vyšetření lékařem
    3) cílené instrumentální nebo laboratorní vyšetření

Stádia nemoci

1. **prepatogeneze** — kontakt organismu s patogenem
2. **časná patogeneze**
    a) **latentní fáze nemoci** (prokazatelná jen za mimořádných okolností nebo mimořádnými prostředky)
    b) **asymptomatická (subklinická) fáze** — nemoc nepůsobí potíže, ale je zjistitelná běžnými vyšetřovacími prostředky
3. **rozvinutá patogeneze**
    a) **prodromální stádium (může chybět)** — nespecifické příznaky (únava, horečka, celkový diskomfort)
    b) **manifestní (klinická) fáze** — subjektivní pociťování zhoršených funkcí, většinou prokazatelné i objektivně
4. **ukončení patologického procesu**
    a) **úplné vyléčení (*restitutio ad integrum*)**
    b) **vyléčení s trvalými následky (*sanatio per compenzationem*)**
    c) **přechod do chronické formy**
    d) **smrt (biologická / klinická)**

Průběh nemoci

- **perakutní** — hodiny, max. 4 dny
- **akutní** — dny až týdny
- **subakutní** — 3-6 týdnů
- **chronická** — déle než 6 týdnů

- **exacerbace** = akutní zhoršení nebo nové vzplanutí chronické nemoci
- **remise** = přechodný ústup nemoci, vymizení příznaků a projevů onemocnění, nikoliv nemoci samotné
- **relaps** = opětovné projevy nemoci, která byla v klidovém stádiu
- **recidiva** = nové onemocnění, které je stejné jako dřívější plně uzdravené onemocnění

Etiologie

= příčiny choroby; objasnění podmínek, za jakých různé příčiny vyvolávají nemoci

- **etiologický faktor** = původce nemoci
  - ovlivnit ho mohou i vedlejší podmínky, rizikové faktory nebo faktory fyzikálního, chemického nebo jiného charakteru
- etiologie může být:
  a) monofaktoriální etiologie — dědičné onemocnění
  b) multifaktoriální etiologie — predispozice + faktor
- etiologicky se nemoci dělí na:
  a) homogenní nemoci — například AIDS
  b) heterogenní nemoci — například pneumonie, DM
- také terapie může být etiologická, patogenetická nebo symptomatická
- **diagnóza** = určení specifické příčiny (etiologie) nemoci na základě přítomnosti symptomů a syndromu zjevného u pacienta

Patogeneze

- sleduje interakci organismu a etiologického činitele, spouštěcí mechanismy, vznik a rozvoj chorobného stavu v orgánech a tkáních, škodlivé i prospěšné adaptace a řetěz příčin a následků adaptace
- význam v rozvoji patogeneze mají:
  1. **etiologický faktor** (například bakterie)
  2. **vstupní brána** (například kůže)
  3. **cesta šíření** (hematogenně, lymfogenně, neurogenně, nebo plynule do okolí)
  4. **typ lokálního postižení** (buněčné, molekulární, subcelulární apod.)
  5. **systémová odezva** (porucha homeostázy, obranná a adaptační reakce, patologické reakce)
- různé úrovně poznání etiologie a patogeneze:
  - úroveň celistvého organismu
  - úroveň postižených orgánů a orgánových systémů
  - úroveň tkáňová a buněčná
  - úroveň subcelulární (molekulární medicína)

Pojmy

- **symptom** = příznak nemoci; projev, který na sobě pacient pociťuje jako nějakou změnu a vyhledá kvůli tomu lékaře, který při vyšetření většinou objeví další symptomy
- **syndrom** = soubor několika symptomů, které se často až pravidelně vyskytují společně u určité nemoci nebo skupiny nemocí
- **semiologie** = proces objasněných symptomů nemocí
- **nosologie** = systematické (racionální) klasifikace nemocí (nosologické jednotky x multifaktoriální onemocnění)
- **sanogeneze** = mechanismy uzdravení a zotavení
- **tanatologie** = objasnění procesů vedoucích ke smrti

2 — Role vnitřních a vnějších faktorů ve vzniku nemoci

PŘÍKLADY

Etiologický faktor (noxa, etiologické agens)

= faktor, který způsobuje onemocnění

- rozdělení příčin:

A) **exogenní (vnější)**

1. **fyzikální příčiny** — mechanické vlivy, vliv teplotních změn, ionizující záření, elektrický proud, prudké změny atmosferického tlaku
2. **chemické příčiny** — chemické látky (kyseliny, baze, jedy), toxicita léčiv (hepatotoxicita, nefrotoxicita, neurotoxicita), toxické složky tabákového kouře (benzopyren), alkohol
3. **biologické příčiny** — bakterie, viry, houby, paraziti

B) **endogenní (vnitřní)** — genově podmíněná onemocnění
(predispozice = věk, pohlaví, genetika)

1. **dědičné (hereditární)** — například cystická fibróza
    1. **monofaktoriální**
        1. **AD typ dědičnosti**
        2. **AR typ dědičnosti**
        3. **vázané na X**
    2. **multifaktoriální**
2. **získané (akvizační)**
    a) **vrozené (kongenitální)** — způsobeno teratogeny, například rozštěp patra
    b) **získané v průběhu života** — například spalničky

C) **kombinované**

- rozdělení onemocnění dle příčin:

1. **somatogenní (somatická) onemocnění** — mají určitý organický podklad, jako například zánět, tumor nebo vaskulární změny
2. **psychogenní (psychosomatická) onemocnění** — organický podklad nenacházíme, jsou to například asthma bronchiale, žaludeční vředy, ekzémy, zánětlivé onemocnění střev
3. **iatrogenní onemocnění** — zaviněná lékařem
4. **idiopatické (esenciální, kryptogenní)** — neznámá příčina

Monofaktoriální onemocnění

- vzniká na podkladě jednoho etiologického faktoru, který je dostatečný na to, aby sám o sobě vyvolal onemocnění
- můžeme je dále rozdělit na:

a) genetická onemocnění:

1. **AR dědičnost** (autozomálně recesivní) — hereditární hemochromatóza, Wilsonova choroba, cystická fibróza, fenylketonurie, srpkovitá anemie
2. **AD dědičnost** (autozomálně dominantní) — Huntingtonova nemoc, Marfanův syndrom, osteogenesis imperfecta, familiární hypercholesterolemie
3. **X-vázaná dědičnost** — Duchenova svalová dystrofie, syndrom fragilního X chromozomu, hemofilie (A, B, C)

b) negenetická onemocnění:

1. **infekce** — například salmonelóza (průnik S. Enterica do střeva), akutní tonsilopharyngitis (S. pyogenes)
2. **úraz** — například pneumothorax při poranění hrudník, otřes (komoce) mozku
3. **intoxikace** — předávkování léky, alkoholem nebo jedy

Multifaktoriální nemoci

- pro manifestaci onemocnění a jeho stupeň mají značný význam nejen vlivy genetické, ale i působení faktorů zevního prostředí (například faktor rodinné zátěže a faktor exogenní — časné ICHS v rodinné anamnéze a kouření)
- multigenní nemoci — genetická predispozice podmíněná kombinací alel několika genů
- rizikové alely — původci zvýšené náchylnosti ke vzniku určité nemoci
- často možná prevence rozvoje takto podmíněných nemocí — vhodnou úpravou životního stylu
- například obezita, ateroskleróza, DM 2. typu, systémová arteriální hypertenze, alergie, některé psychózy, některé nádory, asthma bronchiale, CHOPN…

Genetická predispozice

= zvýšená náchylnost ke vzniku určité nemoci v důsledku zděděné genetické výbavy

- předpoklad manifestace nemoci při splnění nějaké jiné genetické změny, nebo při současné existenci specifického genového polymorfismu, nebo při extrémním působení zevního patogenního podnětu
- například predispozice ke karcinomu prsu nebo ovária — mutace genu BRCA-1 a BRCA-2

3 — Patofyziologie dědičných chorob

EPIGENETICKÉ ASPEKTY V PROCESU PŘENOSU GENETICKÉ INFORMACE

Endogenní faktory vzniku nemocí

1. **dědičné (hereditární)** — například cystická fibróza
   a) **monofaktoriální**
      1. **AD typ dědičnosti**
      2. **AR typ dědičnosti**
      3. **vázané na X**
   b) **multifaktoriální**
2. **získané (akvizační)**
   a) **vrozené (kongenitální)** — například rozštěp patra
   b) **získané v průběhu života** — například spalničky

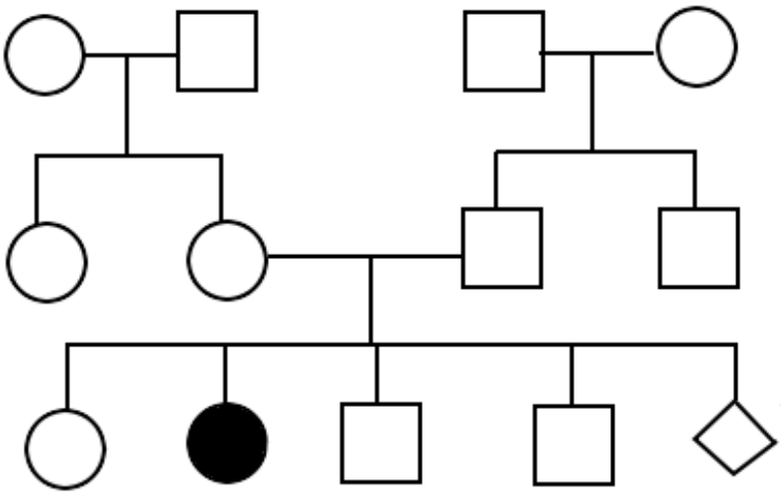
- **geneticky podmíněné nemoci** = onemocnění s významným podílem účasti genetické informace v jejich etiologii a patogenezi vedle vlivu zevního nebo vnitřního prostředí organismu, které často představují druhou složku
- **genový polymorfismus** = existence dvou nebo více běžných alel (frekvence v populaci >1%) určitého genu v populaci (například krevní skupiny)
  - podkladem nejen zevních znakových rozdílností mezi jedinci, ale i individuálních rozdílů v hodnotách laboratorních i funkčních testů
  - způsobuje individuální nebo populační (familiární, etnické) rozdíly v reaktivitě organismu vůči vlivům zevního prostředí a vůči narušení vnitřních fyziologických regulací
- podstata a vlastnosti genově podmíněných nemocí:
  - genetická informace zděděná (v rodičovských gametách) nebo získaná (novou mutací) — ovlivněna funkce bílkovinného produktu daného genu
  - nemoci dědičné (hereditární) nebo získané — získané mohou být vrozené (kongenitální), a ty se mohou stát dědičnými (pokud je změnou genomu postižena linie zárodečných buněk), nebo vzniknou až v průběhu života (nikdy nejsou dědičné)
  - genetická predispozice — stav organismu, kdy uspořádání genomu vytváří zvýšené riziko vzniku určitého onemocnění (věk, pohlaví, genetika)

1. dědičná (hereditární) onemocnění

- **řídí se pravidly mendelovské genetiky („mendelovské fenotypy")**
- vznik funkčně významné mutace příslušného genu (vzácná alela — frekvence v populaci <1%) postihující linii zárodečných buněk → předávána potomkům
- příčina fenotypového rozvoje nemoci — úplné nebo částečné chybění produktu jednoho genu nebo jeho funkčně pozměněný bílkovinný produkt
- kongenitální malformace nebo metabolické a funkční poruchy
- často postiženo více funkčních systémů těla najednou
- AD nebo AR způsob dědičnosti nebo vázaná na X-chromozom
- vznik vzácné alely → substituce, delece, inzerce, inverze jedné nebo více nukleotidových bazí
  - neutrální mutace — nulový dopad
  - amorfní mutace — úplná ztráta funkce alely
  - hypomorfní mutace — částečná ztráta funkce
  - hypermorfní mutace — zvýšení funkce
  - neomorfní mutace — nabytí nové vlastnosti

1. AR typ dědičnosti

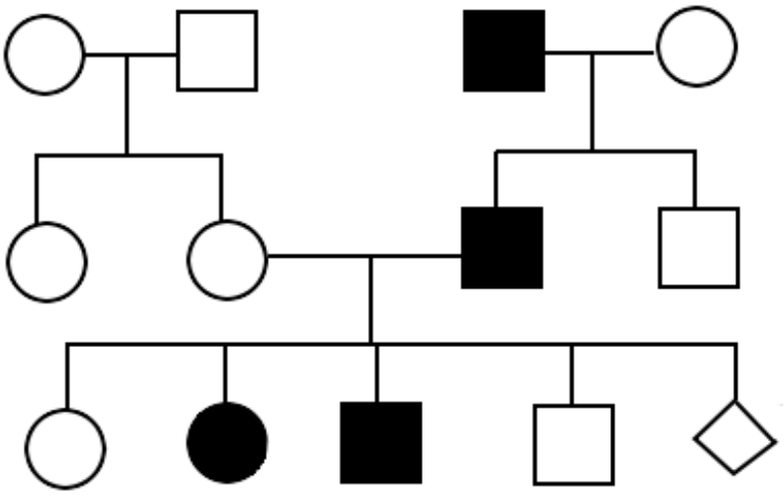
- jedna alela je poškozena hypomorfní nebo amorfní mutací
- jedna patologická alela u heterozygota, exprese druhé alely nezměněna → mají až poloviční množství genového produktu — nemusí se fenotypově projevit
- obě alely patologické u homozygota — velký nedostatek nebo úplná absence funkčního bílkovinného produktu → fenotypový projev
- plození dětí mezi blízkými příbuznými nebo sňatky uzavírané uvnitř malé komunity izolované po několik generací → zvýšená pravděpodobnost vzniku homozygotního patologického stavu určitého genu
- příklady AR typů onemocnění:
    - **a) cystická fibróza** (mukoviscidóza) — mutace genu CFTR na 7. chromozomu → porucha chloridových kanálů
    - **b) srpkovitá anemie** — mutace vedoucí k záměně jedné aminokyseliny v β-globulinovém řetězci Hb → vznik HbS → při vzniku deoxyHb vznikají abnormální tyčinkové polymery — vedou ke snížené plasticitě a zvýšené fragilitě erytrocytů → ucpávání cév
    - **c) fenylketonurie** — mutace enzymu fenylalanin-hydroxylázy → Phe není možné hydroxylovat na Tyr → Phe se hromadí v těle → poškození myelinizace nervových vláken → mentální retardace už v batolecím věku
    - **d) adrenogenitální syndrom** — absence/defekt entymu pro tvorby skupiny hormonů nadledvin
    - **e) hereditární hemochromatóza** — nadměrné střádání Fe v hepatocytech → Fentonova reakce — vznik OH radikálů → poškození buněk → jaterní cirhóza, hepatocelulární karcinom
    - **f) Wilsonova choroba**



2. AD typ dědičnosti

- přítomnost jedné patologické alely způsobuje patologická fenotyp, manifestní onemocnění, mělo by se projevit již před narozením, ale ne vždy
- **semidominantní dědičnost** — přítomnost alely, která se patologickým genotyp projevuje již v zastoupení jednou kopií (u heterozygota), u homozygota se prohlubuje patologický fenotyú
- Huntingtonova nemoc (heterozygoti a homozygoti vykazují stejně závažné postižení)
- AD onemocnění, které je způsobeno mutací HTT genu, a to takovou, že zmutovaný gen obsahuje více repetic tripletu CAG, než je přítomno u normální jedince (ten má 9-35 repetic) — může ale dojít k situaci, kdy rodič má horní hranici normálního počtu repetic, ale během meiózy dojde k vytvoření dalších repetic, a tak jeho potomek bude mít manifestaci tohoto onemocnění, přestože jeho rodič je zdravý
- čím více repetic tripletů CAG jedinec má, tím těžší průběh má onemocnění
- gen HTT kóduje protein, jež je exprimován zejména v mozku → vede ke ztrátě neuronů v bazálních gangliích → porucha motoriky, deprese, progredující demence
- onemocnění se manifestuje nejčastěji ve středním věku

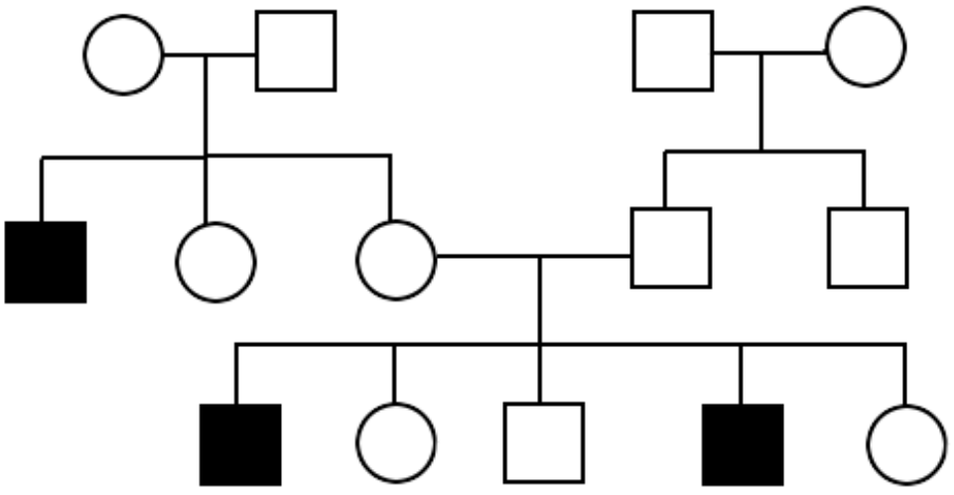
- penetrace = procento jedinců s určitým genotypem, u kterých se projeví daný fenotyp
- expresivita = rozsah ovlivnění fenotypu mutovaným genem
- přídklady AD typů onemocnění:
  - **a) Marfanův syndrom** — defekt tvorby elastinu → vysoká gracilní postava, arachnodaktilie, anomálnie srdce a cév → aneuryzma aorty
  - **b) osteogenesis imperfecta** — defekt tvorby kolageny → křehké fragilní kosti, modré skléry, lomivé zuby
  - **c) familiární hypercholesterolemie** — defekt LDL R nebo defekt APO B100 → znemožněné vychytávání LDL → hromadění LDL v plazmě → akcelerovaná ateroskleróza → ICHS v mladém věku (30 let)
  - **d) neurofibromatóza**
  - **e) kongenitální sférocytóza**
  - **f) hereditární retinoblastom**



3. X-vázaná onemocnění

- dominantní mutace — projev jak u mužů, tak i u žen, homozygotních i heterozygotních
- recesivní mutace — u mužů, u žen jen pokud jsou homozygoty
- tzv. **fragilní X chromozom —** zhoršování závažnosti projevů onemocnění
- příklady X-výzaných onemocnění:
  - **a) syndrom fragilního X chromozomu** (slabomyslnost)
  - **b) Duchennova svalová dystrofie** — porucha tvorby sarkolemy vedoucí ke ztrátě svalové hmoty
  - **c) hemofilie A** — nedostatek koagulačního faktoru VIII.
  - **d) hemofilie B** — nedostatek koagulačního faktoru IX.
  - **e) hemofilie C** — nedostatek koagulačního faktoru XI.

- **mitochondriální onemocnění**
  - kongenitální a dědičná onemocnění způsobená mutací mtDNA
  - dědičnost těchto nemocí jen od matky (maternální)
  - nejcitlivější tkáň je mozek → poruchy zraku, hluchota, epilepsie, dále postižení svalů
- komplexnost geneticky podmíněných onemocnění
  - dědičné nemoci nejsou vždy geneticky stejnorodé — ne vždy je přítomnost jedinečné alely jedinečného geny
  - určitá monogenní nemoc vykazující mendelovský typ dědičnosti se může jevit jako více či méně heterogenní skupina patologických fenotypů podmíněných obecně celou řadou vzácných alelických variant daného genu, příp. i jiného genu, který také podmiňuje případný fenotyp
  - **Hereditární sférocytóza**
    - AD dědičné onemocnění způsobující hemolytickou anemii — erytrocyty zvýšeně a předčasně zachycovány a destruovány ve slezině (event. i v játrech)
    - defektem různých bílkovin erytrocytární membrány — defekt spektrinu, ankyrinu nebo band3
    - stejný nebo veli podobný fenotyp závisí na přítomnosti patologické alely na jednom z celé skupiny genů



2. získaná (akvizační) genově podmíněná onemocnění

- nová mutace narušující správnou expresi určitého genu (jedné nebo obou alel), nepostihuje linii zárodečných buněk → nepřenosné na potomky
- tzv. somatické mutace — postižena jedna buňka, předány všem jejím dceřiným buňkám
- ve tkáni, ke které postižená buňka patří — patologický klon buněk — manifestní onemocnění
- vznik prenatálně i postnatálně, jsou to klonální onemocnění (většina nádorů)
- významný genový podklad, ale nejsou dědičné
- kongenitální (před i od narození) i získané v průběhu života
- například **polycythemia rubra vera**, **chronické myeloidní leukemie CML** (Filadelfský chromozom), **paroxyzmální noční hemoglobinurie**…

Genová terapie (genové manipulace)

= léčba vrozených i získaných nemocí vložením klonovaných genů do buněk lidského těla

a) zárodečná (germinální) genová terapie

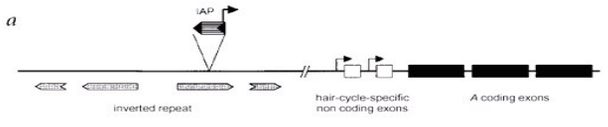
b) somatická genová terapie

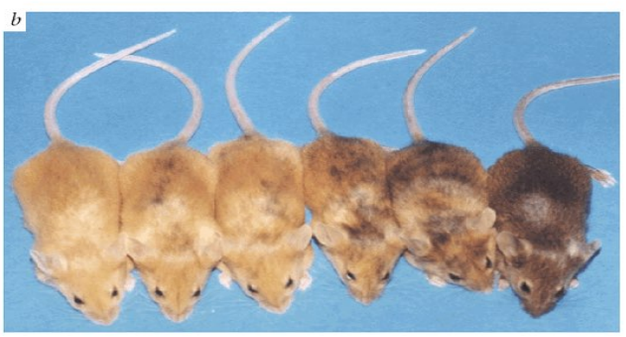
- **gen** — jeho součástí musí být regulační sekvence (promotor) pro expresi genu
- tzv. **vektor** — systém genového přenosu pro transport genu do cílových buněk
- cílové buňky — tzv. **in vivo transfer**, **ex vivo transfer** (in vitro se přenese gen a pak se vrátí do organismu)
- **indikace** — monogenní choroby, nádory (zvýšení imunogenicity, vložení tzv. anti-onkogenů (tumor supresorových genů), virová onemocnění
- **etický problém** — ne zcela bezpečné, jako vektory se používají virové konstrukty, které se mohou změnit a virus může získat virulenci
- vyřazování genů (gene knock-out) — experimentálně u myši, která má nefunkční gen způsobující lidskou nemoc → může se dále zkoumat

Epigenetika

= studuje ne samotné geny, ale jeho následné modifikace a úpravy faktorů, které **souvisejí s expresí genů**

- uplatňuje se na úrovni před transkripcí, po transkripci, před translací a po translaci
- jsou známy případy, kdy dle genetické výbavy mělo dojít ke vzniku onemocnění, ve fenotypu se však žádná patologie neprojevila (příp. jiným patologickým fenotypem, než by se předpokládalo) — to se vysvětluje epigeneticky modifikací genů
  - tzn. epigenetika ovlivňuje fenotyp bez změny genotypu
- mohou expresi genů buď potlačit, nebo naopak zesílit
- závisí na vlivu vnějšího prostředí
- je přenosná z generace na generaci, je dynamická (stále se vyvíjí)
- viz obrázek myší — jejich genetická výbava je stejná, ale vlivem odlišné potravy mezi nimi pozorujeme znatelné rozdíly





Mechanismy epigenetiky

- uplatňují se na všech úrovních — před i po transkripci, před i po translaci

1) genový imprinting

- člověk má 2 sady chromozomů, z toho vždy jednu od otce a jednu od matky, a za normálních okolností mají oba určité geny stejný potenciál pro expresi
- vlivem imprintingu je jedna alela aktivní a druhá utlumena → je exprimováno více genů buď paternálního chromozomu, anebo maternálního
- imprinting postihuje jen několik stovek genů — základní struktura rozhodující o expresi alel je tzv. oblast řídící imprinting (imprinting control region, ICR), která rozhoduje o tom, která alela bude potlačena (methylována)
- onemocnění vznikající na základě poruch genového imprintingu jsou 2:
  - obě vznikají při deleci p-raménka 15. chromozomu (tento genetický úsek je zcela shodný u obou nemocí) — liší se jen tím, zda-li dojde k mikrodeleci části chromozomu matky nebo otce
  - klinicky se oba syndromy diametrálně liší
    1) **Prader-Williho syndrom** — otec; porucha funkce hypothalamu projevující se jako hyperfagie, extrémní **obezita**, malé končetiny, hypogonadismus, mentální retardace (méně závažná jak u Anglemana)
    2) **Angelmanův syndrom** (happy puppet syndrome) — matka; dysmorfie obličeje, těžká mentální retardace, neočekávané záchvaty smíchu

2) metylace DNA

- hlavní mechanismus vysvětlující epigenetické projevy — podílí se na genetickém imprintingu, X inaktivaci, udržení struktury chromatinu, ontogenetickém vývoji
- jedná se o reverzibilní proces spojený s inaktivací genů — zabrání navázání transkripčních faktorů
- na začátku embryonálního vývoje dochází ke globální demetylaci, a ta pravděpodobně vede k aktivací genů pro časný embryonální vývoj
- u maligních onemocnění se typicky popiduje globální hypometylace genomu (vede k aktivitě protookнkogenů) s tím, že některé části genu jsou naopak hypermetylovány (tumor supresorové geny, například BRCA-1, Rb1; reparační geny, inhibitory angiogeneze) — hypometylace vede k nestabilitě genomu, mutacím, chromozomálním aberacím; hypermetylace vede k omezení faktorů regulujících onkogenezi
- globální hypometylace a hypermetylace některých úseků se rovněž popisuje jejich stárnutí — proto je vysoký věk spojen s vyšším rizikem vzniku malignit

3) modifikace histonů

- histony podléhají různým posttranslačním modifikacím, jako jsou acetylace, metylace, fosforylace
- kondenzace chromozomů je důležitá pro potlačení exprese genů — naopak dekondenzace umožní navázání transkripčních faktorů a hladký průběh exprese

4) inaktivace X chromozomu

- dochází k němu, pokud jedinec obsahuje v genotypu více než 1 chromozom X (XX — žena, XXY — Klinefelterův syndrom)
- cílem je, aby na konci byl v každé buňce pouze 1 aktivní chromozom X
- inaktivace je v každé buňce embrya náhodná (buď maternální, nebo paternální X chromozom) a trvalá
- z inaktivovaného chromozomu zbyde vysoce kondenzovaný chromatin — tzv. **Baarovo tělísko**
- inaktivuje se celý chromozom kromě malé části pseudoautozomální oblasti (mají své homologní kopie na X i Y chromozomu)
- klinický význam této modifikace je u nemocí, které mají genetický podklad na X chromozomu — zejména X vázaná dědičnost
- může se stát, že se jedná o X vázanou chorobu, která by se u přenašečky normálně neprojevila, ale pokud dojde k inaktivaci zdravého X chromozomu a zůstane pouze ten postižený, choroba se fenotypově projeví
- situace se komplikuje, neboť určité procento buněk těla může mít zachovalý zdravý chromozom, ale druhá část ten patologický → tzv. **mozaicismus**

4 — Zánět

SYSTÉMY REALIZUJÍCÍ ZÁNĚT, LOKÁLNÍ A CELOTĚLOVÁ ZÁNĚTLIVÁ ODPOVĚĎ

Zánět

= **komplexní adaptační a obranná reakce vaskularizovaných tkání organismu na patogenní podnět (noxu, zátěž, inzult)**

= **obranná reakce organismu sloužící k omezení poškození, eliminaci příčiny, odstranění poškozených buněk a tkání** (apoptóza, nekróza) **a zajištění opravy** (reparace a regenerace — obnovení metabolismu a funkce, hojení *per primam et per secundam*)

- některé mechanismy zánětu mohou navodit **poškození okolních tkání zejména při chronickém průběhu** (TNF, mediátory, mikrobicidní látky, reaktivní radikály...)
- různé formy zánětu se uplatňují při hypersenzitivních reakcích (I., III. a IV. typu)

Klasifikace zánětu

- podle délky trvání:
  1. **hyperakutní** — minuty až hodiny
  2. **akutní** — dny až 2 týdny
  3. **subakutní** — do 6 týdnů
  4. **chronický** — měsíce až roky
- podle patologicko-anatomického nálezu:
  A. **exsudativní** X **proliferativní**
  B. **specifický** X **nespecifický** (podle charakteru histologického obrazu)
  C. **aseptický** X **septický** (podle přítomnosti infekce)
- podle rozsahu:
  I. lokální — lokalizoavný a regulovaný
  II. celkový — delokalizoavný a regulovaný
  III. autoagresivní — delokalizoavný a dysregulovaný
- podle převažující složky:
  1. alterativní
  2. exsudativní
  3. proliferativní
  4. reparativní
- podle povahy exsudátu:
  a) erytematózní — přítomen erytém, min. exsudace, hyperemie sliznice, rubor na kůži
  b) serózní — exsudát podobný séru; s nízkým obsahem proteinů
  c) mucinózní — hlenový exsudát (vysoký obsah glykoproteinů)
  d) katarální — serózně-mucinózní zánět sliznic, edém sliznic + hlen
  e) fibrinózní — ↑permeabilita → fibrinová vlákna na serózách, ohraničení, funkce hojení
  f) hnisavý — dystrofické, metabolicky dohasínají — neutrofily, mikrobi, nekrózy, ohraničený absces, neohraničená flegmóna
  g) vezikulární — intraepidermální zánět — vezikula, pustula

Zánětlivá reakce

- **vyvolávající faktor:**
  a) biologický — mikroorganismy
  b) nebiologický
     1. fyzikální — ionizující záření, mikrovlny, vysoká nebo nízká teplota, mechanický
     2. chemický — kyseliny a zásady, toxiny, jedy, genotoxické a proteotoxické sloučeniny
     3. metabolický — hypoxie, nedostatek živin nebo vitamínů
     4. imunologický — různé infekční příčiny nebo signály vlasntích buněk
     5. neurohumorální — následky poruchy regulací (například stresový vřed)

1. **rozpoznání a aktivace** — nespecifické mechanismy rozpoznání, signály nebezpečí (stresové proteiny), časná aktivace buněk (fosfolipázy, MAP a jiné proteinkinázy)
2. **systémová odpověď** — složka cévní, humorální (koagulace, komplement), nervová a buněčná (imunita)
3. **lokální odpověď** — vazodilatace, ↑cévní permeablita, změny biosyntetických pochodů, aktivace buněk imunitního systému, fagocytóza a cytotoxicita, uvolnění reaktivních molekul, syntéza prostanoidů (z kys. arachidonové)
4. **regulační a reparační mechanismy** — adaptační změny v metabolismu, regulace proliferace a smrti buněk, aktivace specifické imunity, aktivace protizánětlivých a reparačních mechanismů, remodelace tkání

- **nadměrná odpověď na inzult** — reakce hypersenzitivity, reakce přecitlivělosti — ovlivůjí funkci buněčných receptorů (autoprotilátky s funkcí agonistů či antagonistů specifického signálu pro daný receptor)

Průběh zánětlivé reakce

1. akutní cévní reakce (sekundy až minuty)

- aktivace endotelu — produkce cytokinů, aktivace systéu, uvolnění mediátorů
- vazodilatace, zvýšený průtok krve → rubor, calor
- ↑premeabilita → tumor
- spuštění koagulační kaskády — fibrinogen na fibrin (následuje fibrinolýza) → reparace → angiogeneze — hojení

2. akutní buněčná reakce (hodiny)

- iniciační reakce — nespecifická imunita
- neutrofilní fagocyty → adheze → marginace — přilnutí granulocytů na stěnu cév → ohraničení poškozeného úseku → diapedéza (prostup krvinek skrz neporušenou stěnu cévy, výstup leukocytů z kapilár do místa zánětu rozšířenými štěrbinami mezi endotelem do intersticiální tkáně
- fibrin — do tkání uniká plazma — obsah bílkovin + další edém
- trombocyty, erytrocyty → vznik trombu
- fagocytóza
- případně již v této části ukončení zánětu — regenerace

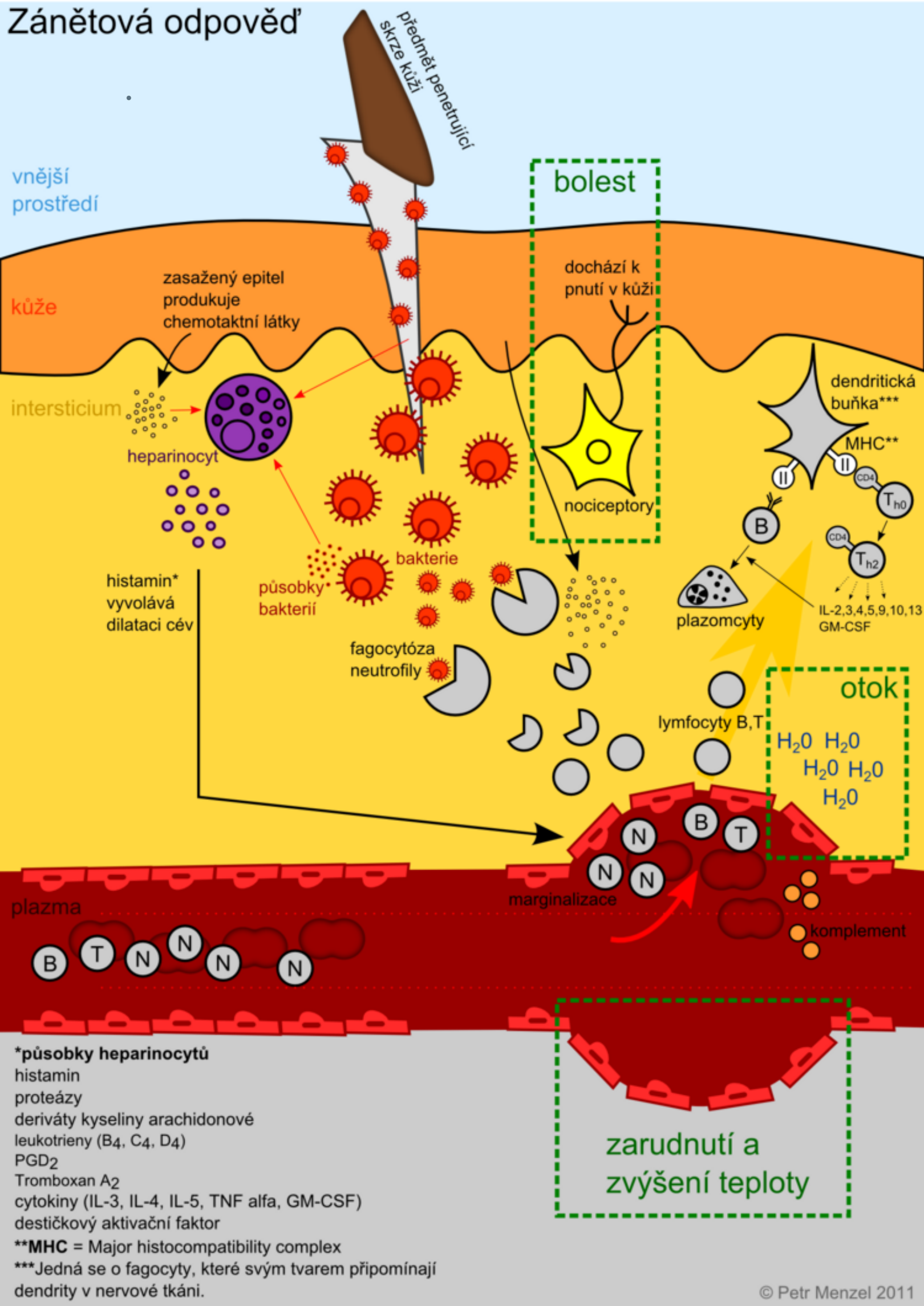
3. chronická buněčná reakce (dny)

- vrcholová reakce — specifická imunita
- prostup monocytů (→ makrofágy) a lymfocytů

4. reparační fáze (dny)

- imunitní i neimunitní mechanismy
- opouzdření vyvolávajícího činitele
- nahrazení poškozené tkáně

Zánětová odpověď



***působky heparinocytů**
histamin
proteázy
deriváty kyseliny arachidonové
leukotrieny (B_4, C_4, D_4)
PGD_2
Tromboxan A_2
cytokiny (IL-3, IL-4, IL-5, TNF alfa, GM-CSF)
destičkový aktivační faktor

****MHC** = Major histocompatibility complex

*****Jedná se o fagocyty, které svým tvarem připomínají dendrity v nervové tkáni.

© Petr Menzel 2011

Systémy realizující zánětlivou odpověď

- endotel, leukocyty a trombocyty, plazmatický koagulační systém, komplement

1) Endotel

- fyziologické funkce endotelu — **regulace cévního tonu a cévní permeability a udržování antitrombogenního potenciálu**
- endotel je **stimulován buď přímo inzultem nebo prostřednictvím dalších účastníků zánětlivé odpovědi** → lokální indukce změn cévního tonu, změna antitrombogenního potenciálu na protrombogenní potenciál pro zajištění hemostázy, zvýšení permeability, receptorově řízená migrace leukocytů do intersticia → **<u>porušení lokální perfuze a poškození orgánu</u>**
- **aktivace endotelu:**

  = **změna proteosyntézy a exprese různých látek**

  - při zánětu tkáňové makrofágy (mononukleární fagocyty, buňky RES) produkují zánětlivé cytokiny — zejména **IL-1**, **IL-6**, **TNF-α → aktivují endotel**
  - endotel může být aktivován i **hypoxií**, LPS bakterií a dalšími toxiny, ROS

a) vazodilatační a antitrombotický potenciál endotelu

- endotelové buňky produkují různé mediátory — **mediátory, působící vazodilatačně, působí antitromboticky = antiagregačně a antiadhezivně**
- významné vazodilatační látky:
  1. **oxid dusnatý NO** — nejvýznamnější vazodilatátor endotelu — vzniká působením NO-syntázy, která přeměňuje L-arginin; NO **proniká do svaloviny cév, kde snižuje ICT Ca^{2+} → relaxace svaloviny** a vazodilatace
     - za normální situace je NO produkován eNOS (konstitutivní), ale při zánětu vlivem IL-1, TNF-α, PAF či endotoxinem je exprimována iNOS
       (naopak protizánětlivé cytokiny IL-4, IL-8, IL-10 vedou ke snížení exprese iNOS)
     - NO vzniká ve formě $NO^{\cdot}$, a ten reaguje se superoxidem za vzniku $^{\cdot}OH^{-}$ (může být podstatou autoagresivní povahy NO)
  2. **prostacyklin PGI_2** — vzniká z AA působením COX (terapie inhibitory = NSAID)
- významné antitrombotické látky:
  1. **antitrombin** — plazmatický protein produkovaný hepatocyty
  2. **trombomodulin** — membránový protein endoteliálních buněk
  3. **aktivovaný protein C a S** — inaktivují aktivované faktory V. a VIII.
  4. **tkáňový aktivátor plazminogenu** — aktivuje plazminogen → způsobuje fibrinolýzu
     - sám je inhibován inhibitorem PAI (plasminogen activator inhibitor) — ten je tvořen hlavně leukocyty a při systémovém zánětu, kdy jsou vysoké hladiny PAI, může dojít k nedostatečné fibrinolýze → mikrotromby ucpávají cévy

b) protrombotický (hemostatický) potenciál endotelu

- endotelie produkují i vazokonstriktory — **mediátory, působící vazokonstrikčně, působí protromboticky = proagregačně a proadhezivně**
- významné vazokonstrikční látky:
  1. **endotelin 1** — nejsilnější vazokonstriktor
  2. **TXA_2**
  3. **PAF** (platelet activating factor)

- endotel aktivovaný prozánětlivými cytokiny zvýšeně exprimuje protrombotické:
  1. **tkáňový faktor**
  2. **membránové fosfolipidy**
  3. **vWF** — umožňuje adhezi trombocytů

c) endoteliální adhezivní receptory

- endoteliální buňky při zánětu vlivem zánětlivých mediátorů (histamin, trombin, komplement, IL-1, TNF-α) exprimují membránové receptory (**selektiny**, **integriny** a **imunoglobulinové receptory**), které umožňují adhezi leukocytů a dalších buněk
  1. **P-selektin, E-selektin** — zajišťuje adhezi neutrofilů, monocytů a lymfocytů (mají v CM P-selektinové ligandy)
     - selektiny zajišťují prvotní interakci s leukocyty — hovoříme o tzv. koulení leukocytů
  2. **imunoglobulinové receptory** — zajišťují pevnou adhezi a následnou transmigraci leukocytů
  3. **integriny**
  4. **rozpustné** (solubilní) **selektiny a imunoglobuliny** — u sepse a SIRS jsou signifikantně zvýšené

2) Trombocyty

- fyziologickou funkcí trombocytů je vytvořit primární hemostatickou zátku v místě porušené cévy a uvolnit řadu mediátorů vedoucích k aktivaci plazmatického koagulačního systému
- mediátory trombocytů také zasahují do zánětu — trombocyty pod vlivem látek jako LPL, serotonin, adrenalin, trombin a rovněž při styku se subendoteliálním kolagenem mění svůj diskovitý tvar na kulovitý, vytváří pseudopodia, **adherují** k poškozenému endotelu a navzájem **agregují → uvolní řadu mediátorů (TXA_2, serotonin, PAF, PAI, PDGF, kyselá fosfatáza)**

3) Leukocyty

- při zánětu pozorujeme leukocytózu (počet leu nad $9 \cdot 10^9$/l) vlivem prozánětlivých cytokinů působících na kostní dřeň

1. Neutrofily

- představují **první obrannou linii**, ve tkáni přežívají 1-2 dny
- prostřednictvím selektinů, integrinů a imunoglobulinových receptorů, které produkuje aktivovatný endotel, se koulejí po endotelu → následně adherují a prochází skrze endotel (diapedéza) a vlivem chemotaxe se dostávají na místo zánětu — zde fagocytují a produkují ROS (při dysregulaci působí významně autoagresivně)
- **chemotaxe** = proces usměrněného pohybu leukocytů do místa zánětu
  - chemotaktické látky (chemotaktiny) — produkty mikroorganismů, chemokiny (fragmenty komplementu, leukotrieny a další mediátory zánětu)
- **opsonizace** = proces zajišťovaný látkami zvanými opsoniny — ty se vážou na povrchové struktury cizorodých částic a usnadňuje fagocytózu (konkrétně adhezi fagocytů), protože fagocyty mají opsoninové receptory
  - halvní opsoniny — IgG, C3b fragment komplementu
- **fagocytóza** — buňka rozpozná nějakou cizorodou částici → pohltí ji za vzniku fagozomu → fúze s lysozomem za vzniku fagolysozomu → usmrcení pohlcené částice a prezentování antigenů z pohlcené částice na povrchu buňky
- **respirační vzplanutí** = proces výhodný pro zničení infečkních agens, ale u dysregulovaného zánětu se ROS podílí na poškození CM (peroxidací fosfolipidů)

- dochází k mohutnému nárůstu nemitochondriální spotřeby O_2 na vznik superoxidového radikálu pomocí NADPH-oxidázy → superoxid je superoxid-dismutázou přeměňován na H_2O_2 → jeho rozkladem vzniká $OH^{\cdot}$

2. Monocyty a makrofágy

- představují druhou obrannou linii
- po prostupu do tkáně se monocyty diferencují v makrofágy → tkáňové makrofágy
- neutrofily jsou sice efektivnější fagocyty, ale pokud je částice příliš velká, jsou lepší makrofágy — ty fagocytují bakterie, houby, prvoky i viry (některé bakterie jako například mykobakterie nebo legionelly jsou schopny fagocytózu přežít)
- makrofágy jsou **hlavní producent TNF-α a IL-1** — látky nezbytné v roli zánětu (způsobují horečku, aktivují endotel), ale jejich dlouhodobé působení vede k přílišné aktivaci endotelu, a to vede k nevratnému poškození

3. Žírné buňky (mastocyty, heparinocyty) a bazofily

- žírné buňky jsou tkáňové leukocyty hlavně ve sliznici a v kůži
- bazofily jsou cirkulující leukocyty
- při stimulaci (například mechanickým inzultem) uvolňují svá granula (proces degranulace) se zánětlivými mediátory — **histamin**, **heparin**, **proteolytické enzymy**
- žírné buňky jsou tedy **hlavní buňky, které perivaskulárně spouštějí zánět** + se na ně váže IgG, který je zvýšeně vylučován při kontaktu s alergenem → alergická reakce I. typu

4. Eozinofily

- důležité zejména v boji proti mnohobuněčným parazitům (cytotoxicky je poškozují)
- hladina eozinofilů je zvýšená při alergické reakci
- produkují **TNF-α i -β** transformující růstový faktor → při chronickém zánětu vede k rozvoji fibromatózy

5. Lymfocyty

1. T-lymfocyty

- přímé usmrcování intracelulárních patogenů nebo aktivace makrofágů
- **CD8+ cytotoxické T-lymfocyty (T_C-)**
  - cytotoxiny — perforiny, granzimy, gramgentiny, lymfotoxin
- **CD4+ T_H-lymfocyty** — nezralé T_{H0} se diferencují:

  → **zánětlivé T_{H1}** (aktivují makrofágy) → buňkami zprostředkovaná odpověď

  → **pomocné T_{H2}** (aktivují B-lymfocyty) → humorální (protilátkový) typ imunity

  → T_{H3} (sekrece protizánětlivě a imunosupresivně působících cytokinů)

2. NK-buňky

- 10-15% celkového počtu lymfocytů
- bez specifických receptorů, ale schopny zabíjet (vrozená imunita)
- **F_C-receptory** — vazba F_C-domén protilátek + aktivační a inhibiční receptory

4) Plazmatický koagulační systém (PKS)

= systém plazmatických proteinů a nebílkovinných faktorů pro zabezpečení hemostázy + systém fibrinolytický zabezpečující trombolýzu

- **tkáňový faktor** (**TF**) = transmembránový protein exprimovaný na somatických buňkách, fyziologicky se nevyskytuje

    - hlavní cesta aktivace PKS — **v komplexu s negativně nabitými fosfolipidy BM (tromboplastin), aktivuje plazmatický faktor VII. → predominantní cesta aktivace PKS**
    - při zánětu je TF exprimován monocyty a endoteliálními buňkami po aktivaci IL-1β a TNF-α
    - **kontaktní aktivace faktoru XII. (prekalikrein) a XI.** na aktivním povrchu (kolagen, BS bakterií, umělé povrchy) za účasti kininogenu
- **kalikrein** — odštěpuje z kininogenů bradykinin → **vazodilatace, stimulace produkce NO endotelem a ↑permeability**
- **trombin** — terminální enzymový mediátor PKS
    - katalyzuje konverzi rozpustného fibrinogenu na nerozpustný fibrin → základ krevního koagula
    - aktivuje destičky, komplement, působí chemotakticky na PMN, stimuluje myoproliferaci
- **plazmin** — proteolytický enzym, zajišťuje fibrinolýzu
    - aktivován tkáňovým aktivátorem plazminogenu (tPA) secernovaným endoteliálními buňkami a jinými extravaskulárními somatickými buňkami
    - inhibován α-antiplazminem, který rychle inhibuje volný plazmin, pokud není vázaný na fibrin
    - inhibitor aktivátoru plazminogenu
- **aktivace koagulační kaskády**
    - v místě zánětu — složky krevní plazmy (fibrinogen, kininy, složky komplementu, Ig)
    - změna fibrinogenu na fibrin → základ reparace — angiogeneze — hojení
    - rychlá aktivace užitečná — důležitá je rovnováha s fibrinolýzou (odstranění krevní sraženiny — zabránění srážení v nepoškozených cévách)

5) Komplement

- cesty aktivace:
    a) **klasická — závislá na přítomnosti Ig, začíná aktivací C1 vazbou na Ig v komplexu s antigenem**
    b) **alternativní — začíná aktivací C3 nezávisle na Ig, hlavní aktivátory jsou PS a LPS bakterií a hub, dále i trombin a plazmin**
    c) **lektinová — zničení mikroorganismu před tvorbou protilátek**
- **opsonizační aktivita** opsoninů **C3b** a **C4b** na molekuly Ig nebo na porvch buněk, receptory pro ně jsou na fagocytech a erytrocytech
- **chemotaktické faktory** pro neutrofily a mononukleární fagocyty **C5b**
- **protizánětlivá aktivita** — **anafylatoxiny C5a**, **C3a** → způsobují degranulaci žírných buněk a uvolnění histaminu, který zvyšuje permeabilitu

Lokální zánětlivá odpověď

- při lokálním inzultu — stimulace, poškození až destrukce tkáňových buněk (nekróza)
- klíčová účast leukocytů:
    - perivaskulárně — degranulace žírných buněk
    - intravaskulárně — chemotaktická migrace neutrofilů
- hnisavá demarkace až vznik abscesu nebo granulomu (viz patologie)
- podle povahy inzultu — antigenní inzult → fragmenty antigenu prezentovány na MHC II komplexu na povrchu mononukleárů = antigen prezentující buňky (APC) → stimulace T- a B-lymfocytů
  → přetrvávající působení inzultu nebo selhání nespecifické imunity vede ke chronickému zánětu

Celsovy znaky

1) **rubor** (zarudnutí) — aktivní hyperémie a dilatace arteriol a venul, uvolnění prekapilárních sfinkterů
2) **calor** (zvýšení teploty) — ze stejné příčiny
3) **dolor** (bolest) — dráždění volných nervových zakončení metabolity zánětu, změna pH
4) **tumor** (otok) — infiltrace a exsudace
5) **functio laesa** — změna funkce

Úloha kininů

- důležité mediátory zánětu, jsou to **vazoaktivní peptidy** — působí na B-receptory
  - **B_1 receptory** — konstituční — automaticky, všudypřítomné, ubikvitární exprese
  - **B_2 receptory** — inducibilní exprese — granulocyty, monocyty a T-ly a nehemopoetické buňky
- způsobují **vazodilataci**, **edém**, **kontrakci hladké svaloviny**, **heperalgezii**
- aktivovaný Hagemanův faktor **XIIa → aktivace prekalikreinu na kalikrein** pomocí prekalikreinových aktivátorů → **impulz pro tvorbu kininů** (například **bradykinin — indukce bolesti, ↑permeabilita, vazodilatace**)
- kalikrein → aktivace fibrinolytické cesty

Tvorba exsudátu

a) **tvorba tekuté části** — ↑permeabilita a tlak → převýšení osmotického tlaku plazmatických proteinů → přesun tekutiny do intersticia = **edém**

b) **tvorba infiltrátu — ve 2 fázích:**

1. **začáteční a přechodná** — 8-10 min, 30 min; **působením histaminu přesun tekutin a buněk**
2. **pozdní** — vývoj několik hodin, **následek poškození kapilár a venul — invaze neutrofilů**

Systémové projevy zánětu

- **změny v krevním obraze:**
  - leukocytóza = zvýšení leukocytů v krvi nad 10 000/ml vlivem IL-6 a TNF-α
    - dána zvýšenou produkcí a emigrací leukocytů z kostní dřeně do krve, demarginací a zvýšenou rychlostí přestupu z tkání
  - trombocytóza
  - anémie
  - ↑sedimentace ← zvýšení poměru sérových bílkovin
- **neuroendokrinní regulace:**
  - sickness behavior, somnolence, anorexie (↑leptin), horečka
  - hypothalamus → hypofýza → nadledviny → kortizon — regulace glukokortikoidy (tlumění zánětlivé reakce)
  - glukokortikoidy působí jako antiflogistika (regulační negativní zpětná vazba)
  - ↑produkce katecholaminů, ↑tvorba IGF (inzulin-like růstový faktor)
- **metabolické změny:**
  - obecně je snížen anabolismus a zvýšen katabolismus

- ↓glukoneogeneze, ↑lipolýza v tukové tkáni, ↑NOS, SOD, odbourávání kostní tkáně
- tvorba cytokinů a protilátek
- v játrech je cytokiny stimulovaná tvorba proteinů akutní fáze (CRP, α1-antitrypsin, fibrinogen), které mají rozličné funkce (neutralizují zánětlivé agens, minimalizují poškození tkáně, pomáhají při reparaci tkáně)
- exogenní pyrogeny + endogenní pyrogeny → přední hypothalamus → prostaglandiny → **horečka**

Celkové symptomy zánětu

1) horečka (febris)
2) změny v KO
   a) leukocytóza
   b) trombocytóza
   c) anemie
   d) ↑sedimentace
3) ↑protilátky
   A) časné ↑IgG
   B) pozdní ↑IgM
4) reakce lymfatického systému
   A) lymfadenitis
   B) lymfangitis

Celotělová zánětlivá odpověď

- jedná se **regulovaný a <u>delokalizovaný</u> zánět**
- vzniká na podkladu systémového inzultu — například generalizovaná infekce, ozáření
- nemusí být vždy autoagresivní (například běžná viróza)
- při nabývající intenzitě patologického inzultu vzrůstá koncentrace řady plazmatických proteinů, protože IL-6 mohutně působí na hepatocyty, a systémová zánětová odpověď se může rozvinout v autoagresivní zánět (resp. MODS)

Mediátory zánětu

= rozpustné difundovatelné molekuly s místními i celkovými účinky

- alternativní funkce ~ mohou se zastupovat
- rozdělení mediátorů:

a) exogenní — produkty bakterií, toxiny
- například endotoxin G⁻ bakterií (lipopolysacharid, LPS), glykolipidy mykobakterií, glukany kvasinek…

b) endogenní — vznikají aktivitou imunitního systému a dalších systémů krevní plazmy (komplementového, hemokoagulačního, fibrinolytického (plazminového) a kininového) — produkovány leukocyty včetně žírných buněk a makrofágů, trombocyty a endoteliemi

1) zánětlivé mediátory časné fáze
- hlavně produkty žírných buněk a trombocytů — histamin, serotonin…
- chemotaktické faktory — například C5a, IL-1, IL-6, TNF-α, INF-γ

2) zánětlivé mediátory pozdní fáze
- regulace cění aktivity 6-12 h od iniciace zánětu

    - transport leukocytů z postkapilárních venul do míst poškození
    - významné metabolity AA — prostaglandiny, prostacykliny, leukotrieny
- funkce:
    - odhalení kolagenu a vWF na endoteliích → produkce PAF → aktivace destiček, neutrofilů a eozinofilů
    - vaskulární efekt — vazodilatace a zvýšení permeability (histamin, bradykinin, LT, PGE, NO, PAF)
    - vazokonstrikce — endotelin-1, TXA2
    - aktivace leukocytů a endotelu — cytokiny
    - chemotace — chemokiny, leukotrieny a C5a složka komplementu
    - bolest — bradykinin, substance P, prostaglandiny
    - endogenní pyrogeny — IL-1, TNF-α
    - enzymy poškozující tkáně — lysozomální enzymy
- **chemokiny a cytokiny** — vznikají aktivací makrofágů
    1. **linie — IL-1, TNF-α, INF-γ** (prozánětlivé → horečka, tachykardie, hyperkinetická cirkulace), IL-1RA (protizánětlivý, receptorový antagonista IL-1)
    2. **linie** — vznik indukcí cytokinů první fáze — **IL-6** (pro- i protizánětlivý, ↑jaterní složka, ale ↓sekreci cytokinů první fáze — inhibiční zpětná vazba)

Oxid dusnatý NO

- syntéza — NO-syntáza (katalyzuje přeměnu L-Arg na L-citrulin + NO)
    I. nervové konstitutivní NOS I (ncNOS) — nervové; aktivní bez iniciace
    II. inducibilní NOS II (iNOS) — buňky imunitního systému a další; potřeba indukce
    III. endoteliální konstitutivní NOS III (ecNOS) — endotelitální; aktivní bez iniciace
- indukce iNOS — prozánětlivé prostředí, hypoxie, oxidační stres, infekce, nádor, trauma, imunopatologie (prozánětlivé cytokiny, lipopolysacharidy, PAF…)
    - zdroje — makrofágy, žírné buňky, eozinofily, epitel, endotel
    - za určitých okolností mají pozitivní účinek — kompenzatorní při déle trvající vazokonstrikci
- negativní důsledky působení NO — při neohraničené produkci, po celou dobu zánětu — cytotoxický účinek (reakce se superoxidem → peroxynitrit → v kys. prostředí OH^- + HNO_3), ↑cévní permeability (až systémová vazoparalýza refrakterní k terapii katecholaminy), modulace subsetů T_{H1}- a T_{H2}-lymfocytů, modulace apoptózy

Proteiny akutní fáze

- syntetizovány v játrech, event. v monocytech, endoteliích, fibroblastech a adipocytech
- neutralizují patogeny, minimalizují rozsah poškození tkáně a pomáhají obnově — udržení homeostázy, hemostázy, účastní se reparace a regenerace, celulární i humorální imunitní reakci
- podporují lokální i celkovou imunitní odpověď
- umožňují monitorovat úroveň obranných mechanismů organismu (celotělová zánětlivá odpověď — schopnost organismu bojovat nebo adaptovat se na zátěž), rozsah poškození tkání, ale i účinnost a následky léčby

A) negativní — ↓hladiny v séru

1. **transferrin** — tvořen hepatocyty; vazba dvou molekul Fe^{3+}, přenos na specifické buněčné receptory

2. **albumin** — **hlavní antioxidant plazmy**, určuje koloidní osmotický tlak platmy; tvořen hepatocyty; vazba a transport metabolitů, iontů, MK, AMK, hormonů apod.; ↓syntézy po indukci tvorby pozitivních reaktantů po působení IL-6 a dalších
3. **prealbumin** — tvořen hepatocyty; produkce v průběhu zánětu snižována

B) pozitivní — ↑hladiny v séru

1. **C-reaktivní protein (CRP)**
   - marker rozsahu nekrózy, léčby protizánětlivé, imunosupresivní, cytotoxické, kortikosteroidní
   - hodnoty CRP nad 100 mg/l (norma < 8 mg/l) jsou pravděpodobné u bakterií (u virů ne)
   - reakce s buněčnou stěnou bakterií, hub a dalších patogenů — vazba na endogenní a exogenní ligand pomocí Ca^{2+}, usnadnění odstranění z krve, tkání a DNA
   - už 6 h po zánětu, vrchol za 48 h, indukován IL-6
   - v přítomnosti CRP aktivován komplement (PAF)
2. **sérové amyloidové proteiny A (SAA)**
   - tvoří se v játrech, fibroblastech a aktivovaných makrofázích vlivem působení prozánětlivých cytokinů (IL-1, IL-6, TNF-α, INF-γ i glukokortikoidů)
   - ciltivý marker — tvoří se **8 h po začátku zánětu** (v akutní fázi)
   - jedná se o heterogenní skupinu apolipoproteinů vázaných na plazmatický HDL — možnost měnit prostorovou strukturu HDL_3 jako signál přesměrování jeho vazby z hepatocytu na makrofágy (fagocytóza v místě nekrózy)
   - při zánětu klesá frakce HDL → katabolismus
   - v chronické fázi zánětu škodlivé účinky → reaktivní sekundární amyloidóza — ukládání do tkání, intersticií, blokace metabolismu (depozita amyloidů Alzherimerovy choroby)
   - perzistence komplexu SAA-HDL_3 při ↑hladině SAA = ↑riziko KVS chorob
3. **proteázy a inhibitory proteáz**
   - 3.1. **serinové proteázy** — neutrofilní elastáza, proteináza 3, katepsin G, tryptáza
     - inhibitory (serpiny) — α1-antitrypsin, α2-makroglobulin
   - 3.2. **matrixové metaloproteázy (MMP)** — kolagenózy, gelatinázy, matrixin, membránové MMP
     - inhibitory (tkáňové inhibitory matrixových metaloproteáz, TIMP) -- TIMP 1-4
   - 3.3. **cysteinové** (triolové) **proteázy** — katepsiny
     - inhibitory (cystatiny) — intra- i extracelulární
   - 3.4. **kaspázy** — kaspázy 1-12, klíčové složky apoptózy
4. **proteázové inhibitory (antiproteázy)**
   - 4.1. **α1-antitrypsin** — ze skupiny serpinů (inhibitory serinových proteáz)
     - tvořen hepatocyty, alveolárními makrofágy a monocyty
     - poločas asi 6-7 dní
   - 4.2. **α2-makroglobulin**
   - 4.3. **α1-antichymotrypsin, α2-antiplazmin, heparinový kofaktor II**
5. **hemokoagulační a fibrinolytické proteiny**
   - 5.1. **fibrinogen** — tvořen hepatocyty, informace o zvýšené aktivitě koagulační kaskády, po štěpení trombinem vzniká fibrin
     - nárůst hladiny 24-48 h od začátku zánětu

5.2. **von Willebrandův faktor (vWF)** — porušení endotelu vede k obnažení kolagenu, a tím k aktivaci hemokoagulačního systému → tvorba trombu; umožňuje adhezi trombocytů k endotelovým strukturám → za pčasti vWF dojde k interakci mezi destičkovým membránovým receptorem (glykoprotein Ib) a subendoteliálním kolagenem)

6. **transportní proteiny** — brání ztrátě hemového Fe nebo jeho využití bakteriemi
   - „scavengers" (odklízeči) potenciálně toxických ROS

   6.1. **ceruloplazmin** — syntéza v hepatocytech, odpovědný za transport Cu a regulace transportu, biologické dostupnosti a redoxního potenciálu Fe + antioxidativní působení
      - sekundární insuficience → Wilsonova choroba

   6.2. **haptoglobin** — syntéza v hepatocytech, přenos intravaskulárního volného Hb do RES → degradace; výrazný pokles plazmatické hladiny u intravaskulární hemolýzy, zvýšené plazmatické hladiny svědčí o zánětu

   6.3. **hemopexin** — vazebný protein volného hemu při hemolýze

7. **proteiny komplementu** — C3, γ-globuliny, MBP (manózu vážící protein)

   7.1. **C3** — tvořen hepatocyty a makrofágy; štěpením vzniká podjednotka C3a (anafylaktická a chemotaktická aktivita) a podjednotka C3b (opsonin); hladina v průběhu zánětu zvýšena

   7.2. **MBP (mannózu vázající protein)** — tvořen hepatocyty a makrofágy; aktivace komplementu lektinovou cestou

   7.3. **γ-globuliny** — tvořeny plazmatickými buňkami; funkcí je neutralizace, opsonizace a odstraňování antigenních složek

   - u markerů chvíli trvá, než vzrostou — CRP ↑8-12 h, max 48-72 h; PCT ↑12 h, max 24 h

Hematologické změny při zánětu

- **leukocytóza** — zvýšení leukocytů v periferní krvi nad 4-9 · 10^9/l
- **leukemoidní reakce** — 30-50 · 10^9/l (virové infekce, zarděnky)
- **lymfocytóza** — diferenciální rozpočet nad 25%
- **eozinofilie** — diferenciální rozpočet nad 5% (parazitární a alergická onemocnění)
- **leukopenie** — snížení leukocytů (ricketsie, virová onemocnění)
- **trombocytóza** — zvýšení trombocytů
  - ↑uvolnění vazoaktivních aminů a jiných faktorů → ↑permeabilita
  - ↑uvolnění lysozomálních enzymů
  - ↑sekrece koagulačních faktorů → lokalizované, generalizované ukládání fibrinu
  - ↑agregace vedoucí k trombózám, stenózám, okluzím kapilár
- **anemie** — zejména u chronických zánětů (GIT)

5 — Horečka

ETIOLOGIE, PATOGENEZE, KLASIFIKACE. ÚČINKY MEDIÁTORŮ A CYTOKINŮ NA FUNKCE ORGANISMU.

Fyziologie tělesné teploty

- **normotermie** = normální tělesná teplota — průměrná hodnota je 36,8°C + kolísá v rozmezí asi ±0,5°C (podléhá **diurnálnímu rytmu**)
  - nejnižší teplota kolem 6. hodiny ranní, nejvyšší mezi 4. a 6. odpolední
- za regulaci je odpovědné **hypothalamické termoregulační centrum** (termostat)
- tělesná teplota je ovlivňována také fází ovulačního cyklu

Horečka

= klidové zvýšení teploty nad hodnoty dané cirkadiánním rytmem následkem účinku patogenního podnětu — odlišné od fyziologického zvýšení tělesné teploty zvýšením metabolismu a produkcí tělesného tepla (například intenzivní svalovou prací)

- zvýšená teplota i horečka jsou **nespecifickými projevy** (symptomy) nemocí, poškození a poruch
- *normotermie* 36-36,9 °C
- *subfebrilie* 37-37,9 °C
- ***febris*** **38-40,9 °C**
- *hyperpyrexie* 41 °C a více

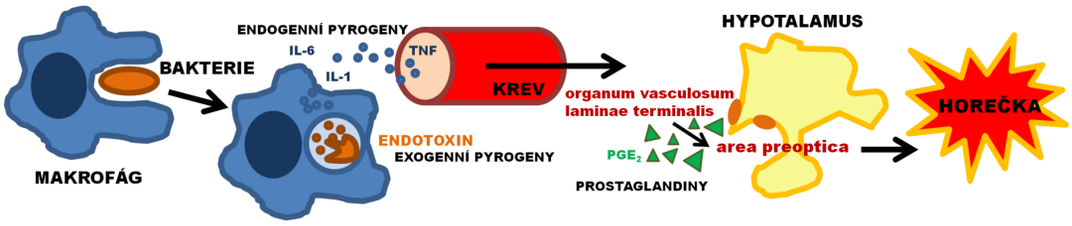
Význam horečky

- urychluje enzymaticky katalyzované reakce, zvyšeuje rychlost metabolismu (nárůst teploty o 1°C zrychluje metabolismus o 10%, avšak o stejnou hodnotu vzrůstá spotřeba O_2)
- působí baktericidně — vytváří nepříznivé prostředí pro rozmnožování infekčního agens
- stimuluje aktivitu i mobilitu buněk, jejich migraci, adhezi na povrchy, fagocytózu škodlivin, reparaci poškozených tkání, rozvoj zánětu + stimuluje produkci cytokinů, aktivaci komplementu, produkci protilátek
- podporuje také procesy výživy a ochrany buněk
- trvá-li déle (více než 2-3 dny) anebo překračuje-li určitou mez (přibližně 39°C), vysiluje a vyčerpává → snaha o umělé snížení farmakologicky nebo fyzikálním zákrokem
- horečkou velmi snadno reagují kojenci a melé děti (narůst strmý, TT dosahuje vysokých hodnot, ale velmi často trvá krátce, ze dne na den), naopak může úplně chybět u starších jedinců nebo pacientů v pokročilých stádiích těžkých onemocnění (špatné prognostické znamení)

Etiologie horečky

- horečka vzniká na podkladě:
  1. **infekčního agens** (bakterie, viry, plísně, paraziti)
  2. **traumatu** a **chirurgického zákroku**, **převodu inkompatibilní krve**
  3. **nádorů** (Hodgkinův lymfom, leukemie), **poškození CNS** (trauma, nádor)
  4. **autoimunitních onemocnění** (SLE, revmatická horečka), alergie
  5. **nadprodukce katecholaminů** (feochromocytom) → periferní vazokonstrikce a aktivace metabolismu
  6. **idiopatickém** = trvá déle než 3 týdny, teploty přesahují 38°C a příčinu se nepodařilo stanovit po týdnu intenzivního diagnostického úsilí v nemocnici

Patogeneze horečky



1) prodromální stádium (skryté)

- do těla proniká infekční agens (exogenní pyrogeny) — přítomnost endotoxinů na bakteriální stěně či přítomnost virů nebo komplex antigen-protilátka **aktivují granulocyty, monocyty a makrofágy** → aktivované leukocyty **produkují zánětlivé cytokiny IL-1** (endogenní pyrogen)**, IL-6, TNF-α**
- mikrobiální toxiny, cytokiny a prostaglandiny působí na organum vasculosum laminae terminalis **v area preoptica hypothalamu, kde stimulují tvorbu PGE2** — ten **působí na hypothalamický termostat nastavením vyšší TT** (tzv. new setpoint) → vzniká tak nesoulad mezi hodnotou nastavenou v termostatu a teplotou krve protékající centrem — **vede k aktivaci mechanismů pro tvorbu a zadržování tepla**

2) stadium incrementi

A) aktivace sympatického VNS způsobí periferní vazokonstrikci → periferie se ochladí (symptom studená a bledá akra), a tím se zabrání úniku tepla — informace o ochlazení periferie přechází aferentními vlákny do termoregulačního centra (zimnice)

B) třesová termogeneze (svalový třes)

C) chemická termogeneze — vyplavení adrenalinu, T_3 a T_4 (↑spotřeba O_2)

3) stadium acme et fastigii

- stádium vrcholu — nastává zvýšení TT a mizí nesoulad mezi hodnotou nastavenou v termostatu a teplotou krve → mizí zimnice a svalový třes
- stádium udržování — rovnováha mezi působením pyrogenů a kryogenů

4) stadium decrementi

- **nastává, přestane-li působit inzult** (endotoxin, cytokiny…) na termoregulační centrum, a to se přenastaví zpět na fyziologickou hodnotu
- **negativní zpětná vazba** — IL-1 a TNF-α stimulují hypothalamus k produkci CRH, který stimuluje hypofýzu k produkci ACTH → ACTH stimuluje nadledviny k produkci **kortizolu** → kortizol inhibuje COX-2 (působí jako NSAID) → snížená produkce PGE2 → snížení stimulace hypothalamického termostatu → ↓TT
- aby se organismus ochladil (protože opět je tam nesoulad), **dochází vlivem parasympatického VNS k vazodilataci a zvýšenému pocení**

a) rychlý pokles TT = crisis
CAVE!

- **vazodilatace → ↓TK + hyperkinetická cirkulace = zátěž pro srdce**
- **profúzní pocení** → hypovolemie + tachypnoe

+ spotřenování glykogenu

→ oběhový kolaps, krize z horečky

b) pomalý pokles TT = lysis

Pyrogeny = látky zvyšující TT

a) exogenní pyrogeny
- IL-1, IL-6
- TNF-α, -β
- INF-γ
- PGE2

b) endogenní pyrogeny
- endotoxiny bakteriální stěny
- viriony
- komplex antigen-protilátka

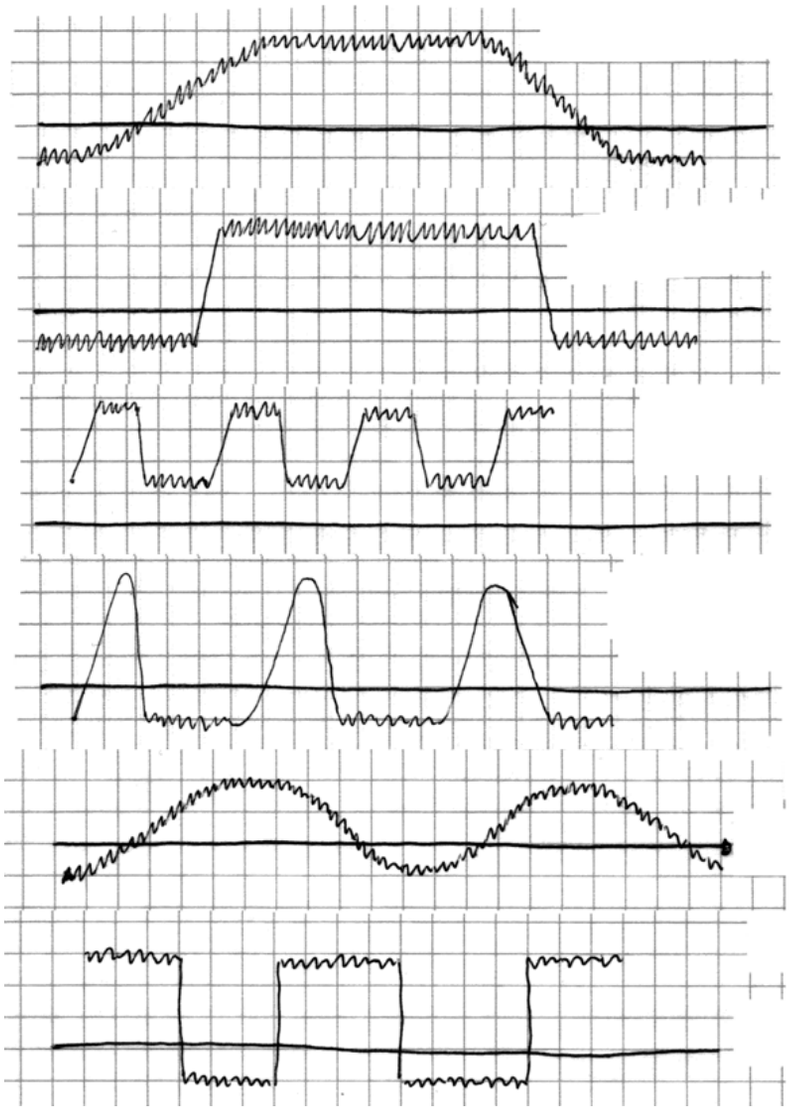
Kryogeny = látky snižující TT, brání přenastavení na příliš vysokou teplotu — blokují cytokinové receptory a inhibují syntézu pyrogenů, navíc v periferii zvyšují tepelné ztráty
- IL-10
- glukokortikoidy (kortizol, kortizon)
- ADH
- MSH (melanocyty stimulující hormon)
- bombesin

Patofyziologické důsledky horečky

- **na KVS a ledviny:**
  - horečkou zvýšený metabolický obrat ve tkáních má **větší spotřebu O_2 → vazodilatace + ↓PCR → ↓TK + ↑žilní návrat — tzv. hyperkinetická cirkulace**
    - **↓TK → redistribuce krve** → negativní ovlivnění činnosti ledvin **(↓GF) — oligurie až anurie**
    - **↑žilní návrat → tachykardie** (**1°C zvyšuje TF asi o 10 bpm**) + zvýšení metabolického obratu v myokardu (**↑spotřeba O_2**)
  - v ledvinách dochází při horečce k tvorbě hyalinních válců a k proteinurii
- **na respirační systém:**
  - **↑TT stimuluje dýchací centrum v oblognatě → tachypnoe** (nemusí jít nutně o hyperventilaci) → zvýšený výdej vodních par se sčítají se ztrátami z kůže → **tendence k hypertonické dehydrataci**
- na GIT:
  - nechutenství, poruchy motility, poruchy sekrece trávicích šťáv a poruchy absorpce
  - pravidelným příznakem je **zácpa** (pokud nejde o průjmovité onemocnění)
  - návrat chuti k jídlu a odeznění zácpy jsou důležitými prvními příznaky zlepšování stavu
- na CNS:
  - bolest hlavy, svalová slabost a myalgie, nespavost nebo naopak spavost a apatie, blouznění, někdy u dětí křeče
- na látkovou přeměnu:
  - zvýšení látkové přeměny (TT 40°C zvyšuje bazální metabolismus asi o 50%)
  - déletrvající horečka vyčerpává zásoby glycidů, zvyšuje mobilizaci lipidů a proteokatabolismus
  - důsledkem katabolismu je přestup K^+ a fosfátových aniontů do extracelulárního prostoru

Typy horečky

- **febris continua** (souvislá, vleklá) — rozdíly TT v průběhu 1 dne nepřesahují 1°C
  - například u virových onemocnění, streptokokových infekcí, pneumonii, břišním tyfu
- **febris remittens** (kolísavá) — rozdíly mezi nejvyšší a nejnižší hodnotou v průběhu 1 dne jsou větší než 1°C
  - například u hnisavých procesů
  - **febris septica** — forma kolísavé horečky, kdy výkyvy jsou v rozmězí 3-5°C
- **febris inversa** — horečka je ráno vyšší než večer
  - například tuberkulóza
- **febris intermittens** (střídavá) — různě dlouhé fáze s horečkou se cyklicky střídají s různě dlouhými fázemi bez horečky
  - **febris recurrens** (návratná) — fáze s horečkou se střídají s několikadenními intervaly normální teploty (například u rozvinuté malárie)
    - **febris tertianna** — rozpad krvinek a následná horečka se pravidelně dostavuje třetí den po předcházejícím dvoudenním období
    - **febris quartana** — rozpad krvinek a následná horečka se pravidelně dostavuje čtvrý den po předcházejícím třídenním období
    - **febris undulans** — několikadenní horečnaté období se střídá se stejně dlouhým obdobím bez horečky



A **febris continua**

B **febris recurrens**

C **febris remittens**

D **febris intermittens**

E **febris undulans**

F **febris bifasica**

6 — Patofyziologie imunitního systému

PATOFYZIOLOGIE PORUCH JEHO REGULACE A FUNKCE (NA KONCI, NEJDŘÍV TROCHU K IMUNOLE…)

Imunitní systém (fyziologie) — pro patfyz přeskoč tak 25 stran 🙃

- zajišťuje odstranění cizorodých látek látek, zejména cizích antigenů
- je součást komplexu fyziologických regulačních a obranných mechanismů
- podílí se na udržování homeostázy (integrity) organismu

Nespecifická imunita

- **fylogeneticky starší**
- **vrozená**, tzn. veškeré potřebné informace jsou neměnně zapsány v DNA zygoty
- **nespecifická** = na styk s cizorodým antigenem odpovídá vždy stejnými mechanismy
- je **pohotovější**, ale méně efektivní
- má 5 složek:

1. **buněčná**
    - **1.a) fagocyty**
    - **1.b) NK buňky**
    - **1.c) eozinofily**
    - **1.d) erytrocyty a trombocyty**
2. **humorální**
    - **2.a) komplement**
    - **2.b) lysozym**
    - **2.c) bazické polypeptidy**
    - **2.d) interferony**
    - **2.e) další (cytokiny, proteiny akutní fáze)**
3. **tělní bariéry**
    - **3.a) kůže**
    - **3.b) sliznice**
    - **3.c) normální mikroflóra**
    - **3.d) funkční překážky**
    - **3.e) anatomické překážky**
4) **horečka**
5) **zánět**

Vzorcové receptory

- rozpoznávání cizorodých struktur není záležitosti jen specifické imunity
- lymfocyty jsou pomocí svých **receptorů** schopny specificky rozeznat více než miliardu antigenů — přitom počet receptorů, který se zúčastní rozpoznávání cizorodých struktur v systému nespecifické rezistence, je nanejvýš pár set
    - receptory v nástrojích nespecifické imunity jsou zaměřeny na malý počet vysoce zakonzervovaných struktur, které jsou ale **typické pro celé skupiny mikroorganismů** (= tzv. **mikrobiální molekulární vzorce** či **motivy**)
        - zahrnují bakteriální lipopolysacharidy, peptidoglykan (murein) a kyseliny lipoteichoové, mannany a glukany z kvasinek, bakteriální DNA a dvouvláknitou, hlavně virovou, RNA
        - přes značnou chemickou odlišnost mají všechny tyto vzorce společné rysy:
            - jsou tvořeny jen mikroby, nikoli jejich hostiteli
            - jsou součástí struktur nezbytných pro přežití nebo pro patogenitu mikrobů
            - jsou společné pro celé skupiny patogenů
    - vzorcové receptory jsou přítomny na povrchu mnoha buněk uplatňujících se jak v systému nespecifické rezistence, tak i specifické imunity — zejména na povrchu **makrofágů**, **dendritických buněk** a **B-lymfocytů** (tedy **buněk účastnících se tzv. prezentace antigenu**)
        - setkají-li se s mikrobiálními molekulárními vzorci na povrchu mikrobů, aktivují se a začnou účinkovat jako **buňky předkládající antigen**:
            - jednak **rozštěpí antigen na krátké peptidy**, které vložené do molekul komplexu **MHC nabídnou T-lymfocytům**
            - jednak si **na svém povrchu vytvoří další molekuly** nutné ke stimulaci T-lymfocytů (tzv. kostimulační molekuly B7, označované též jako **CD80** a **CD86**).
        - podstatné je, že dovedou účinně **zahajovat primární imunitní reakci, při níž se imunologická paměť ještě nevytvořila**
        - dále je důležité, že jakmile vzorcové receptory rozeznají příslušný molekulární vzorec, ihned podnítí buňku k činnosti (zatímco v systému specifické imunity musí buňky s příslušným receptorem nejprve proliferovat a vytvořit klon) — proto mohou mechanismy nespecifické rezistence reagovat na přítomnost cizorodých struktur **prakticky okamžitě**
    - z funkčního hlediska lze vzorcové receptory rozdělit do 3 skupin:
        1. **secernované**
            - fungují více méně jako **opsoniny** — navážou se na stěnu mikrobů a označí je tak pro působení komplementu a fagocytů
            - příkladem je mannan-vázající lektin (**MBL**) — reaguje s mannanem na povrchu mikrobů a spouští tzv. lektinovou dráhu aktivace komplementu
        2. **endocytární**
            - nalézají se na povrchu fagocytů — po kontaktu s příslušným vzorcem na povrchu mikroba zprostředkovávají **endocytózu mikroba a jeho přenos do lysosomu**, v němž bude rozrušen (peptidy z něj se objeví na povrchu fagocytu, kde spjaty s molekulami MHC budou nabídnuty buňkám T, aby posloužily k jejich aktivaci v systému specifické imunity)
            - příkladem je **makrofágový mannosový receptor** rozeznávající sacharidy s velkým počtem mannosových zbytků (sacharidy typické pro mikroorganismy) nebo **makrofágový vychytávací receptor** (scavenger receptor), který se váže na mikrobiální stěny a je nezbytný pro vychytávání bakterií z oběhu

3. **signální — Toll-like receptory (TLR)**
    - jsou na povrchu monocytů, makrofágů a dendritických buněk i některých epitelových buňkách
    - reagují na přítomnost patogenních molekulárních vzorců spuštěním drah, jež v buňce **aktivují zejména geny pro zánětlivé cytokiny a chemokiny**, které následně ovlivňují endotel a lymfocyty
        - **TLR4** ve spolupráci s dalšími 2 bílkovinami, **CD14** a **MD-2**, rozeznává bakteriální lipopolysacharid a přes řadu dalších molekul vysílá do nitra buňky signál, jehož výsledkem je aktivace **nukleárního faktoru kB** (**NF-kB**) — NF-kB se dostává do jádra a tam aktivuje řadu genů účastnících se na zánětlivé a imunitní reakci
    - každý TLR je zaměřen na určitou skupinu antigenů — například TLR5 má ligand flagelin

- rozpoznávání cizorodých struktur pomocí nástrojů nespecifické rezistence tedy jednak **předchází rozvoji specifické imunitní reakce**, jednak vytváří signály, které **systém specifické imunity aktivují**
- díky vzorcovým receptorům vznikají na povrchu buněk prezentujících antigen komplexy antigenních peptidů s molekulami **MHC II. třídy** a objevují se signály nutné k **aktivaci T-lymfocytů**

1. Buněčná složka nespecifické imunity

1.a) Fagocyty

- fagocyty jsou přítomny:
    - **volně** ve tkáních pod kůží a sliznicemi
    - **v lymfatických uzlinách** — očišťují od agens lymfu přitékající z příslušné oblasti
    - **Kupfferovy buňky v játrech** — odstraňují agens přinášené krví z GIT
    - **ve slezině** — zachycuje se zde agens kolující v krvi
- pohlcovat korpuskulární materiál dovedou kdejaké buňky, ale pouze tzv. **profesionální fagocyty dovedou pohlcené bakterie zabít**
    - nejdůležitější profesionální fagocyty jsou **polymorfonukleáry** (**neutrofily**) a **makrofágy**
    - obojí pocházejí z myeloidních kmenových buněk kostní dřeně (makrofágy z monocytů)
- **polymorfonukleáry** — žijí krátce, zhruba 1 den, a poněvadž je jich více než makrofágů, přicházejí do styku s mikrobiálním útočníkem jako první
- rychle je však následují krevní **monocyty**, které se v místě invaze **mění v makrofágy** a mají za úkol fagocytovat a zabíjet bakterie
    - makrofágy kromě toho uvolňují rozmanité **cytokiny**, které vyvolávají vznik **horečky** a **stimulují imunitní systém**
    - další funkcí makrofágů je indukovat specifickou imunitní reakci vedoucí ke **tvorbě protilátek a k aktivaci cytotoxických T-lymfocytů**

Neutrofily (polymorfonukleáry)

- neutrofily jsou čile se pohybující buňky vznikající z myeloidní řady kmenových buněk v kostní dřeni, vyzrávají zhruba 2 týdny — v jejich cytoplasmě se přitom vytvářejí **granula dvojího typu — 1) azurofilní a 2) specifická**, obojí obsahují řadu antimikrobiálně působících látek
- nemají mitochondrie a své **energetické požadavky** ukájejí štěpením cytoplasmatického glykogenu — jeho glykolýza je **anaerobní**, neutrofily tedy **dovedou účinkovat i za anaerobních podmínek**, například v centru zánětlivého ložiska
- neutrofily žijí krátce, necelý den, denně dozrává asi 10^{14} neutrofilů

- část z nich adheruje na povrch endotelií postkapilárních venul, ale nijak pevně, takže se po povrchu endotelií spíše pomalu koulejí
- dojde-li k poškození tkáně, objeví se na endoteliích cév postižené oblasti molekuly, k nimž neutrofily přilnou daleko pevněji a lákány chemoatraktanty se protlačí skrze stěnu venuly (= **diapedeze**) a zaměří do místa, z něhož vycházejí chemotaktické signály

Monocyty a makrofágy

- monocyty se na místo mikrobiální invaze dostávají po neutrofilech, **ve tkáni se mění na makrofágy**
- v řadě míst jsou makrofágy již přítomny — označují se jako **fixní makrofágy**
  patří mezi ně zejména:
  - **Kupfferovy buňky** v játrech
  - **alveolární makrofágy** plic (pneumocyty II. typu)
  - **osteoklasty** v kostní tkáni
  - makrofágy ve výstelce dřeňových sinů lymfatických uzlin a slezinových sinusoidů
  - **Langerhansovy buňky** v kůži
  - **mikroglie** v mozku
  - v podslizniční tkáni, kde působí jako **součást MALT**
- makrofágy se považují za **součást systému mononukleárních fagocytů**, toto označení nahradilo dříve běžně užívaný termín retikuloendoteliální systém (**RES**)
- žijí dlouho, měsíce až roky
- kromě schopnosti fagocytovat a předkládat antigen dovedou produkovat spoustu rozmanitých signálních a antimikrobiálních proteinů — některé z těchto molekul se účastní spuštění specifické imunitní reakce a naopak výsledkem této reakce je vznik specifické celulární imunity, v níž makrofágy ve své aktivované podobě hrají podstatnou obrannou roli

Fagocytóza

1) Chemotaxe

= pohyb fagocytů směrem k místu, k němuž je přitahován molekulami označovanými jako chemotaxiny

- mezi **nejúčinnější chemotaxiny** patří složka aktivace komplementu, **C5a**
  - jiné chemotaxiny jsou produkovány monocyty a makrofágy — **leukotrieny (LT)** a **IL-8**
  - dále to mohou být některé složky bakterií — **bakteriální chemotaxiny** — jsou 1., co v procesu infekce začíná přitahovat neutrofily
- chemotaxiny **usměrňují pohyb fagocytů**, které se jinak pohybují zcela nahodile
  - jak chemotaxiny difundují od svého zdroje, **vytvářejí koncentrační spád**
- neutrofily jsou již alarmovány a pevně adherují na endotelie kapilár postiženého okrsku
  - neutrofily na svém povrchu nesou **receptory pro chemotaxiny** — po vazbě chemotaxinu na receptor se vzniklý komplex dostává dovnitř buňky a na jejím povrchu se objevují nové molekuly receptorů, aby chemotaxe mohla pokračovat
  - uvnitř fagocytu se začne měnit uspořádání cytoplazmatických mikrofilament a jejich mikrotubulů — molekuly aktinu a myosinu v mikrofilamentech fungují analogicky jako ve svalové buňce, tvar fagocytu se začíná měnit a fagocyt zamíří ke zdroji chemotaxinu amoeboidním pohybem

2) Adherence

= přichycení cizorodého materiálu na povrch fagocytu

- **předpokládá schopnost rozpoznat cizorodou strukturu** (mikrobiální molekulární vzorce)

    - **vzorcové receptory**, ať na povrchu fagocytu, nebo secernované, patří mezi **lektiny**, bílkoviny schopné vázat se na sacharidy
    - adherovat na povrch fagocytu bez dalších pomocných nástrojů mohou jen částice s povrchem hydrofobnějším než je povrchová membrána buňky, tedy částice inertní (prach) a snad i vysloveně nepatogenní vzdušné a půdní mikroorganismy
- k zesílení vazby mezi povrchem mikroba a povrchem fagocytu, který se ho snaží pohltit, se vyvinula celá řada nástrojů označovaných jako **opsoniny**
    - opsoniny rozpoznávají cizorodé struktury účinněji než fagocytární lektiny
    - váží se na příslušné molekulární vzorce a tím upravují povrch mikrobů, aby mohly být snadněji pohlceny — vazba opsonizované částice na povrch fagocytu je pak zprostředkována specifickými receptory
    - příkladem **nespecifických opsoninů** je komplementová složka **C3b**, která se váže na lipopolysacharid, respektive na kyselinu teichoovou na povrchu bakterii; receptory pro C3b na povrch fagocytu pak opsonizovanou bakterii pevně přichytí
    - za **nespecifický opsonin** je možno považovat též **MBL** (z angl. mannan-binding lectin), což je normální složka krevního séra reagující s mannosou, fukosou a glukosaminem na povrchu bakterií; mannosa je typickým bakteriálním cukrem, u eukaryotních buněk se mannosa ani fukosa nevyskytují
    - nespecifické opsoniny však **neúčinkují na opouzdřené patogeny**, které proto v neimunním makroorganismu fagocytóze odolávají
    - fagocytózu opouzdřených patogenů umožní až **specifické opsoniny**, protilátky proti pouzderným antigenům — navážou se na povrch pouzdra a svými **Fc-fragmenty** pevně připojí opsonizovanou bakterii k receptorům pro Fc na povrchu fagocytu

3) Vlastní fagocytóza a intracelulární destrukce

- vazba opsonizované částice na příslušné receptory vyšle do buňky signál, na nějž reaguje systém buněčného aktinu a myosinu → fagocyt začne vysílat panožky, jimiž částici obklopí a ta se ocitne ve fagocytární vakuole neboli **fagosomu**
- krátce nato s fagosomem **splývají buněčná granula** a vzniká struktura zvaná **fagolysosom**, do něhož se obsah granul vylije a začne účinkovat na fagocytovaného mikroba
    - u neutrofilů jako první splývají s fagosomem tzv. **specifická granula**, obsahující především **lysozym** a **laktoferin** — lysozym napadá murein G+ mikrobů, laktoferin odnímá z okolí fagocytované bakterie potřebné Fe
    - z azurofilních granul neutrofilů se do fagolysosomu vlévá směs bazických antimikrobiálních proteinů a dalších enzymů
        - **bazické (kationické) proteiny** působí na mikroby tak, že zvyšují permeabilitu jejich stěny — některé z nich, nízkomolekulární, se označují jako **defensiny**
        - z enzymů azurofilních granul je třeba uvést například **lysozym**, **katepsin G** a **elastasu**, které napadají murein, a enzym potřebný k zabíjení mikrobů, totiž **myeloperoxidasu**
    - z dalších granul se uvolňují jiné hydrolytické enzymy, jako **kolagenasa**, **želatinasa** apod.
- baktericidně působí i **nízké pH** fagolysosomu (kolem 3,5–4,0), optimální pro funkci lysosomálních **hydrolas**; nízké pH je pravděpodobně vyvoláno přítomností **kyseliny mléčné** jako produktu glykolýzy
- po pohlcení pozorujeme u fagocytů tzv. **respirační vzplanutí** — **náhlý vzestup spotřeby kyslíku provázený zvýšením aktivity řady enzymů a redukcí molekulárního kyslíku** na vysoce aktivní látky zvané reaktivní kyslíkové metabolity — superoxidový anion $\cdot O_2^-$, peroxid vodíku H_2O_2, singletový kyslík $^1O_2$, a hydroxylový radikál $\cdot OH^-$

        - tyto metabolity dílem zabíjejí mikroby přímo, dílem oxidují Cl^- → HCl, vysoce toxické pro mikroby; úloha oxidu dusnatého NO a RNS v nitrobuněčném usmrcování mikrobů prokázaná nejprve u myší, u lidských fagocytů s jistotou potvrdila teprve nedávno
    - usmrcené mikroby jsou lysosomálními enzymy rozrušeny a rozpuštěny, jejich zbytky fagocyt uvolni do okolí
        - problémem při fagocytóze je, že lysosomy se běžně nespojují jen s membránou fagosomu, ale i s povrchovou membránou fagocytu a lysosomální enzymy se uvolní do okolí
            - to poškodí nejen bakterie v sousedství fagocytu, ale i okolní buňky hostitele
            - výsledkem je jednak uvolnění spousty živin, což může přijít vhod přítomným bakteriím, jednak destrukce tkáně, která se pak musí hojit jizvou
            - oba zmíněné pochody, jak intenzivní zánět, tak reparace, mohou vést k větším škodám a k závažnějším chorobným příznakům než vlastní působení mikrobů
    - makrofágy obsahují ve svých granulích spoustu lysozymu, zato s kationickými proteiny ani s laktoferinem se v nich nesetkáváme a rovněž myeloperoxidasy mají poměrně málo
    - normální makrofágy skutečně některé patogeny, hlavně houby, zabíjejí hůře než neutrofily, vynahrazují si to tzv. **<u>aktivací makrofágů</u>**
        - makrofágy jsou aktivovány např. endotoxinem G– bakterií, komplementovým fragmentem C3b nebo pomoci cytokinů, zejména INF-γ
        - aktivované („rozhněvané“) makrofágy mohutněji fagocytují, spotřebovávají více O_2, vytvářejí více hydrolas, zkrátka jsou schopny ničit i tak odolné intracelulární parazity jako je *Mycobacterium tuberculosis*
        - i když jsou makrofágy aktivovány během právě popisovaných pochodů vrozené nespecifické rezistence, výrazná aktivace makrofágů je **typická pro specifickou celulární imunitu**
        - makrofágy ale plní kromě fagocytózy další úkoly — v odpovědi na lipopolysacharid a další složky bakteriální stěny uvolňují IL-1, IL-6, TNF-α a další chemokiny, čímž **zahajuji reakci akutní fáze**
        - IL-12 **aktivují přirozené zabíječe (NK-buňky)**, ty zase dovedou tvořit INF-γ, jenž spolu s IL-1 a TNF-α prohlubuje aktivaci makrofágů
    - makrofágy dále představují **přechod mezi nespecifickou a specifickou imunitou**
    - především dendritické buňky dopravují antigen do lymfatických uzlin, kde je předkládán T-buňkám typu CD4
    - pomocí IL-1, IL-6 a IL-12 makrofágy stimulují buňky T

1.b) NK-buňky

- z angl. **natural killers**, přirození zabíječi — jsou popisovány jako **velké granulární lymfocyty** — vyvinuly se coby **<u>součást nespecifické obrany proti virovým infekcím</u>**
    - přirozený zabíječ se k infikované buňce těsně přiblíží a do mezery mezi sebou a napadenou buňkou uvolní obsah svých granulí, což jsou především molekuly typu **perforinů** — ty vytvoří póry v membráně, jimiž do cílové buňky proniknou z buňky NK další bílkoviny, zvané **granzymy**, např. granzym B
    - výsledkem tohoto smrtonosného **mezibuněčného polibku** je **<u>apoptóza cílové buňky a přerušení reprodukčního cyklu viru</u>**
- podobným způsobem dovedou NK-buňky ničit **i buňky nádorové**

1.c) Eosinofily

- eosinofily se vyvinuly k obraně **proti mnohobuněčným parazitům**
- jejich granula jsou silně acidofilní a v EM vykazují krystaloidní strukturu — v granulích byly prokázány **bazické** (**kationické**) **proteiny**, **eosinofilová peroxidasa** a molekula fungující jako **perforin**

- eosinofily nijak zvlášť dobře nefagocytují, po aktivaci ale tvoří velké množství aktivních kyslíkatých metabolitů
- rovněž secernují leukotrieny (LT), prostaglandiny (PG) a řadu cytokinů (IL, TNF)

- na povrchu eosinofilů jsou **receptory pro C3b**
  - mnozí **helminti** navazují **na svůj povrch C3b** a tím aktivují komplement alternativní drahou, jejich buňky však **odolávají lytickému účinku C9**
  - přítomnost C3b na povrchu parazita však **umožňuje těsné přilnuti eosinofilů cestou jejich receptorů pro C3b**; aktivované eosinofily pak uvolňují svoji granulární výzbroj a poškozují povrch parazita
- **počet eosinofilů je při parazitární infekci typicky zvýšen**, což je důležitým laboratorně diagnostickým znakem

1.d) Erytrocyty a krevní destičky

- na možnou úlohu erytrocytů a krevních destiček v obraně se mnohdy zapomíná
- **na povrchu mají receptory pro komplement**, účastní se **odstraňování imunních komplexů a složek komplementu**

2. Humorální faktory obrany proti infekci

2.a) Komplement

- složitý **systém bílkovin krevního séra —** na podnět odpovídá **kaskádovým jevem**, kdy produkt jedné reakce je katalyzátorem reakce následující
- některé z bílkovin jsou **termolabilní** – inaktivují se po 30 min v prostředí o 56°C
- aktivuje se 3 možnými drahami:
  1) **klasická dráha** — spuštěna komplexy antigenu s protilátkou IgG, nebo IgM
  2) **alternativní dráha** — aktivována strukturami na povrchu bakterií (endotoxin, mikrobiální polysacharidy)
  3) **lektinová dráha** — aktivována mikrobiálními sacharidy spolu se sérovou bílkovinou zvanou mannanvázající protein (MBP, neboli mannan-vázající lektin – MBL)
- aktivací:
  - vznikají chemotaktické látky, které přitahují fagocyty a žírné buňky
  - zvyšuje se zánětlivá odpověď, zejm. **propustnost cév**
  - tvoří se **opsoniny** – vazba na povrch bakterií, usnadnění fagocytózy
  - aktivace antimikrobiálních systémů fagocytů
  - přímá lýza některých mikrobů a infikovaných nebo poškozených buněk.
- složky komplementu jsou označeny **C1—C9**, v případě rozštěpení některé složky se menší fragment značí například **C3a, větší C3b**
- **hlavní složkou systému je C3**, nejdůležitější reakcí je štěpení C3 na C3a a C3b pomocí C3-konvertas
- v séru, popř. na povrchu buněk jsou přítomny další faktory komplementového sytému:
  - **aktivační faktory — properdinové faktory B, P, D**
  - **inhibiční či regulační faktory — H, I, DAF, C1-inhibitor**
- za normální situace:
  - pomalá spontánní aktivace C3 v plazmě, vzniklý C3b se váže s faktorem B, na ten působí faktor D, tím vzniká C3 konvertasa označovaná C3bBb
  - tato konvertasa je schopna mechanismem pozitivní zpětné vazby vyvolat lavinovitou aktivaci celého systému

- C3bBb je ale labilní a zpětná vazba je účinně inhibována sérovými faktory H, I, a membránovým buněčným faktorem DAF
- výsledkem regulace je rozpad C3-konvertasy na inaktivní produkty, proto za normální situace aktivace systému nepokračuje

1) Alternativní dráha

- v přítomnosti mikrobů se **konvertasa C3bBb** váže na polysacharidy na jejich povrchu (**na endotoxin**) — tam je stabilizována účinkem **faktoru P (properdin)** a faktorů B a D
  - properdinový systém labilní konvertasu upevní a rozběhne se zpětná vazba, začnou se tvořit další molekuly C3-konvertasy a komplementový systém se aktivuje tzv. alternativní drahou
- C3b vznikající v okolí mikrobů se váže na jejich povrch jako **opsonin** – C3b tedy slouží jako spojka mezi povrchem bakterie a fagocytující buňkou
- další pochody jsou shodné s klasickou cestou
- C3b spolu s C3 konvertasou štěpí C5 na C5a a C5b
- C3a spolu s C5a mají anafylatoxický a chemotaktický účinek.
- anafylaktický účinek:
  - C3a a C5a jako anafylatoxiny vyvolají degranulaci žírných buněk
  - histamin – rozšiřuje kapiláry, zvyšuje jejich propustnost, zvyšuje pohyblivost granulocytů (chemokineze), vyvolává kontrakce hladkého svalstva
  - heparin, tryptasa (aktivace C3), faktory chemotaktické pro eosinofily a neutrofily, faktor aktivující destičky
  - mimo tyto preformované mediátory se v aktivovaných žírných buňkách začíná tvorba leukotrienů, prostaglandinů a tromboxanů
  - mediátory s vazoaktivním účinkem aktivují adhezní molekuly na povrchu polymorfonukleárů a endotelií, což umožní leukocytům usazení na stěnu postkapilárních venul = marginace (nutné k diapedéze do postižené tkáně)
- chemotaktické účinky C3a a C5a:
  - přitahují polymorfonukleáry a monocyty z krevního řečiště do místa, kde bakterie pokryté složkou C3b celý proces zahájily
  - fagocyty se pohybují ve směru zvyšující se koncentrace atraktantu
- dilatace kapilár, exsudace plazmatických bílkovin a tekutiny do tkání = akutní zánětlivá odpověď
- C5b se váže na povrch buňky a spolu se složkami C6—C9 vytváří **membránový útočný komplex** = konečný produkt aktivace komplement
  - postupně se tvoří komplex C5b-C6-C7-C8, usazuje se v buněčné membráně a vyvolá konformační změny poslední složky, C9
  - složky změněné molekuly C9 se včlení do lipidové dvojvrstvy buněčné membrány a polymerizací tvoří dutý útvar, který svým ostrým okrajem prorazí otvor do buňky
  - vzniklým otvorem unikají ionty a metabolity, vniká voda → lýza buňky
- může jít o buňku bakteriální, či o antigenně pozměněnou vlastní (např. infikovanou virem)
- účinkům komplementu jsou vnímavější G- bakterie (G+ chrání silná vrstva peptidoglykanu).

2) Lektinová dráha

- **mannan-vázající lektin (MBL)** – sérová bílkovina, tvoří se v jaterních buňkách, uvolňuje se do krve spolu s ostatními proteiny akutní fáze zánětu

        - v séru je těsně **spjat s proteasami MASP1 a MASP2** (MBL associated serine protease)
    - MBL se dovede vázat na mannosu, glukosu a fukosamin na povrchu G- i G+ bakterií, kvasinek, některých virů a parazitů
        - vazba MBL na tyto ligandy aktivuje obě proteasy, ty začnou štepit C2 a C4
        - vzniká štěpný produkt C4b-C2a, který působí jako C3-konvertasa a rozbíhá lektinovou dráhu aktivace komplementu

3) Klasická dráha

- **začíná vazbou C1na komplex antigen-protilátka**
    - C1 má podjednotky C1q, C1r, C1s
- molekula protilátky se po vazbě s antigenem prostorově mění, což je signálem k navázání C1q na Fc část molekuly protilátky
- po vazbě C1r a C1s začne C1 působit jako esterasa a aktivuje C2 a C4
- vzniká komplex působící jako C3 konvertasa, rozštěpí C3 na C3a a C3b
    - C3a — zůstává volný a působí jako anafylatoxin a chemotaxin
    - C3b — opsonin, v místě aktivace komplementu se rychle váže na buněčnou membránu
    - fagocyty nesou na svém povrchu receptory pro C3b
    - komplex antigen-protilátka-komplement se přichytí na povrch fagocytu
- usnadnění fagocytózy = imunní adherence, rozštěpení C5 na C5a a C5b
- další průběh jako u alternativní dráhy

2.b) Lysozym

- enzym, ve vysokých koncentracích přítomen v granulích neutrofilů, v séru, slzách, slinách, mléce, nosním sekretu, vaječném bílku, ne ale v likvoru, potu a moči
- působí jako **muramidasa** — štěpí vazbu mezi kys. muramovou a acetylglukosaminem v mureinu buněčné stěny a usmrcuje tak G+ bakterie
    - patogeny však bývají proti účinku lysozymu často rezistentní
- u G– bakterií je murein ukryt pod jejich lipidickou zevní membránou, je potřeba spolupráce s komplementem – ten naruší zevní lipidickou membránu útočným komplexem
- lysozym s komplementem jsou podkladem baktericidní schopnosti séra (platí pouze pro bakterie nepatogenní)

2.c) Bazické (kationické) polypeptidy

- nespecificky reagují s kyselými polysacharidy bakteriálního povrchu
- ve vysokých koncentracích je najdeme na poraněných sliznicích
- některé mají antimikrobiální účinek srovnatelný s ATB
- mechanismus — tvorba otvorů v cytoplazmatické membráně; některé neutralizují endotoxin
- například **spermin** z prostaty (usmrcuje mykobakteria a některé stafylokoky), **protamin**, **defensiny** z fagocytů

2.d) Interferony (INF)

= **glykoproteiny**

- rozlišujeme:
    - **IFN-α** — leukocytární, tvořen monocyty a makrofágy
        - má řadu podtypů

    - **IFN-β** — produkován fibroblasty
    - **IFN-γ** — tzv. **imunní**, produkt aktivovaných buněk T a NK, strukturou a funkcí odlišný
- induktory IFN v buňce — viry, dsRNA (vzniká při množení RNA virů), bakterie (zejm. *Mykobakteria*), houby, prvoci, syntetické polymery, některá ATB
- vytvořený IFN se uvolní z buňky, naváže se na specifický receptor sousední buňky, která pak začne tvořit další bílkoviny
- funkce těchto bílkovin:
    - zodpovědné za **antivirovou rezistenci**
    - **antiproliferativní** — potlačení růstu nádorových buněk
    - **imunomodulační účinky** — hlavně IFN-γ , indukuje expresi molekul MHC I a II na povrchu buněk, aktivuje makrofágy a zvyšuje jejich schopnost ničit jak intracelulární mikroorganismy, tak nádorové buňky; dále aktivuje NK buňky, neutrofily, endotelie
- po setkání s IFN se buňka stává odolnou vůči množení viru – zastavení syntézy virových proteinů a degradace virové mRNA
- antivirový účinek interferonu je univerzální, zaměřen na všechny viry, rezistence buňky trvá asi 2 – 3 dny
- účelem je, aby kolem první nakažené buňky vzniklo pásmo buněk odolávajících množení viru (cordon sanitaire - bezpečnostní kordon)
- na makroorganismu se přítomnost IFN projevuje chřipkovitými příznaky - zimnicí, únavou, nauseou, bolestí svalů, mentální depresí, horečkou, ztrátou chuti k jídlu, horečkou
- použití pro terapeutické účely:
    - pro terapeutické účely se IFN připravoval z kultur lidských leukocytů nebo lymfoblastů, v současnosti se používá rekombinantních preparátů
    - při léčbě akutních viróz se IFN kvůli vedlejším účinkům neužívá, s výjimkou život ohrožujících infekcí (hemoragické horečky, vzteklina)
    - IFN-α se však standardně využívá při léčbě perzistentních virových nákaz (hepatitida B a C) a u HIV komplikovaném Kaposiho sarkomem
    - INF-β z neznámých důvodů zabírá u sclerosis multiplex
    - INF-γ u těžkých mykóz a mykobakteriálních nákaz
    - IFN lze užít i k léčbě některých malignit — tricholeukemie, mnohočetný myelom, maligní melanom

2.e) Další humorální faktory ovlivňující nespecifickou imunitu

- **Cytokiny**

  = bílkoviny produkované zejména lymfocyty a makrofágy, působí na řadu buněk včetně svých producentů

    - v nespecifické obraně proti infekci se uplatňují IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 a TNF = **prozánětlivý efekt**
        - **IL-1** — produkován makrofágy, endoteliemi, fibroblasty, nervovými a gliovými buňkami, keratinocyty, epiteliemi; výskyt ve formě α a β, olivňuje diferenciaci a funkce buněk účastnících se zánětlivé a imunitní odpovědi; odpovídá za vznik horečky, respirační vzplanutí neutrofilů a makrofágů, indukci adhezivních molekul na endoteliích, zvýšení cévní propustnosti
        - **IL-6** — např. stimuluje hepatocyty ke tvorbě proteinů akutní fáze
        - **IL-8** — uvolňován z makrofágů a endotelií (jako odpověď na IL 1 a TNF), je chemotaxinem pro neutrofily, T–buňky a bazofily, vyvolává adhesi leukocytů na endotelie, aktivace neutrofilů k uvolnění lysosomálních enzymů (hromadění hnisu při zánětu)

- **IL-12** — z fagocytů a z buněk prezentujících antigen, působí na NK buňky – ty pak tvoří INF-γ a další cytokiny, které posilují fagocyty; díky pozitivní zpětné vazbě mezi NK a makrofágy mohutná aktivace makrofágů
- **TNF** (tumor necrosis factor) — zprostředkovává expresi genů pro rozmanité růstové faktory, cytokiny, mediátory zánětu, proteiny akutní fáze; stimulátor imunity, mediátor zánětlivé odpovědi; je schopen ničit nádorové buňky; během infekce a nádorového růstu vyvolává hubnutí a horečku

- **Proteiny akutní fáze**
  - **reakce akutní fáze** = nespecifická reakce jedince, který byl v odpovědi na infekci stimulován IL-1, IL-6, TNF, PGE1, nebo INF
  - zvýší se vylučování řady hormonů, začne katabolismus svalových bílkovin
  - získané AMK a energie se využívají v játrech ke tvorbě reaktantů akutní fáze
  - dostaví se leukocytóza s posunem doleva
  - v plasmě klesá Zn → nechutenství → organismus nezatížen trávením
  - klesá i Fe, aby nebylo využíváno bakteriemi (transferriny)
  - **IL-1** působí na hypothalamus (endogenní pyrogen), zvyšuje se tělesná teplota – poškození virů, stimulace dalších obranných dějů, v mozku vznikají látky prohlubujících spánek
  - **CRP (C–reaktivní protein**): — molekula se podobá IgM – pentamer; váže se na fosforylcholin ve stěně některých streptokoků, aktivuje komplement i fagocytózu; zvýšení hladiny CRP je známkou zánětu (až 1000x během 24h)
  - **další reaktanty akutní fáze** — složky komplementu, inhibitory proteas (α-1-antichymotripsin), koagulační faktory, ceruloplasmin, haptoglobin, orosomukoid, transferrin a další

3. Tělní bariéry

3.a) Kůže

- vysoce účinná anatomická bariéra
- aktivně ji pronikají pouze:
  - larvy některých parazitů (ankylostomata, schistostomy)
  - viry — uplatňují se jen viry bradavic (HPV) a některé poxviry
  - bakterie — *Leptospiry* a *Francisselly* – není jisté, zda nepotřebují alespoň mikroskopické trhlinky
- pokožka je pro bakterie **příliš suchá** a nevhodná pro množení
- pokud se přesto nějaké bakterie uchytí na povrchu, **stálé olupování** pokožky tyto baterie odstraňuje
- vhodnější je ústí vlasových folikulů a potních žláz, tyto oblasti jsou však chráněny přítomností **kys. mléčné v potu**, **lyzozymu** (enzym, štěpí peptidoglykan a narušuje tak bakteriální stěnu) a **nenasycených MK**, toxických pro některé G– bakterie
- poměrně **vysoká koncentrace NaCl** v potu vytváří pro většinu bakterií nevhodné prostředí
- **normální kožní mikroflóra** také brání jiným mikrobům v uchycení a získávání živin
- pokud patogen proniká kůží, staví se mu do cesty další překážky (keratinocyty, v podkoží obranný systém obsahující lymfocyty a antigen prezentující buňky)

3.b) Sliznice

- skládají se z několika typů buněk (funkce sekreční, absorpční, obranná — pohárkové buňky produkující hlen, M-buňky předávající antigeny buňkám slizničního imunitního systému a na některých sliznicích i buňky řasinkové)

- **hlen** je hlavním obranným nástrojem sliznic
  - louží jako lubrikans, které chrání jemnou sliznici před poškozením pohybujícími se částečkami potravy nebo prachu
  - mechanicky zabraňuje přístupu bakterií k epiteliím a svou lepkavostí mikroby zadržuje
  - polysacharidové struktury hlenu odpovídají virovým a bakteriálním receptorům na povrchu slizničních buněk → bakterie se navážou na hlen a na sliznici už nemohou
  - v hlenu jsou sekreční protilátky IgA a dále látky ničící bakterie nebo brzdící jejich množení (lyzozym, laktoperoxidasa, laktoferin)
- **oplachování sliznic tekutinou** — slinami v dutině ústní, slzami na spojivce, močí v utretře
- **obměna slizničních buněk** — bakterie, které překonaly hlen a přilnuly na povrch buněk, jsou tak brzy opět odloučeny.
- **mucosa-associated lymphatic tissue** (**MALT**)
  - uplatňuje s již v počátečních fázích infekce
  - jeho součástí jsou M-buňky, mikrofágy, T-buňky, B-buňky a sekretorické buňky
    - **M-buňky** jsou přítomny na povrchu sliznice, předávají bakterie a další antigeny do hlubších vrstev makrofágům
    - makrofágy zpracovávají antigeny a aktivují podslizniční T-buňky, které stimulují B-buňky systému MALT k tvorbě **IgA**
  - celý tento komplex se nazývá **lymfatický folikul**
  - možné zneužití — patogeny přes buňky M pronikají do submukózy

3.c) Normální mikroflóra

- celkový počet příslušníků asi 10^{14} mikrobů, kolonizují všechna místa makroorganismu, která jsou ve styku s vnějším prostředím (nesterilní místa)
- **brání usídlení patogenních mikrobů a také stimulují imunitní systém**
- nebezpečím je proniknutí mikroflóry do sterilních částí organismu

3.d) Funkční překážky

- ochranné funkce a reflexy
- dýchací cesty — **kýchání**, **zvýšená expektorace**, **bronchospasmus**, **kašel**
- GIT — **zvracení** a **zrychlená peristaltika** (průjem)
- oko — **mrkání**

3.e) Anatomické překážky

- **lymfatické uzliny**
  - agens přinášené lymfou jsou vychytávány **makrofágy lemujícími sinus marginalis**
  - dalšími činiteli obrany v uzlině jsou **polymorfonukleáry** a humorální faktory přinášené lymfou z místa zánětu
  - **infiltrace uzlin** zánětlivými buňkami (neutrofily, později makrofágy a lymfocyty) má za **následek jejich zvětšení**, což je **typickou klinickou známkou přítomnosti zánětu** v uzlinách a v regionu, odkud do nich lymfa přitéká
  - v lymfatických uzlinách a v lymfatických folikulech sliznic se rozbíhá specifická imunitní reakce; její produkty (zejména imunní lymfocyty) přispívají rovněž ke zvětšení uzlin
- **mononukleární fagocytový systém**

        - poměrně velký počet mikrobů, byť většinou nanejvýš jen oportunně patogenních, se zcela běžně dostává ze střeva do krve a je přinášen portálním oběhem do jater — v jaterních sinusoidech jsou zfagocytovány a zlikvidovány **fixními makrofágy** (**Kupfferovými buňkami**)
        - jiným významným typem buněk očišťujících krev od kolujících v ní mikroorganismů jsou **makrofágy sinusoidů sleziny**
        - makrofágy lymfatických uzlin, jater a sleziny jsou součásti systému mononukleárních fagocytů (nazývaného dříve retikuloendoteliální systém RES), kam patří ještě **krevní monocyty**, **alveolární makrofágy**, **mesangiální makrofágy ledvinných glomerulů**, některé buňky kloubní výstelky a kostní dřeně, **kostní osteoklasty** a **mozková mikroglie**
    - **svalové fascie a výstelky tělesných dutin**
        - cestou menšího odporu, totiž podél fascií, nikoli napříč jimi, se šíří například flegmonózní procesy v krční krajině
        - rovněž **pleura** nebo **pobřišnice** kladou překážku bakteriím, které dávají přednost tomu šířit se nejprve po povrchu těchto výstelek
        - důležitou bariérou, kterou tělo klade do cesty bakteriím, jsou **sekundárně vznikající vazivová opouzdření zánětlivých ložisek** (stěny abscesů, srůsty na omentu apod.)

4. Horečka — viz otázku 5

5. Zánět — viz otázku 4

Specifická imunita

- systém získané (adaptivní) imunity (specifické imunity) je **fylogeneticky mladší** než systém vrozené imunity (nespecifické imunity)
    - umožnil obratlovcům zapamatovat si patogen a při příštím setkání na něj reagovat daleko rychleji a účinněji
- podstatný rozdíl mezi nespecifickou rezistenci a specifickou imunitou spočívá v přítomnosti **imunologické paměti** u specifické imunity
    - to při opakovaném styku s daným infekčním agens kontakt **nemusí vůbec projevit chorobnými příznaky**
    - tato obrana je ale specifická, to znamená zaměřená pouze na určité, konkrétní agens, čili adaptivní, tomuto agens přizpůsobená
    - podkladem specifičnosti je **struktura receptorů na povrchu lymfocytů** — molekuly rozeznávané těmito receptory se nazývají **antigeny**
    - na rozdíl od vrozené nespecifické rezistence je specifická imunita získaná, **postupně se vyvíjí až po setkání s daným agens**
- jakkoli je specifická imunita vysoce účinná, **začíná se v průběhu infekce uplatňovat poměrně pozdě a bohužel se proto někdy nerozvine včas**
- **jindy je zase hlavní příčinou poškození a tudíž chorobných příznaků**
- imunologická paměť ovšem trvá jen během života konkrétního jedince a **nedědí se**

Průběh specifické reakce

- specifická imunitní odpověď **začíná vazbou antigenu na specifický receptor** na povrchu imunokompetentní buňky
    - názvem **imunokompetentní** se označuje buňka schopná specificky reagovat s antigenem

    - ve většině případů bývá **antigen upraven a předložen (prezentován)** zvláštními buňkami
- **klíčovými buňkami** specifické imunity jsou **T-lymfocyty** (pocházející z thymu), **B-lymfocyty** (původem z kostní dřeně, angl. bone marrow) a **buňky APC**
- v klidovém stavu mají buňky T i B vzhled malých lymfocytů
- lymfocyty se vyskytují **převážně v lymfatických orgánech**:
    a) **centrální lymfatické orgány — kostní dřeň a thymus** — lymfocyty **vznikají** ze zárodečných buněk v kostní dřeni a tam, nebo v thymu **dozrávají**
    b) **periferní lymfatické orgány** — zde se lymfocyty **setkávají** s **antigeny**
        - **regionální lymfatické uzliny** — zahajuje se zde imunitní reakce vůči mikrobům, které se ocitly například po poranění ve tkáních
        - **slezina** — pokud mikroorganismy pronikly do krve
        - **systém MALT** — s většinou mikrobů se však setkáváme poté, co byly vdechnuty, nebo požity a jejich antigeny tedy aktivují buňky slizničních lymfoidních (MALT) náleží sem patrové mandle a adenoidní vegetace, ve střevě pak především Peyerovy plaky
- aby se zvýšila pravděpodobnost, že se setkají s příslušným antigenem, lymfocyty cestují nejen mezi jednotlivými lymfatickými orgány, ale kolují celým tělem
    - k této migraci dochází i po setkání s antigenem, takže např. lymfocyty aktivované v Peyerových placích se dostávají i do lamina propria dalších sliznic, na nichž se pak rovněž tvoří tzv. **sekreční protilátky**
- **na základě povrchových znaků** lze rozlišit různé populace lymfocytů — základními 2 skupinami lymfocytů jsou buňky B a T:
    1. **B-lymfocyty** — odpovídají za **tvorbu imunoglobulinů**, což jsou protilátky specificky se vážící na příslušný antigen a odpovědné za odstraněni extracelulárních mikrobů a jejich produktů
        - **humorální imunita** — pokud je účinná obrana podmíněna přítomností protilátek, jde o imunitu humorální
        - chrání nás především proti patogenům vyskytujícím se extracelulárně (rozmanité opouzdřené bakterie, z virů například enteroviry)
    2. **T-lymfocyty** — jednak pomáhají B-lymfocytů **tvořit protilátky**, jednak pomáhají likvidovat intracelulární parazity ~ **aktivují makrofágy** a **usmrcují buňky nakažené virem**
        - **celulární imunita** — jestliže ve specifické obraně vůči určitému agens hrají roli spíše T-lymfocyty a aktivované makrofágy, mluvíme o imunitě celulární
        - buňkami zprostředkovaná imunita má význam v obraně především proti mikrobům množícím se uvnitř buněk (příkladem jsou herpesviry nebo mykobakteria)

Primární a sekundární imunitní reakce

- při prvním styku s určitým antigenem je v našem těle k dispozici nanejvýš několik tisíc lymfocytů, které jsou schopny specificky s tímto antigenem reagovat a zahájit primární imunitní reakci
- **primární imunitní reakce** se rozbíhá poměrně pomalu a **protilátky se ve znatelném množství objevují až během druhého týdne po styku s antigenem**
    - zpočátku to bývají protilátky třídy **IgM** a bývají vystřídány protilátkami **IgG** o **nízké aviditě** — nízkoavidní protilátky bývají méně specifické, a proto jejich vazba s antigenem je méně pevná
- po primární imunitní reakci však zůstává v těle daleko větší zásoba tzv. **paměťových lymfocytů**, jejichž receptory jsou schopny se specificky vázat s daným antigenem

- k **sekundární (anamnestické) imunitní reakci** dochází po opakovaném kontaktu s antigenem — protože je při ní k dispozici o několik řádů vyšší počet buněk schopných rozpoznat daný antigen, probíhá sekundární imunitní reakce daleko **rychleji**, **mohutněji** a účinněji:
  - **protilátky se objevují dříve** (již koncem prvního týdne po styku s antigenem)
  - jejich množství (**titr**) **stoupá daleko rychleji** a **dosahuje** mnohem **vyšších hodnot**
  - mnohem **specifičtěji** (a proto pevněji) **se vážou na antigen** (mají **vyšší aviditu**)
- důsledkem sekundární imunitní reakce je, že **opakovaná infekce se vůbec nemusí projevit**, a o tom, že k ní vůbec došlo nás **informuje jen stoupnutí titru protilátek**
- rozdíl mezi intenzitou odpovědi při primární a sekundární (event. další) imunitní reakci je podstatou účinnosti očkováni neboli vakcinace
  - mikrob, jeho produkt nebo součásti použité k očkování jsou upraveny tak, aby nevyvolaly poškození, zachovávají si však stejné antigenní složení
  - **po primární imunitní reakci vyvolané očkovací látkou vzniká dostatečná zásoba paměťových buněk**, aby po následujícím přirozeném kontaktu s antigenem mohlo rychle dojít k mohutné sekundární reakci
  - ta zlikviduje příslušné agens dříve, než se infekce stačí projevit chorobnými příznaky

Antigeny

- jak receptory na T-lymfocytech, tak protilátky, které slouží jako receptor na B-lymfocytech rozeznávají jen malou část antigenní molekuly, zvanou **antigenní determinanta** neboli **epitop**
  - antigenní determinantu někdy tvoří jen několik zbytků AMK nebo sacharidů
  - na molekule bílkoviny může být epitop tvořen specifickou řadou za sebou následujících AMK (**lineární epitop**), nebo těsně vedle sebe probíhajícími částmi polypeptidového řetězce (**konformační epitop**)
  - v obou případech je antigen poznáván na základě svého tvaru
  - prostorové uspořádání epitopu dosti přesně (ale ne zcela přesně) odpovídá tvaru kombinačního místa na **T-receptoru**, respektive tvaru **vazného místa na molekule protilátky** — epitop je s těmito místy prostorově komplementární, podobně jako klíč odpovídá zámku
- **antigeny, které vyvolají vznik imunitní reakce**, se nazývají **imunogeny**
  - ne všechny antigeny jsou imunogenní — malé **neimunogenní antigeny** zvané **hapteny se stávají imunogenními až po vazbě na velké imunogenní molekuly čili nosiče**, s protilátkami ale reagovat dovedou (tzn. sám o sobě hapten imunitní reakci nevyvolá, potřebuje být vázán k nosiči — až pak je imunogenní)
    - příkladem haptenů jsou jednoduché sacharidy nebo některé léky (**penicilin**)
  - dobrými imunogeny jsou molekuly bílkovin, polysacharidy už méně a lipidy a nukleové kyseliny se obvykle stávají imunogenními až po navázání na proteiny
  - i poměrně **velké bílkovinné antigeny se mohou stát ještě více imunogenními** v přítomnosti tzv. **adjuvans**
    - ke zvýšení imunogennosti **očkovacích látek se jako adjuvans využívá $Al(OH)_3$**
- na některé antigeny se imunitní systém naučí nereagovat, vyvine se tzv. **imunitní tolerance**
  - například během fetálního období vznikne **tolerance vůči vlastním antigenům těla**, jakož i cizím antigenům, s nimiž se plod dostane do styku, než jeho imunitní systém vyzraje
- **antigeny na thymu nezávislé (independentní)**
  - jsou schopny **přímo stimulovat B-buňky k tvorbě protilátek**, bez pomoci T-lymfocytů

- obsahují velké opakující se struktury (polysacharidy – peptidoglykan..., bílkoviny — flagelin...)
- imunitní odpověď na ně je rychlá, omezená na **IgM**
- **bez tvorby paměťových buněk — chybí možnost sekundární odpovědi**, opakované setkání s týmž antigenem indukuje opět jen přechodnou syntézu IgM

- **antigeny na thymu závislé (dependentní)**
  - většina antigenů, především bílkovinných
  - **současná stimulace buněk B i T** — buňky T pomáhají pomocí cytokinů buňkám B při tvorbě protilátek
  - **stimulují tvorbu všech tříd protilátek**
  - **stimulují vznik imunologické paměti** — rozvoj rychlé, mohutné a účinnější sekundární (anamnestické) odpovědi, tj. titr protilátek stoupá rychleji, dosahuje vyšších hodnot a avidity (specifičtější a pevnější vazba), tzv. **booster efekt**
  - význam při ochraně proti infekci – protekční antigeny – **protekční protilátky**

BUŇKY ÚČASTNÍCÍ SE SPECIFICKÉ IMUNITNÍ REAKCE	
Buňky APC (buňky překládající antigen)	dendritické buňky
	folikulární dendritické buňky
	makrofágy
	aktivované B-buňky
Buňky B:	lymfocyty B → plasmocyty (produkují protilátky)
	paměťové B-buňky
Buňky T:	cytotoxické lymfocyty Tc (lymfocyty $CD8^+$) (ničí antigenně změněné buňky)
	pomocné lymfocyty Th (produkují cytokiny)
	buňky Th1 (aktivují makrofágy, odpovídají za buněčnou imunitu)
	buňky Th2 (podněcují vývoj B-buněk, odpovídají za humorální imunitu)
	supresorové (regulační) lymfocyty Ts (specificky tlumí imunitní reakci)
	paměťové T-buňky

Buňky účastnící se specifické imunitní reakce

- základními typy buněk, které se účastní na specifické imunitní reakci, jsou buňky předkládající antigen (APC), buňky B a buňky T

Buňky předkládající antigen (APC)

- nejdůležitější z nich jsou **dendritické buňky**, dále **makrofágy** i **aktivované B-lymfocyty**

1. **dendritické buňky**
   - název podle svých dlouhých štíhlých výběžků; zachycuji antigeny, zpracovávají je na malé fragmenty, a ty pak ve **spojení s molekulami MHC umisťují na svůj povrch a předkládají je T buňkám**
   - vyskytují se v celém těle, kolují i v krvi, lymfou jsou dopravovány ze tkání do regionálních mízních uzlin — tam v parakortikální oblasti nalézají nejvhodnější místo, kde svůj náklad zpracovaného antigenu mohou předat T-buňkám, aktivovat je a stimulovat k další činnosti
   - běžně se nalézají i ve vnitřních orgánech, v kůži se jim říká buňky **Langerhansovy**
   - v mozku snad zastávají jejich úlohu **astrocyty**
2. **folikulární dendritické buňky**
   - **v lymfatických folikulech**; dovedou na svém povrchu vázat nezpracovaný antigen po mnoho měsíců, takto vázaný antigen se zdá být nezbytný pro udržování zárodečných center a vznik paměťových B buněk

B-lymfocyty

- **dozrávají v mikroprostředí kostní dřeně** — zralé lymfocyty B nesou na svém povrchu molekuly **imunoglobulinu**, jež slouží jako **specifický receptor** pro antigen
- **v přítomnosti antigenu a většinou ještě ve spolupráci s T-lymfocytů** se z původně malých lymfocytů vyvinou ve velké **lymfoblasty**, které se začnou dělit a nakonec se **změní v buňky plazmatické (plazmocyty)**
    - **zralé plazmatické buňky** (**plazmocyty**) se vyznačují přítomností mohutného ER, jejich úkolem je **tvorba velkého množství protilátek** stejné specifičnosti, jakou nesla původní buňka B
- u dospělého se vyskytuji desítky miliónů klonů buněk B, každý z nich specifický pro jiný antigen
- **B1-lymfocyty** — 1. buňky B, které se objevují během vývoje jedince
    - jsou zdrojem tzv. **přirozených protilátek**, což jsou málo specifické protilátky třídy **IgM** často reagující s několika odlišnými antigeny běžných patogenů.
- **B2-lymfocyty** — označuje se tak většina ostatních buněk B, objevující se objevuje během ontogeneze později
    - na svém povrchu nesou jako receptory pro antigeny imunoglobuliny **IgM** a **IgD** a teprve **později imunoglobuliny IgG, IgA nebo IgE**, reagující samozřejmě s tímtéž antigenem
    - **ke kontaktu B2 s antigenem dochází v mikroprostředí zárodečných center sleziny a lymfatických uzlin**
        - antigen tu bývá spolu s protilátkou a komplementem lokalizován na povrchu folikulárních dendritických buněk — výsledkem kontaktu je **tvorba imunoglobulinu jen určité třídy** (IgG, IgA nebo IgE)
        - zároveň dochází k somatické **hypermutaci genů** pro B-buněčné receptory — drobné změny ve struktuře molekuly protilátky sloužící i jako receptor vedou k zesílené schopnosti protilátky vázat antigen (k vyšší specifitě i afinitě vazby), **buňky, které lépe vážou antigen, se lépe aktivují, a proto se rychleji množí**
            - **selektivně tak vzniká klon B-buněk o vysoké afinitě i antigenní specifitě**
        - buňky B2 se na závěr mění v konečné producenty protilátek, v **plasmocyty**, k tomu dochází již **mimo zárodečná centra**
        - **některé antigeny (independentní na thymu) dovedou podnítit buňky B k tvorbě protilátek samy o sobě** — například bakteriální polysacharidy (například antigeny pneumokokového pouzdra), lipopolysacharidy (O-antigeny G– bakterii) nebo polymerizovaný flagelin bakteriálních bičíků
            - společnou vlastností těchto molekul je, že obsahují četné opakující se epitopy, které se vážou na receptory B-buněk a spolu s dalšími signály B-buňky aktivují
            - vlivem těchto antigenů se však tvoří jen poměrně **málo avidní** protilátky většinou pouze třídy **IgM a nedochází ke vzniku paměťových buněk**
        - přímo stimulovat B-buňky dovedou i některé sekvence mikrobiální DNA
        - **většina antigenů však může stimulovat B-buňky jen s pomocí subpopulace CD_4 T-buněk** — těmto antigenům se říká **thymus-dependentní** nebo též závislé na T-buňkách
    - vedle plazmocytů vznikají z buněk B po styku s antigenem ještě **paměťové buňky B**
        - zatímco plazmocyty přežívají jen několik dní, paměťové buňky **zůstávají v těle desítky let** — jsou příčinou jevu zvaného **imunologická paměť**
        - opakovaná (sekundární) reakce na tentýž antigen je daleko rychlejší a mohutnější než reakce primární, při opakovaném styku s antigenem je totiž k dispozici daleko více buněk, které jsou schopny s ním reagovat

T-lymfocyty

- **nabývají svůj charakter v mikroprostředí thymu** — dostávají se do něj kmenové buňky z kostní dřeně a **pod vlivem thymových hormonů thymopoietinu a thymosinu** v něm dozrávají v buňky T
- navzdory částečné involuci thymu během dospívání se v něm buňky T průběžně vyvíjejí po celý život
- receptor T-buněk — struktura zakotvená v buněčné membráně
  - skládá se ze 2 řetězců — ty jsou většinou typu α/β, méně často γ/δ
    - část receptoru α/β rozeznává cizorodý peptid usazený v prohlubině molekuly MHC (na povrchu buněk předkládajících antigen), zbývající část poznává tuto molekulu jako vlastní
    - T-buňky s receptorem γ/δ poznávají cizorodý antigen většinou přímo, bez přítomnosti molekul MHC — tyto buňky se nalézají především v epiteliálních tkáních a předpokládá se, že se uplatňují v časné obraně našich sliznic

Thymová výchova

= dozrávání T-buněk v thymu

- její **podstatou je výběr buněk, které dovedou poznat vlastní molekuly MHC**, ale nereagují na vlastní antigeny
  - většina nezralých buněk T je totiž bezcenná, protože jejich receptory vůbec nerozeznají vlastní molekuly MHC — tyto buňky podlehnou apoptóze
  - zbytek, jehož receptory se s různou afinitou vážou na vlastní molekuly MHC, se může množit (tomu se říká **<u>pozitivní selekce</u>** a dochází k ní na epiteliálních buňkách thymové kůry)
  - některé z těchto buněk jsou ale potenciálně nebezpečné a těch se týká tzv. **<u>negativní selekce</u>** — lymfocyt, který má receptor s vysokou afinitou pro komplex vlastního antigenu spolu s vlastní molekulou MHC, rovněž podlehne apoptóze
    - negativní selekce autoreaktivních T-buněk probíhá na povrchu dendritických buněk a makrofágů v dřeni thymu
- během výchovy v thymu se mění charakter řady důležitých molekul na povrchu T- buněk — na povrchu nezralé T-buňky jsou jak CD4, tak CD8, zralá buňka T má už jen jednu z těchto molekul
  - **CD4 se váže na molekulu MHC II. třídy**, **CD8 na MHC I. třídy**

T-buněčné subpopulace

- z hlediska funkce lze rozeznávat 3 velké skupiny T-buněk:

1. **cytotoxické T_C-lymfocyty (CD3+, CD8+)**
   - jsou schopny specificky poznat buňku nesoucí na svém povrchu cizorodé antigeny a zabít ji
   - účinkují i po transplantaci během odvržení štěpu, případně *in vitro* v tzv. směsné lymfocytární kultuře
   - za přirozených podmínek působí **hlavně u infekcí vyvolaných viry**, jejichž antigeny se vyskytují na povrchu infikovaných buněk — tyto antigeny jsou buňkami CD8+ poznávány jen v souvislosti s molekulami MHC I. třídy
     - antigeny MHC I jsou přítomny na všech jaderných buňkách v těle, což každé nakažené buňce umožňuje signalizovat, že se stala nebezpečnou a že by měla být odstraněna
     - Tc-buňky ale dovedou zabít i buňky se zmutovanými a tedy pravděpodobně defektními proteiny — například buňky nádorové (tzn. zdají se být podkladem protinádorové imunity

2. **pomocné (helpers) T_H-lymfocyty (CD3+ a CD4+)**
    - **spolupracují s buňkami B při jejich stimulaci antigenem**
    - po své aktivaci **uvolňují cytokiny**, které jsou nutné pro aktivaci, proliferaci a diferenciaci B-buněk
    - podle typu cytokinů, které Th-buňka tvoří, rozeznáváme podskupiny Th1 a Th2:

    2.1) T_{H1}-lymfocyty
        - vytvářejí hlavně **IL-2, IL-12** a také **INF-γ** → aktivuují **především makrofágy**
        - podílejí se tak na buněčné imunitě a zánětlivých reakcích, zejména na reakci pozdní přecitlivělosti; odpovídají tedy za **imunitu vůči intracelulárním patogenům** — *Mykobakteriím*, virům (zejména herpetickým), *Toxoplasmám* a jiným agens
        - tyto patogeny indukují v dendritických buňkách tvorbu cytokinu IL-12 a INF-γ, což vede k **imunitní reakci typu Th1** (cytokiny aktivují Th0-lymfocyty na Th1-lymfocyty, a ty pak produkcí dalších cytokinů aktivují další fagocyty)
        - **pozdní přecitlivělost — po naočkovaní tuberkulinu do kůže:**
            - během 1-2 dnů se v místě podání objeví zánět **charakterizovaný erytémem** s **indurací**
            - **induraci** způsobil příliv mononukleárů, zejména makrofágů pocházejících z krevních monocytů
            - **reakci** vyvolaly imunní lymfocyty, z nichž se po reakci s antigenem uvolnily cytokiny, které do místa podání antigenu přitáhly monocyty a zadržely je tam
            - cytokiny uvolněné po styku antigenu nejen přitahují a zadržují makrofágy, ale zároveň je aktivují; pouze aktivovaný makrofág je schopen fagocytovaná mykobakteria a další intracelulární parazity usmrtit; v neaktivovaných makrofázích tyto patogeny přežívají, množí se, ba dokonce jsou jimi roznášeny po organismu

    2.2) T_{H2}-lymfocyty
        - secernují hlavně **IL-4, IL-5, IL-6** a **IL-10**
        - **podněcují vývoj B-buněk a tvorbu protilátek čili humorální imunitu**
        - **naopak svými působky inhibují činnost makrofágů**
    - protože se systémy buněk Th1 a Th2 navzájem inhibují, je pro výsledek obrany proti patogenu **podstatné, který z těchto systémů převládne**

3. **supresorové lymfocyty (regulační)**
    - subpopulace buněk T, která specificky potlačuje tvorbu protilátek B-buňkami, nebo snižuje schopnost buněk Th1 zahájit reakci buněčné imunity

Aktivace buněk T

- k aktivaci buněk T dochází **během kontaktu s buňkami předkládajícími antigen**
    - antigeny extracelulárního původu bývají předkládány pomocným lymfocytům subpopulace Th (CD4+) — buňky **Th se vážou svým receptorem na komplex antigenního štěpu s molekulou MHC II. třídy** umístěným na povrchu antigen prezentující buňky
    - k aktivaci je třeba ještě dalších, tzv. **kostimulačních signálů**.
- výsledkem toho je tvorba **IL-2**, jenž **podněcuje množení a diferenciaci T-buněk**
- **peptidy pocházející z intracelulárních mikrobů** (viry, mykobakteria, někteří parazité) se vážou na molekuly MHC I. třídy a přes ER a GK jsou dopravovány na buněčný povrch

    - **tam je rozeznávají cytotoxické Tc-lymfocyty CD8+** a účinkem **perforinů** a enzymů ze svých granul zničí nakažené buňky obvykle dříve, než se v nich intracelulární parazit stačí rozmnožit

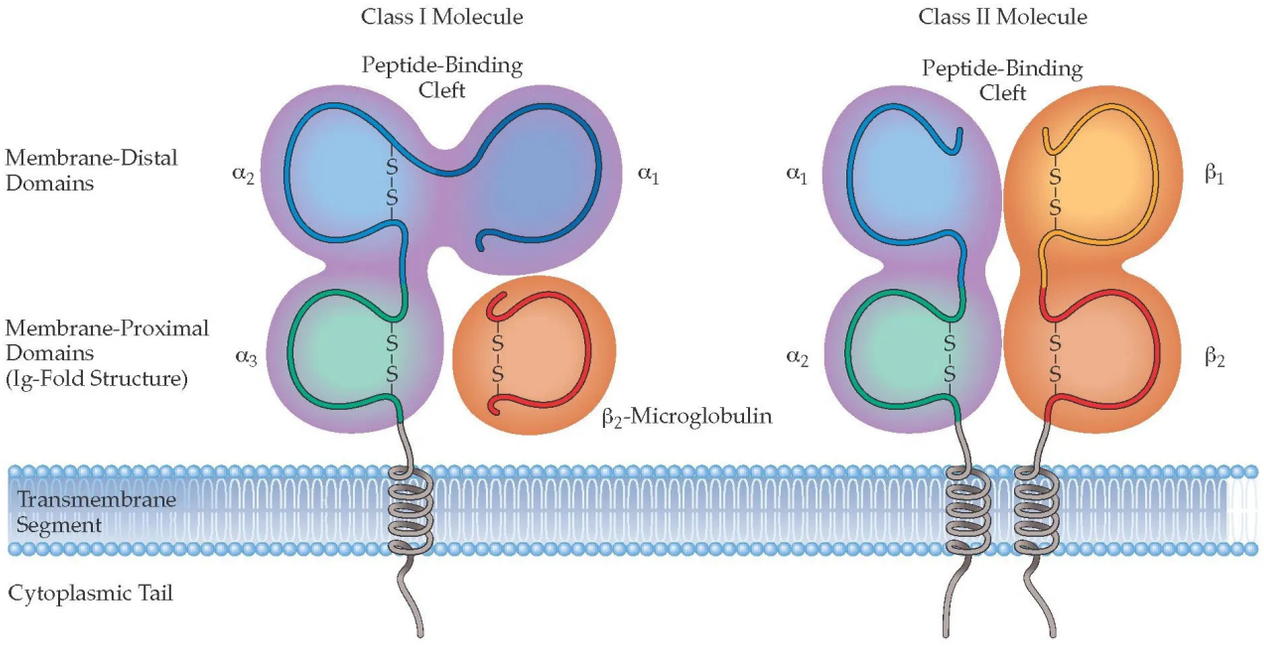
- i v populaci buněk T se **po styku s příslušným antigenem tvoří buňky paměťové**
  — vyskytují se ve dvou typech:

    1. **„výkonné" paměťové T-buňky**
        - **tvoří IFN-γ a IL-4, případně jsou nabity perforiny**
        - na povrchu nesou receptory, které jim umožní vstupovat do zanícených míst
        - mohou tedy začít v periferních tkáních okamžitě působit proti patogenům, které tam pronikly
    2. **„centrální" paměťové T-buňky**
        - nesou na povrchu molekuly, jejichž pomocí se zachytí v lymfatických uzlinách
        - produkují hlavně **IL-2** a velmi účinně **podněcuji dendritické buňky** ke tvorbě IL-12
            - některé však tvoří **IL-10** a naopak aktivaci dendritických buněk tlumí
        - **po kontaktu s antigenem vyzrávají a mění se v <u>terminálně diferencované T-buněčné populace</u>**

- podstatné je, že **po primární imunitní reakci existuje v organismu mnohem vyšší počet buněk schopných specificky reagovat s antigenem** — při opakovaném styku s antigenem se tak produkty imunitní reakce objeví a začnou působit dostatečně brzy

Hlavní histokompatibilní komplex (MHC)

- vzájemné vztahy mezi buňkami účastnícími se na imunitní odpovědi těsně závisejí na řadě antigenních molekul kódovaných geny tzv. **hlavního histokompatibilního komplexu (MHC, z angl. major histocompatibility complex)**
- soubor těchto genů leží u člověka na p-raménku 6. chromosomu
- **geny MHC I. třídy**
  - nalézají se prakticky **na všech buňkách**
  - u člověka se tyto antigeny označují **HLA—A**, **HLA—B** a **HLA—C**
- **geny MHC II. třídy**
  - kódují antigenní molekuly například **na B-lymfocytech a na makrofázích**
  - jsou známy jako antigeny **HLA—DP**, **HLA—DQ** a **HLA—DR**
- fyziologickou úlohou MHC je **prezentace antigenu**
- **na povrchu molekuly MHC je prohlubeň, do níž může být uložen segment předkládaného antigenu** — tak je zajištěno, že příslušné T-buňky rozeznají cizorodý antigen jen v těsné souvislosti s antigeny systému MHC
- antigeny tkáňové slučitelnosti jsou velmi heterogenní — s výjimkou jednovaječných dvojčat neexistují jedinci, kteří jsou v těchto antigenech shodní



Cytokiny

= solubilní faktory ve specifické imunity — celý systém vzájemně provázaných **regulačních proteinů**, které zprostředkovávají množství imunologických, ale i neimunologických funkcí

- mezi cytokiny lze rozeznávat velkou skupinu interleukinů (IL), interferony (INF), chemokiny a jiné cytokiny, hlavně TNF-α
- účinky cytokinů jsou mnohočetné — nejdůležitější je **jejich účast na regulaci obranných reakcí a při vzájemném propojení nervového, endokrinního a imunitního systému**
  - tvorba cytokinů, případně jejich uvolnění z buněk jsou indukovány specifickými podněty, například některými bakteriálními produkty
  - cytokiny odpovídají za tvorbu, stimulaci a diferenciaci různých typů buněk a také kontroluji tvorbu jiných cytokinů
  - výsledkem je komplexní, vyvážený regulační systém, jehož cílem je zajistit odstranění mikroba, jenž proniknul do organismu
  - **účinek cytokinů závisí na přítomnosti příslušných receptorů na povrchu buněk**
    - většina receptorů se skládá nejméně ze 2 bílkovinných molekul, jedna má schopnost specificky vázat příslušný cytokin, druhá odpovídá za vznik a přenos odpovídajícího signálu dovnitř buňky
- schopnost tvořit určitou sestavu cytokinů často určuje klinický průběh a konečný výsledek infekce — na druhé straně chybná regulace nebo masivní tvorba cytokinů může vést k šoku, selhání orgánů a k smrti

1. Interleukiny (IL)

- interleukiny získaly svůj název proto, že zprostředkují mimo jiné i vzájemné působení mezi různými leukocyty — v obraně proti infekci hrají nejdůležitější roli IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8 a IL-12

No.	Původ	Cíl	Účinek
IL-1	**makrofágy, B-lymfocyty**	**NK-buňky, makrofágy, endotel, lymfocyty**	**prozánětlivý, aktivace, kostimulace, proliferace, pyrogen**
IL-2	T_{H1}-lymfocyty	T-lymfocyty	základní růstový faktor T-lymfocytů, proliferace a diferenciace
IL-3	aktivované T-lymfocyty	kmenové buňky kostní dřeně	proliferace a diferenciace
IL-4	T_{H2}-lymfocyty	T- i B-lymfocyty, makrofágy	proliferace B-lymfocytů, IgM → IgG, aktivace makrofágů, diferenciace T_{H2}-ly
IL-5	T-lymfocyty	B-lymfocyty, kmenové buňky	diferenciace a proliferace B-lymfocytů, tvorba IgA, vývoj eozinofilů a bazofilů
IL-6	**makrofágy, lymfocyty, endotel**	**T- i B-lymfocyty, hepatocyty**	**transformace B-lymfocytů v plazmocyty, sekrece IgG, stimulace tvorby proteinů akutní fáze, pyrogen, kostimulace T-ly**
IL-7	stromální buňky kostní dřeně a thymu	prekurzory T- i B-lymfocytů	hlavní růstový faktor buněk kostní dřeně, regulace lymfopoezy
IL-8	endotel, makrofágy	neutrofily, bazofily, lymfocyty	chemotaktin pro neutrofily, zvýšení fagocytózy, antivirové účinky
IL-9	T_{H2}-lymfocyty	T_H-lymfocyty	podpora proliferace T_H-lymfocytů
IL-10	T_{H2}-lymfocyty, makrofágy	T_{H1}-lymfocyty, makrofágy	inhibice syntézy cytokinů, inhibice T_{H1}-lymfocytů

- **IL-1**
  - hraje důležitou roli v **nespecifické imunitě**
  - jeho účast na specifické imunitní odpovědi je zajištěna tím, že ho tvoří též makrofágy po styku s antigenem → aktivuje nejrůznější buňky včetně buněk T, B, NK, neutrofilů, eosinofilů atd.
  - *in vivo* vyvolává mimo jiné **horečku** (**prostřednictvím IL-6**), nechutenství, ospalost, tvorbu proteinů akutní fáze a leukocytózu; odpovídá tedy obecně za obranu proti infekci
  - indukuje tvorbu dalších prozánětlivých cytokinů a hematopoetických růstových faktorů, srážení krve a fibrinolýzu
  - podle struktury se odlišují 2 typy — **IL-1α** a **IL-1β**
- **IL-1ra**
  - označení **antagonisty receptoru pro IL-1**
  - protože **blokuje vazbu IL-1 na příslušný receptor**, **inhibuje všechny účinky** IL-1
- **IL-2**
  - **růstový faktor T-lymfocytů**, podporuje množení a diferenciaci buněk T a B, množení a cytolytickou účinnost buněk NK a tvorbu **IFN-γ**
- **IL-4**
  - vytvářejí ho hlavně Th2-buňky, spolu s IL-5, IL-10 a IL-13 — tyto IL obecně podporují vznik humorální imunity
  - IL-4 specificky **podporuje množení a diferenciaci B-buněk** a naopak **potlačuje mnohé rysy monocytární prozánětlivé reakce** — brzdí funkci buněk APC a Th1, inhibuje tvorbu prozánětlivých cytokinů (jako IL-1 a TNF-α) makrofágy, tvorbu IFN-γ buňkami T
- **IL-5**
  - jednak **stimuluje růst buněk B**, jednak **účinkuje na eosinofily** — přitahuje je, podněcuje jejich množení a diferenciaci a aktivuje jejich funkce
- **IL-6**
  - účinky jsou pestré a zhruba se kryjí s účinky IL-1 a IL-11
  - IL-6 působí jako **endogenní pyrogen**, podněcuje hepatocyty k syntéze proteinů akutní fáze a buňky B tvorbě protilátek a stimuluje tvorbu a funkci neutrofilů
- **IL-8**
  - tvoří ho makrofágy, i samotné neutrofily
  - především **aktivuje neutrofily**
  - pro své význačné chemotaktické vlastnosti se nyní řadí spíše mezi chemokiny
  - na neutrofily působí nejen **chemotakticky**, ale i **aktivačně —** vyvolává jejich adhesi na endotelie, degranulaci a respirační vzplanutí
- **IL-10**
  - do jisté míry působí podobně jako IL-4, tedy **protizánětlivě**
  - mohutně potlačuje funkce makrofágů, zejména produkci prozánětlivých cytokinů, a to cestou inhibice IL-1 a IL-12
  - na druhé straně posiluje množení B-buněk a tvorbu imunoglobulinů
  - kontroluje imunitní reakci u parazitárních nákaz — není nutný pro vývoj buněk typu Th2, ale omezuje vývoj buněk typu Th1

- **IL-12**
  - zvyšuje cytolytickou aktivitu buněk NK a cytotoxických buněk T
  - na rozdíl od IL4 a IL-10 působí při dozrávání T-buněk jejich polarizaci k fenotypu Th1, jenž odpovídá za celulární imunitu
  - je tedy **nutný k obraně proti intracelulárním patogenům** (*Leishmaniím*, *Toxoplasmám*, *Listeriím*, *Yersiniím*, *Cryptokokům*, ale i Schistosomám)
  - většina ochranných účinků je zprostředkována IFN-γ, jehož tvorbu v buňkách NK a T IL-12 indukuje
  - představu je důležitý spoj mezi vrozenou a adaptivní imunitou
  - polarizace imunity směrem k odpovědi Th1 nebo Th2 je podmíněna rovnováhou mezi IL-12 a IL-4 v časných fázích imunitní reakce
- **další interleukiny**
  - IL-13 — je protizánětlivý cytokin,který inhibuje tvorbu řady cytokinů v monocytech a naopak stimuluje množení a diferenciaci buněk B
  - IL-15 — účinkuje přibližně jako IL-2, zejména aktivuje buňky T a NK
  - IL-16 — působí chemotakticky na T-buňky — účastní se na zánětlivých reakcích typu granulomů při pozdní přecitlivělosti
  - IL-17 — je prozánětlivý cytokin indukující například tvorbu IL-6 a IL-8

2. Interferony

- **IFN-γ**, zvaný též **imunní**, je **produkován** především **T-buňkami** jako odpověď na antigen nebo mitogen
- hraje velmi důležitou úlohu zejména na začátku imunitní reakce
- stimuluje mimo jiné činnost makrofágů, neutrofilů a cytotoxických T-buněk a indukuje množení subpopulace Th1
- podněcuje expresi molekul MHC na povrchu buněk a podporuje ničení patogenů uvnitř makrofágů i neutrofilů
- potlačuje naopak množení producentů IL-4 (buněk Th2)

3. Chemokiny

- prozánětlivé cytokiny s chemotaktickým účinkem
- na neutrofily působí **chemotakticky**, ale i **aktivačně**
- hlavně skupina **chemokinů CXC** (například GROa)
- na monocyty pak účinkují chemokiny ze skupiny CC

4. Ostatní cytokiny

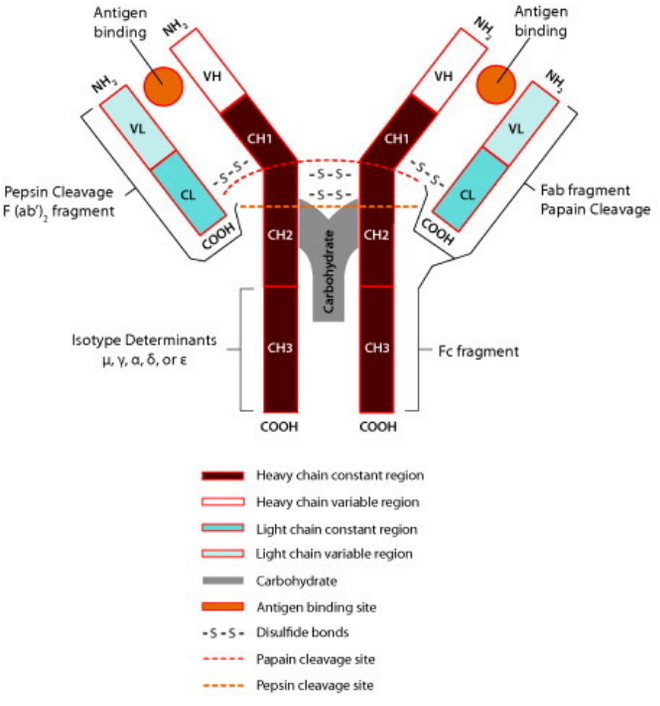
- **TNF-α** (z angl. tumor necrosis factor) neboli **kachektin** je velice účinným mediátorem zánětu, imunity a funkcí endoteliálních buněk a tudíž důležitým faktorem v obraně proti infekci
- tvoří se v řadě buněk například účinkem endotoxinu
- TNF-α aktivuje množství rozmanitých buněk, jeho vazba na příslušné receptory vede k signálům nejen pro množení buněk, ale i pro jejich apoptózu (název dostal proto, že zabíjí nádorové a infikované buňky)
- tyto signály jsou nutné pro řádnou funkci imunitního systému, přehnaná signalizace ale vede k těžkým zánětlivým reakcím, k poškození tkání až k šoku

Protilátky (imunoglobuliny)

- bílkoviny **produkované plasmatickými buňkami**, schopné specifické vazby s antigenem → důsledkem je **zneškodnění nebo odstranění antigenu z organismu**
- nalézají se převážně v **γ-globulinové frakci** krevního séra
- výskyt ve 2 formách jako:
  1. **protilátka kolující v organismu**
  2. **receptor pro antigen v membráně B-lymfocytů**

Struktura imunoglobulinů

- základní stavební jednotkou jsou **4 polypeptidové řetězce**:
  - **2 těžké řetězce (heavy chains)**
    - vyskytují se v **5 strukturálních a antigenních typech — γ, μ, α, ε, δ**
    - podle nich se rozeznává **5 tříd imunoglobulinů — IgG, IgM, IgA, IgE, IgD**
  - **2 lehké řetězce (light chains)**
    - vyskytují se ve **2 strukturálních a antigenních typech — κ, λ**
    - každá molekula má jen 1 typ lehkého řetězce (κ nebo λ)
- spojené nekovalentními hydrofobními silami a disulfidovými můstky do tvaru písmene Y



- enzymatickým štěpením (pomocí papainu) se dá IgG rozštěpit na 3 fragmenty:
  - **2 fragmenty F_{ab} (antigen binding)**
    - **protilátková aktivita**
    - obsahují celý lehký řetězec a asi ½ těžkého
    - **obsahují vazebná místa pro konkrétní antigen** — komplementární k jeho determinantě
  - **1 fragment F_c (crystallisable)**
    - neváže antigen
    - představuje spojené poloviny těžkého řetězce
    - **dovede fixovat komplement**, přichycovat se na různé buňky (makrofágy…)
    - molekula protilátky je poměrně ohebná, a to zejména v místě, kde se rozevírají raménka písmene Y — změna postavení fragmentů F_{ab} a F_c je důležitá pro další funkci protilátky (aktivace komplementu, vazba na Fc receptory leukocytů)

Domény

= globulární útvar do kterého je poskládán řetězec a spojen pomocí disulfidických můstků

- **na lehkých jsou 2 domény (VL, CL)**
- **na těžkých 4-5 domén** (VH, CH1, CH2, CH3, CH4)

- aminokyselinové složení domén může být:
  1. **konstantní (domény C)**

2. **variabilní (domény V)** — na aminoterminálním konci řetězců (na volných koncích ramének); protilátky proti různým antigenům se liší složením této domény

- variabilní domény H a L řetězců spolu sousedí — tvoří **vazebné místo** protilátky (komplementární obraz antigenní determinanty)
- síly, které vážou protilátku s antigenem jsou poměrně slabé — **van der Waalsovy síly, iontová vazba, vodíkové můstky a hydrofobní interakce**
- prostorově chemická konfigurace antigenní determinanty musí co nejpřesněji odpovídat svému zrcadlovému obrazu ve vazném místě protilátky — to se děje díky ohebnosti protilátkové molekuly (rozevírání písmene Y) a díky možnosti mírného posunu domén VH a VL
- **afinita protilátky** — vzájemná síla vazby mezi jednou konkrétní determinantou antigenu a jedním konkrétním vazebným místem protilátky
- **avidita protilátky** — síla celkové vazby mezi komplexním Ag, který obsahuje mnoho různých determinant a sérem s řadou Ig

Třídy imunoglobulinů

IgG

- **hlavní složka humorální imunity — 85% γ- globulinové frakce**
- poměrně malá molekula – snadno se dostává z krve do tkání
- **přechází přes placentu** do plodu – jsou podkladem přirozené pasivní imunity
- neutralizují toxiny a viry, usnadňují fagocytózu aglutinací
- **na počátku imunitní reakce ještě nedokonale specifické** — mají nízkou aviditu a málo pevnou vazbu s antigenem; **najdeme-li ve vzorku séra protilátky vysokoavidní, značí to, že k infekci došlo již před delší dobou**
- podle rozdílů v stavbě Fc se dělí na 4 podtřídy — IgG1—IgG4
    - IgG1, IgG3
        - tvoří se jako odpověď na bílkovinné antigeny a výborně se vážou na receptory pro F_c fragment makrofágů a neutrofilů, tím se zlepšuje vychytávání antigenů a fagocytóza bakterií
        - dobře aktivují komplement klasickou cestou
    - IgG2
        - převážně odpověď na polysacharidové antigeny bakteriálních pouzder
        - aktivují alternativní dráhu komplementu, zesilují fagocytózu, protože opsonizují polysacharidová pouzdra bakterií a opsonizované bakterie se pak dobře vážou na polymorfonukleáry

IgE

- **v séru jen stopově**, v množství ještě nižším než IgD; nalézá se též ve střevě
- **ve zvýšeném množství při alergiích (pyl, srst, plísně, prach) a nemocích vyvolaných prvoky a červy**
    - váže se F_c fragmentem na žírné buňky a bazofily a uvolňuje z jejich granul histamin a další vazoaktivní látky
    - k degranulaci dochází okamžitě, což vede k projevům časné alergické reakce například na kůži nebo sliznici dýchacího traktu
- dále mají úlohu v antiparazitární obraně (stimuluje procesy k vypuzení) — mediátory, vazodilatace, vykašlání, vykýchání, zvýšení peristaltiky střev, průjem.
- vyskytují se zvláště ve slezině, mandlích, mukózních membránách plic a mukózních membránách gastrointestinálního ústrojí

IgD

- v séru je ho málo; vyskytuje se hlavně **na povrchu většiny B-lymfocytů jako receptor pro příslušný antigen**
- **fungují současně s IgM**
- vyvolává **uvolňování histaminu** z mastocytů a bazofilních leukocytů
- po vazbě na antigen se také spolupodílí na rozvoji senné rýmy či alergického astmatu

IgA

- v plazmě málo, je však **významná složka sekretů sliznic** (alimentární, respirační a urogenitální trakt), nalézá se rovněž **v kolostru**
    - **sérový IgA** jako **monomer i dimer** (obě jednotky spojeny řetězcem J)
    - **sekreční IgA** jen jako **dimer**, navíc obsahuje tzv. **sekreční složku**
- brání adherenci bakterií na epitelie sliznic, na sliznicích neutralizuje viry
- **většinou tvořeny plazmocyty** v submukóze zažívacího traktu
- nemá schopnost aktivovat komplement

IgM

- má ze všech největší molekulu, tvoří cca **5-7% celkového imunoglobulinu**
- tvoří **pentamer**, skládá se z pěti čtyřřetězcových jednotek spojených další strukturou, zvanou **řetězec J** (joining)
    - hvězdicovitý tvar IgM se po kontaktu s antigenem změní → připomíná pak pětinohého kraba
    - z prostorových důvodů se uplatňuje **pouze 5 vazebních míst z očekávaných 10**
    - v podobě monomeru jsou na povrchu B-lymfocytů, jako receptor pro antigen
- **výborně aglutinuje a váže komplement** → pomáhá odstraňovat bakterie
- **tvoří se na začátku imunitní reakce** a působí hlavně v krevním oběhu, kvůli své velké molekule obtížně proniká do tkání
    - **průkaz IgM svědčí o probíhající nebo nedávno proběhlé infekci** (protože se tvoří na začátku imunitní reakce)
- přes placentu neprochází
- významná složka slizniční imunity
- patři sem plno tzv. **přirozených protilátek** — proti bakteriím, proti antigenům krevních skupin, protilátky heterofilní
    - jako přirozené se označují protože se nalézají u jedince, aniž u něho proběhla prokazatelná infekce
- IgM nemá opsonizační funkci

Průběh tvorby protilátek

- **primární odpověď** na antigen se liší od všech opakovaných neboli sekundárních
    - po prvním styku s antigenem trvá asi 10 dnů, než se dají protilátky prokázat — **první protilátky bývají IgM + IgG**
    - **po skončení antigenní stimulace IgM do týdne až měsíce vymizí**; mezitím **IgG dosáhnou vrcholu a asi za měsíc hladina klesá**, vymizí po měsících až letech
    - jejich avidita je na počátku primární reakce nízká
- **sekundární odpověď** vzniká po opakovaném styku s antigenem
    - IgG se objevují daleko rychleji (asi do týdne), dosahují mnohem vyšších hladin, které perzistují a jen velmi pomalu klesají (často jsou prokazatelné celý život)

    - jejich avidita je vysoká
- příčinou odlišného průběhu je **přítomnost paměťových buněk**, které po primární reakci zůstaly v organismu
    - tím se zvýší počet imunokompetentních buněk, jež jsou pro daný antigen k dispozici a proto se celá odpověď rozvine daleko rychleji a mohutněji
    - důsledkem sekundární reakce bývá, že opakovaný styk s agens může probíhat nepozorovaně, bez vzniku chorobných příznaků
- **anamnestická reakce** = pokud se antigen při opakovaném styku poněkud liší od antigenu původního, vzniknou protilátky, které daleko lépe reagují s původním antigenem, než s jeho novou variantou — často ve virologii

Konečně patofyziologie imunitního systému 🙂

1. Buněčná složka
   1.1) Makrofágy (histiocyty) a monocyty
   1.2) Dendritické buňky
   1.3) NK-buňky
   1.4) Neutrofily
   1.5) Bazofily
   1.6) Eozinofily
   1.7) T-lymfocyty
   1.8) B-lymfotcyty
2. Humorální složka
   2.1) Komplement
   2.2) Protilátky
3. Tělní bariéry
4. Horečka a zánět

1. Buněčná složka

1.1) Makrofágy (histiocyty) a monocyty

- monocyty jsou krevní prekurzory tkáňových makrofágů — ty jsou ve všech tkáních a v některých mají zvláštní názvy (Langerhansovy v epidermis, Kupfferovy v játrech, osteoklasty v kostích, mikroglie v CNS)
  - poločas v cirkulaci asi 3 dny, ve tkáni i roky, 1-6% v periferní krvi
- účast na nespecifické imunitě — fagocytóza, produkce cytokinů (IL-1 a TNF-α) → vyvolání zánětu (aktivace INF-γ od T_H-lymfocytů)
  - dlouhodobá nadprodukce cytokinů vede k nenávratnému poškození orgánových buněk — hlavně endotelií — k transformaci proteosyntézy v endotelu mikrocirkulace (→ ateroskleróza), exprese tkáňového faktoru na endotelových buňkách (→ trombóza, embolie → ischemie a hypoperfuze), reorganizaci cytoskeletu endotelu, ↑permeability a protrombogenního potenciálu, zabránění obnovy fyziologické funkce mikrocirkulace a perfuze orgánů
- účast na specifické imunitě — jako APC cystavují na povrch MHC II pro T_H-lymfocyty mající TCR (T-cell receptor) proti vystavenému antigenu — takovému T-lymfocytu říkáme imunokompetentní
- oproti neutrofilům se uplatňují zejména proti intracelulárním infekcím (neutrofily proti hnisavým)

Monocytóza

= zvýšení monocytů v leukogramu nad 6%

Příčiny

a) zánětlivá a imunologicky podmíněná onemocnění — **difúzní choroby pojiva**, **ulcerózní kolitida** (**UC**), **Crohnova choroba** (**MC**)

b) infekce — **infekční hepatitida**, **TBC**, **infekční mononukleóza** (atypické lymfocyty připomínající monocyty)

c) tzv. střádavé choroby — buňka není schopná odbourat lipidy (**lipidózy**)

1.2) Dendritické buňky

- přítomny v různých tkáních, oproti makrofágům mají omezenější schopnost fagocytózy, ale za to mají četné cytoplazmatické výběžky s velkým množstvím MHC II — **nejvýznamnější APC**
- 2 druhy:
  1. interdigitující — v intersticiu většiny tkání a T-buněčných oblastech lymfatických uzlin
  2. folikulární — převážně v germinálních centrech (zéně B-buněk) lymfatických uzlin a MALT a GALT

1.3) NK-buňky

- buňky podobné lymfocytům, avšak **bez TCR**, navíc **CD3–, CD4–, CD8–**
- 10-15% krevních lymfocytů
- **přirozeně toxické buňky** — schopny rozeznat virem infikované a nádorové buňky bez předchozí senzibilizace narozdíl od T-lymfocytů
- mají na povrchu antigeny **CD16** a **CD56** — **CD16 je receptor pro Fc fragment IgG** → tzn. IgG se naváže na nějakou buňku a NK-buňka tuto buňku cytotoxicky zničí
- **jsou zdrojem INF-γ → aktivují makrofágy**

Defekt NK-buněk

→ infekce intracelulárními mikroorganismy, například Listerie nebo herpetické viry (karcinom jater…)

1.4) Neutrofily

- první obranná linie buněk proti infekci
- poločas v krvi za normálních okolností 4-10 h; po diapedéze přežijí ve tkáni 1-2 dny
- v krvi koulejí se po povrchu endotelu — pomocí selektinů, integrinů a Ig receptorů adherují a marginují k povrchu endotelu → diapedézou prostupují do tkání → chemotaxí putují do místa zánětu → fagocytóza cizorodé částice + respirační vzplanutí → poté apoptotizují nebo jsou fagocytovány makrofágy
- **při dysregulaci zánětu jsou významný zdroj autoagrese**
- uplatňují se zejména u hnisavých infekcí s ECT agens (narozdíl od makrofágů, které jsou lepší proti intracelulárním agens)

Neutropenie

= kvantitativní změny neutrofilů

= pokles neutrofilů v krvi pod 2,5 · 10^9/l
snížení neutrofilů v leukogramu pod 50%

Příčiny

1. **z útlumu tvorby a/nebo proliferace**
   a) idiopatická neutropenie
   b) neutropenie po léčbě cytostatiky
   c) neutropenie po radiačním poškození dřeně
   d) neutropenie při karenci folátu a/nebo vitaminu B12
   e) aplastická anemie
   f) léčba glukokortikoidy, hyperkortikalismus (přechodně zvyšuje)
   g) Kostmannův syndrom = těžká kongenitální neutropenie
      - těžké generalizované infekce a horečky po narození; preleukemie

h) cyklická neutropenie

2. **ztrácené přežívání a nadměrná utilizace**
   - autoimunitní neutropenie (SLE a RA)
3. **redistribuce**
   - hypersplenismus a jeho příčiny

Důsledky

- častý výskyt infekcí a jejich protrahovaný průběh — stafylokoky nebo streptokoky či jiné bakterie, kvasinky, houby či paraziti
- únava, horečka, nechutenství jakožto prodromy

Poruchy funkce neutrofilů

= kvalitativní změny neutrofilů

- mohou být vrozené (mutace, leukemie) či získané (DM, leukemie, SLE, revmatoidní artritida, sepse) — spočívají v poruše jednoho z kroků fagocytózy jakožto hlavní funkce

a) **poruchy adheze — porucha receptorů na povrchu** (CD11 a CD18) → **nechopnost lnout k endotelu → leukocytóza, zhoršené hojení ran a časté infekce** bakteriálního i houbového charakteru

b) **poruchy chemotaxe — porucha složek komplementu → neutropenie**, je zachována fagocytóza i schopnost ničit, přesto je zhoršená léčba ran a jiných zánětů

c) **poruchy schopnosti ničit fagocytované částice = Chédiak-Higasiho syndrom (viz dále)**

Sydromy

1. **Chédiak-Higasiho syndrom**
   - AR dědičnost; **porucha lysozomů a fagolysozomů** → neutrofily nejsou schopné dostatečně ničit bakterie → vyšší náchylnost ke hnisavým infekcím (hlavně streptokokovým, ale i mykotickým)
2. **chronická granulomatózní choroba**
   - X vázané onemocnění; **nechopnost tvorby ROS (neschopnost respiračního vzplanutí) v důsledku defektu NADPH-oxidázy** → vyšší náchylnost ke hnisavým infekcím (hlavně streptokokovým, ale i mykotickým)
3. **LAD syndrom (leukocyte adhesion deficiency syndrome)**
   - porucha adheze neutrofilů

1.4) Žírné buňky a bazofily

- klíčová role v imunopatologických reakcích časného typu (I. typu)
- **žírné buňky** (heparinocyty, mastocyty) — tkáňové leukocyty, v pojivech sliznice kůže
- **bazofily** — cirkulující granulocyty, na povrchu receptor pro IgE
- cytoplazmatická granula se zánětovými mediátory → degranulace a uvolnění obsahu při stimulaci — **histamin**, **heparin** a **proteolytické enzymy**, syntéza metabolitů AA → **leukotrieny** a **prostaglandiny**, **cytokiny IL-4 a TNF-α**
- stimulace — reakce specifického antigenu s **IgE** názanými na žírných buňkách, přímá stimulace žírných buněk anafylatoxiny **C3a**, **C5a** po aktivaci komplementu
- pro imunopatologický dopad ↑sekrece žirných buněk a bazofilů viz otázku 5

Bazofilie

= zvýšení bazofilů v leukogramu nad 1%

- u některých zánětlivých (ulcerózní kolitida, revmatoidní artritida) a nádorových onemocnění

- po léčbě estrogeny

1.5) Eozinofily

- omezená fagocytární aktivita, ale proti mnohobuněčným organismům
- malá granula s **hydrolytickými enzymy** → neutralizují zánětlivé mediátory, ale i autoagrese
- velká granula s **kationtovými** (**bazickými**) **proteiny** — proti bakteriím
- významná role eozinofilů v reakcích přecitlivělosti prostřednictvím **leukotrienu LTC4** a faktoru aktivujícího destičky **PAF**
  → **vazokonstrikční** účinek na hladké svalstvo, ↑**permeabilita**, chemotaxe fagocytů

1.6) T-lymfocyty

- součást specifické imunity
- dělíme na:
  1. **pomahačské T_H-lymfocyty** (helpery, fenotypově CD3+ a **CD4**+)
  2. **cytotoxické T_C-lymfocyty** (fenotypově CD3+ a **CD8**+)
- mají na povrchu TCR (T-cell receptor) — rozpoznání cizího bílkovinného antigenu prezentovaného na MHC
  - CD4+ T_H-lymfocyty rozeznávají antigeny s MHC II. třídy (makrofágy a dendritické buňky) — účast na nespecifické imunitě
  - CD8+ T_C-lymfocyty rozeznávají antigeny s MHC I. třídy (všechny buňky) → cytotoxické působení
- T-lymfocyty cirkulují — krev → tkáň → lymfa → lymfatické uzliny → lymfa → krev
- po styku imunokompetentního T-lymfocytu s antigenem vystaveným na APC dochází k tzv. **blastické transformaci** — pomnožení a klonální expanze
- CD3 molekuly slouží pro přenos informace o rozpoznaném antigenu do jádra, čímž zajistí aktivaci lymfocytu
- k CD4+ má vysokou afinitu HIV, což vysvětluje, proč jsou CD4+ T-lymfocyty hlavním terčem této infekce
- supresorové T-lymfocyty tlumí imunitní děje

Poruchy

1. **Di georgův syndrom**
   - selektivní defekt T-lymfocytů — vzniká při poruše vývoje 3. a 4. žaberní výchlipky, v důsledku čehož dochází k **hypoplazii až úplné absenci thymu a příštítných tělísek**
   - ↓**T-lymfocyty** v krvi → nízká odolnost vůči virovým a houbovým onemocněním
   - ↓**parathormon** → ↓**Ca^{2+} a hypokalcemie** → může se rozvinout **tetanie**
   - s věkem samovolné zlepšení díky zvýšenému množství funkčních T-lymfocytů
2. **Wiskott-Aldrichův syndrom**
   - recesivní X-vázané onemocnění — defektní tvorba proteinu zajišťujícího spojení receptoru na cytoplazmatické membráně s cytoskeletem buňky → porucha zabudování receptoru na povrch
   - postihuje trombocyty a T-lymfocyty → porucha tvorby a snížené přežívání → trombocytopenie a snížení T-lymfocytů
   - projevuje se opakovanými infekcemi, krvácivými stavy a ekzémy
3. **Těžká kombinovaná imunodeficience** (**SCID**, severe combined immunodeficiency disease)
   - heterogenní skupina onemocnění, která představuje nejzávažnější primární (vrozené) imunodeficience

- onemocnění je výsledkem **nedostatečného vývoje T- i B-lymfocytů** → téměř úplně chybí imunita — smrtelné
- příčiny — různé:
  1. **absence enzymu ADA** (adenosin-deamidázy) nezbytného pro vývoj
  2. **defekt tvorby receptoru pro interleukiny**
  3. **defekt společné lymfocytární kmenové buňky**
- nutná transplantace kostní dřeně

4. **Ataxie-teleangiektazie (syndrom Louis-Barové)**
   - fyziologicky dochází během dozrávání T- a B-lymfocytům ke zlomům DNA a jejich opětovnému spojení — u tohoto onemocnění je poškozeno opětovné spojení zlomů DNA
   - poruchy buněčné i humorální imunity + mozečková ataxie u dětí (porucha udržení rovnováhy a koordinace pohybů), svalová atrofie, teleangiektázie (rozšíření cév) na kůži a sliznicích + více nádorů
5. **Syndrom nahých lymfocytů**
   1. porucha syntézy MHC II. třídy — snížená specifická imunita

• B-lymfotcyty

- vznikají i **dozrávají v kostní dřeni**
- každý B-lymfocyt má na svém povrchu **Ig receptor** — specifický vůči jedinému antigenu
- specifičnost Ig receptoru vzniká při tzv. **reorganizaci genů** (rearrangement) během dozrávání — proces, ke kterému v jiných buňkách nedochází
- 10-20% krevních lymfocytů, hojně ve folikulech lymfatických uzlin a dřeni sleziny, v tonzilách a v lymfatickém systému v respiračním systému a GIT (MALT, GALT)
- mohou být (narozdíl od T-lymfocytů) aktivovány i **rozpustným antigenem** (antigen nemusí být vždy navázán na buněnčém povrchu)
- po aktivaci nastává:
  2. **blastická transformace s následnou proliferací**
  3. **diferenciace v plazmatické buňky (<u>plazmocyty</u>)**
     - produkují specifické protilátky
- tzv. variabilní defekt imunity — nedostatečná stimulace B-buněk T-buňkami CD4+

2. Humorální složka

2.1) Cytokiny

- skupina informačních a efektorových molekul — proteinové regulátory buněčné komunikace (účinek v extrémně nízkých koncentracích, až v pg/ml)
- pleiotropní účinky (různé)
- produkty specifických genů, často glykoproteiny — jsou syntetizovány jako prekurzory, na N-konci mají signální peptid, který reaguje s příslušným receptorem a umožňuje prostup přes membránu → po odštěpení aktivace → buněčná odpověď
- rozdělení:

1. interleukiny

- komunikace mezi leukocyty
- **IL-1** α i β
  - produkce tkáňovými makrofágy, monocyty, fibroblasty a dendritickými buňkami, B-lymfocyty, NK buňkami a epiteliálními buňkami

- účinky:
    1. aktivuje endotel — zvyšuje expresi adhezivních molekul
    2. endogenní pyrogen
    3. hyperalgezie — zvyšuje senzitivitu nociceptorů
    4. vyzodilatace — stimuluje expresi iNOS
- **IL-3**
    - krvetvorba
- **IL-6**
    - produkce T- a B-lymfocyty, monocyty
    - účinky:
        1. stimuluje hepatocyty k tvorbě proteinů akutní fáze
        2. reguluje proliferaci a diferenciaci B-lymfocytů
        3. reguluje syntézu protilátek

2. lymfokiny

- produkovány lymfocyty; aktivují makrofágy atp.

3. **TNF** (tumor nekrotizující faktory)

- regulace zánětu a ochrana proti rakovině
- TNF-α — produkce monocyty a makrofágy, T- i B-lymfocyty, NK buňkami, neutrofily,…
    - časné fáze zánětu, indukce exprese adhezivních molekul na endotelových buňkách a leukocytech, stimulace tvorby prozánětlivých bílkvoin, stimulace katabolismu
- TNF-β — produkce jen T- a B-lymfocyty, účinky podobné

4. **INF** (interferony)

- obrana proti virovým infekcím a regulace imunitní odpovědi

5. **CSF** (faktor stimulující kolonie)

- stimulují vývoj a diferenciaci určitých leukocytů

6. **PGF** (polypeptidové růstové faktory)

- rozmanité funkce
- viz například FGF, EGF či VEGF

7. **TGF** (transformující růstové faktory)

- regulační funkce při vývoji embrya, v imunitním systému atd.

8. stresové proteiny

- odpověď na nepříznivé podmínky v okolí buněk

9. **chemokiny** (chemotaktické cytokiny)

- malé bazické proteiny; mediátory, které indukují migraci a aktivaci specializovaných populací leukocytů (zánět)
- funkce duální:
    1. homeostatická (bazální) — angiogeneze, formace sekundárních lymfatických orgánů, recirkulace naivních T- a B-buněk, migrace APC, zrání buněk, hojení
    2. zánětlivá — regulace pohybu fagocytů
- podnět — bakterie, viry, fyzikální (urátové krystaly…), prozánětlivé cytokiny (IL-1, TNF-α)

2.2) Komplement

= soubor sérových bílkovin C1-C9 přítomných v normálním krevním séru (asi okolo 30)

- některé z nich mohou být termolabilní (56°C po 30 min)
- na vhodnost podnětu odpovídají kaskádovým jevem → složky postupně nabývají aktivity a každá z nich působí na složku následující, během čehož se jejich účinek lavinovitě zesiluje (obdobně jako u hemokoagulace nebo fibrinolýzy)
- za normálních okolností jsou v plazmě velmi málo aktivní (je nutná jejich aktivace)
- mechanismus účinku
  - komplement výrazně zesiluje antimikrobiální obranu organismu — účinek je velmi pestrý:
    1. chemotace fagocytů a žírných buněk
    2. stimulace zánětlivé reakce — zejména ↑permeability
    3. opsonizace
    4. přímá lýza mikrobiální buňky
    5. stimulace fagocytů
- rozeznáváme celkem 9 základních proteinů, či řad, komplementu značených C1-C9 — zpravidla se po aktivaci proteolyticky štěpí za vzniku frakcí — a (menší) a b (větší) — ke štěpení dochází C-konvertázou
- nejhojnější a ústřední složkou je C3 — nejdůležitější reakcí je štěpení na C3a a C3b
  - C3b (aktivace spontánní, byť velmi pomalá) — váže se s faktorem B, na který působí faktor D → vzniká jedna z C3-konvertáz C3bBb, která je schopná pozitivní zpětnou vazbou vyvolat lavinovitou reakci celého systému — je vysoce labilní, inhibována faktorem I, H a membránovým faktorem DAF
  - působí jako opsonin pro fagocyty, při aktivaci klasickou cestou váže celý komplex antigen-protilátka-komplement na povrch fagocytů — nejvýznamnější funkcí je posílení fagocytózy
- C3a a C5a — anafylatoxiny (degranulují žárné buňky za uvolnění histaminu, zvyšují propustnost a zlepšují marginaci a diapedezu granulocytů) a chemotaxiny (přitahují fagocyty) — celkově se podílejí na projevu akutní zánětlivé reakce
- membránový útočný komplex C5bC9 — nadměrná tvorba → hemolýza

Defekty komplementového systému

1. **vrozené nebo získané defekty**
   - mohou postihovat jednotlivé složky komplementu, jeho regulační nebo protektivní molekuly → celé spektrum nemocí → obecně imunodeficit
2. **paroxysmální noční hemoglobinurie**
   - získaná hemolytická anemie — chybění protektivních proteinů proti složkám komplementu v membránách části krevních buněk
3. **diseminované infekce neisseriemi** (*N. gonorrhoeae, N. menigitidis*)
   - chybění složek C5-C8
4. **systémová onemocnění — systémový lupus erythematosus (SLE), polymyositidy, sklerodermie**
   - chybění C1, C2, C4, C5 nebo C7 → náchylnost ke vzniku orgánového poškození ukládanými imunokomplexy
5. **angioneurotický edém**
   - při chybění nebo inaktivaci inhibitoru složky C1 (nadměrná aktivace komplementu)

2.6) Protilátky

- imunoglubilny, které se váží na antigen a důsledkem této vazby je zneškodnění nebo odstranění antigenu z organismu
- 2 formy — Ig volně cirkulující v plazmě / Ig (IgD) zakotvené v membráně B-lymfocytů, které slouží jako receptor pro antigen
- funkce jednotlivých tříd:
  - IgG — opsonizace, aktivace komplementu klasickou cestou, neutralizace toxinů
  - IgM — aktivace komplementu klasickou cestou, aglutinace (včetně AB0)
  - IgA — slizniční protilátky od B-lymfocytů, blokují adheziny, opsonizace
  - IgD — receptory na B-lymfocytech, vyvolává uvolnění histaminu
  - IgE — zvýšený při alergiích a parazitárních infekcích

Defekty protilátek

1. **izolovaný nedostatek IgA**
   - buďto vrozené, nebo i získané onemocnění (po infekci toxoplazmou)
   - častá infekční onemocnění respiračního, gastrointestinálního a urogenitálního traktu
   - v mnoha případech bez klinického projevu — častější výskyt atopií
   - příčinou pravděpodobně porucha v diferenciaci a vyzrávání B-lymfocytů secernujících tuto třídu protilátek
   - u některých prokázána přítomnost protilátek proti IgA → proto transfuze krve s normální koncentrací IgA může vyvolat závažnou anafylaktickou reakci → nedostatek protilátek se nedoplňuje!
2. **Brutonova agamaglubulinemie**
   - manifestace výhradně u mužských jedinců
   - téměř úplné chybění Ig a B-lymfocytů → četné hnisavé infekce, parazitární infekce plic, odolnost proti virovým infekcím (uplatňuje se hlavně buněčná složka nespecifické imunity a CD8+ T-lymfocyty) a proti houbovým infekcím je normální
   - častá AIO — revmatoidní artritida, SLE…
   - podstatou je defekt genu pro tyrozinkinázu specifickou pro B-buňky

   → celoživotní suplementace IgG
3. **běžná variabilní imunodeficience (hypogamaglobulinemie)**
   - v krvi ↓koncentrace Ig (hypogamaglobulinemie), postiženy jsou většinou všechny třídy
   - množství B-lymfocytů v krvi normální, defektní vyzrávání v plazmocyty
   - postiženi jedinci obou pohlaví opakovanými infekcemi a průjmy
   - častá AIO, revmatoiní artritida, percinózní anemie, hemolytická anemie
   - častější výskyt lymfoproliferativních onemocnění

3. Tělní bariéry

4. Horečka a zánět — viz otázky 4 a 5

7 — Patofyziologie imunitní nedostatečnosti, AIO

PODSTATA, PŘÍKLADY

Imunitní nedostatečnost (insuficience)

= imunodeficience, nedostatečná činnost imunitního systému — specifického či nespecifického

I. primární imunodeficience — vrozený defekt

II. sekundární imunodeficience — získaný důsledek poškození patologickým podnětem

I. Primární imunodeficity

- manifestace většinou už od časného dětství
- projevem opakované infekce, některé poruchy neslučitelné s životem
- poruchy B-buněk a protilátek → časté infekce extracelulárně se množících bakterií
- poruchy T-buněk → snížneá odolnost proti intracelulárně škodících mikroorganismů

Přehled

a) nedostatečná a porušená tvorba protilátek (asi 50% prim. poruch)
- **nedostatečná tvorba IgA**
- **Brutonova agamaglobulinemie (X-vázaná)**
- hypogamaglobulinemie s nadbytkem IgM
- selektivní nedostatek podtříd IgG
- porucha tvorby těžkých řetězců Ig
- nedostatečná tvorba κ (kappa) řetězců Ig
- **běžná variabilní imunodeficience**

b) defekty T-buněk nebo smíšené imunodeficience
- **těžká kombinovaná imunodeficience**
- chybění adenosin deaminázy (ADA-deficience)
- **syndorm nahých lymfocytů**
- retikulární dysgeneze
- chybění γ řetězce komplexu CD3
- lymfoproliferativní onemocnění vázané na X

c) defekty pomocných buněk
- **chronická granulomatóza**
- poruchy adhezivity leukocytů
- nedostatek myeloperoxidázy v granulocytech
- nedostatek glukóza-6-fosfát-dehydrogenázu (G6PD)
- nedostatek NK buněk

d) defekty komplementu (asi 2% prim. poruch)
- izolovaný nedostatek C1-C8
- nedostatek properdinového systému

e) další syndromy
- **ataxie-teleangiektázie**
- **Di Deorgeův syndrom**
- **Wiskott-Aldrichův syndrom**

I.a) Z nedostatečné tvorby protilátek

1. Izolovaný nedostatek IgA

- buďto vrozené, nebo i získané onemocnění (po infekci toxoplazmou)
- častá infekční onemocnění respiračního, gastrointestinálního a urogenitálního traktu
- v mnoha případech bez klinického projevu — častější výskyt atopií
- příčinou pravděpodobně **porucha v diferenciaci a vyzrávání B-lymfocytů** secernujících tuto třídu protilátek
- u některých prokázána **přítomnost protilátek proti IgA** → proto transfuze krve s normální koncentrací IgA může vyvolat závažnou anafylaktickou reakci → nedostatek protilátek se nedoplňuje!

2. Brutonova agamaglubulinemie

- manifestace výhradně u mužských jedinců
- **téměř úplné chybění Ig a B-lymfocytů** → četné hnisavé infekce, parazitární infekce plic, odolnost proti virovým infekcím (uplatňuje se hlavně buněčná složka nespecifické imunity a CD8+ T-lymfocyty) a proti houbovým infekcím je normální
- častá AIO — revmatoidní artritida, SLE…
- podstatou je **defekt genu pro tyrozinkinázu specifickou pro B-buňky**

→ celoživotní suplementace IgG

3. Běžná variabilní imunodeficience (CVI, common variable immunodeficiency)

- v krvi **↓Ig** (**hypogamaglobulinemie**), postiženy jsou většinou **všechny třídy**
- množství B-lymfocytů v krvi normální, **defektní vyzrávání v plazmocyty**
- postiženi jedinci obou pohlaví opakovanými infekcemi a průjmy
- častá AIO, revmatoiní artritida, percinózní anemie, hemolytická anemie
- častější výskyt lymfoproliferativních onemocnění

I.b) Defekty T-buněk nebo smíšené imunodeficity

1. Di georgův syndrom (CATCH 22)

- selektivní defekt T-lymfocytů — vzniká **při poruše vývoje 3. a 4. žaberní výchlipky**, v důsledku čehož dochází k **hypoplazii až úplné absenci thymu a příštítných tělísek**
- **↓T-lymfocyty** v krvi → nízká odolnost vůči virovým a houbovým onemocněním
- **↓parathormon → ↓Ca^{2+} a hypokalcemie** → může se rozvinout **tetanie**
- s věkem samovolné zlepšení díky zvýšenému množství funkčních T-lymfocytů
- **CATCH 22 = symptomy — Cardiac defects, Abnormal facies, Thymis aplasia, Cleft palate (rozštěp), Hypokalcemie (↓Ca^{2+}), delece na 22. chromozomu**

2. Wiskott-Aldrichův syndrom

- recesivní X-vázané onemocnění — **defektní tvorba proteinu zajišťujícího spojení receptoru na cytoplazmatické membráně s cytoskeletem buňky → porucha zabudování receptoru na povrch**
- postihuje **trombocyty** a **T-lymfocyty** → porucha tvorby a snížené přežívání → **trombocytopenie** a **snížení T-lymfocytů**
- projevuje se opakovanými infekcemi, krvácivými stavy a ekzémy

3. Těžká kombinovaná imunodeficience (**SCID**, severe combined immunodeficiency disease)

- heterogenní skupina onemocnění, která představuje nejzávažnější primární (vrozené) imunodeficience
- onemocnění je výsledkem **nedostatečného vývoje T- i B-lymfocytů** → téměř úplně chybí imunita — smrtelné
- příčiny — různé:
  1. **absence enzymu ADA** (adenosin-deamidázy) nezbytného pro vývoj
  2. **defekt tvorby receptoru pro interleukiny**
  3. **defekt společné lymfocytární kmenové buňky**
- nutná transplantace kostní dřeně

4. Ataxie-teleangiektazie (syndrom Louis-Barové)

- fyziologicky dochází během dozrávání T- a B-lymfocytům ke zlomům DNA a jejich opětovnému spojení — u tohoto onemocnění je **poškozeno opětovné spojení zlomů DNA**
- **poruchy buněčné i humorální imunity + mozečková ataxie u dětí** (porucha udržení rovnováhy a koordinace pohybů), **svalová atrofie**, **teleangiektázie** (rozšíření cév) na kůži a sliznicích + více nádorů

5. Syndrom nahých lymfocytů

- **porucha syntézy MHC II. třídy — snížená specifická imunita**

I.c) Defekty pomocných buněk

— syndromy spjaté s poruchou funkce neutrofilů

1. Chédiak-Higasiho syndrom

- AR dědičnost; **porucha lysozomů a fagolysozomů** → neutrofily nejsou schopné dostatečně ničit bakterie → **vyšší náchylnost ke hnisavým infekcím** (hlavně streptokokovým, ale i mykotickým)

2. Chronická granulomatózní choroba

- X vázané onemocnění; **nechopnost tvorby ROS (neschopnost respiračního vzplanutí) v důsledku defektu NADPH-oxidázy nebo deficitu G6PD → vyšší náchylnost ke hnisavým infekcím** (hlavně streptokokovým, ale i mykotickým)

3. LAD syndrom (leukocyte adhesion deficiency syndrome)

- porucha adheze neutrofilů

I.d) Defekty komplementu

1. Vrozené nebo získané defekty

- mohou postihovat jednotlivé složky komplementu, jeho regulační nebo protektivní molekuly → celé spektrum nemocí → obecně imunodeficit

2. Paroxysmální noční hemoglobinurie

- získaná hemolytická anemie — chybění protektivních proteinů proti složkám komplementu v membránách části krevních buněk

3. diseminované infekce neisseriemi (*N. gonorrhoeae, N. menigitidis*)

- chybění složek C5-C8

4. Systémová onemocnění **— systémový lupus erythematosus (SLE), polymyositidy, sklerodermie**
    - chybění C1, C2, C4, C5 nebo C7 → náchylnost ke vzniku orgánového poškození ukládanými imunokomplexy
5. **Angioneurotický edém**
    - při chybění nebo inaktivaci inhibitoru složky C1 (nadměrná aktivace komplementu)

II. Sekundární imunodeficity

- příčina je buď komplikace nemocí a jiných patologických stavů (úrazů, popálenin) nebo iatrogenní
- různorodá etiologie, přímé nebo nepřímé poškození imunitních buněk, jejich reaktivity nebo imunitních efektorových mechanismů

Přehled

II.a)Poruchy výživy

- energeticky nedostatečná výživa
- vitaminové karence
- nedostatek stopových prvků (zvlášť Zn)

II.b)Nežádoucí účinky léčby nebo cílená imunosupresivní léčba

- léčba kortikosteroidy
- léčba cytostatiky
- celotělové ozáření ionizujícím zářením
- imunosupresivn íterapie (cyklosporin, korotikoidy, cytostatika, antilymfocytární protilátky)

II.c)Některá nádorová onemocnění

- Hodgkinův lymfom
- mnohobuněčný myelom

II.d)Některé infekce

- infekční mononukleóza
- TBC, sarkoidóza
- diseminované plísňové infekce
- virová onemocnění (chřipka, spalničky)
- HIV infekce (AIDS)

II.e)Ztráty imunoglobulinu

- popáleniny
- nefrotický syndrom
- enteropatie se ztrátami bílkovin

II.f) Splenektomie, tonsilektomie

Získané protilátkové imunodeficity

- dochází ke ztrátám Ig z plazmy — cestou úniku může být:
    - **ledviny při nefrotickém sydromu** — ztráta hlavně **IgG**
    - **žaludek a střevo při exsudativní gastroenteropatii** — ztráty všech 3 plazmatických protilátek (**IgG**, **IgM**, **IgE**)
- pokles produkce Ig nastává u **B-lymfomů**, **CLL**, **mohutného myelomu**
- může být i důsledek **malabsorpčního syndromu** s nedostatečnou absorpcí aminokyselin

Získané granulocytopenie až granulocytózy

- idiopatické nebo při dřeňovém útlumu po poškození léky, jedy, při aplastické anemii…

Imunodeficity po splenektomii

- pacienti po splenektomii jsou vysoce ohroženi infekcí S. pneumoniae — může vést až k život ohrožující meningitidě a sepsi

Imunosupresivní působení

- některé léky navozují cílenou imunosupresi (cytostatika, kortikoidy), jindy se jedná o nežádoucí účinky léčiv
- stres, klinické stavy narušující homeostázu (uremie, DM, sepse, malignity), karence (vitaminy B, C, D, kovy jako Fe, Cu, Zn, Se a proteiny) se také mohou projevit závažným snížením imunity

AIDS (Acquired immune deficiency syndrome)

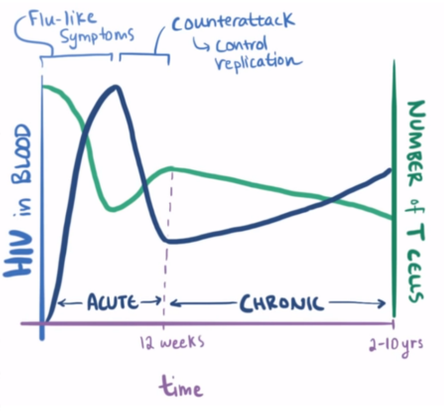


francouzsky SIDA (*Syndrome d'immunodéficience acquise*) 🙂

- **HIV** (human immunodeficiency virus), rod *Lentivirus* = **obalený ssRNA virus** nesoucí **RT** (**reverzní transkriptázu** — katalyzuje přepis genetické informace z RNA do DNA)
  - patří sem **HIV-1** (častější) a HIV-2 (západní Afrika)

Patogeneze

- **virus se množí pomocí RT — vzniklá DNA se integruje do buněčného chromozomu ve formě proviru, infikuje a zabíjí makrofágy a CD4+ T-lymfocyty**
  - **vstupní branou** infekce především sliznice rekta a genitálií, dále **krevní řečiště** (transfuze, infikované jehly i.v. narkomanů) nebo u přenosu z matky na dítě **přes placentu**, během porodu a kojením
  - mezi **vnímavé buňky** patří makrofágy a T_H-lymfocyty nesoucí CD4+ receptor a koreceptor CCR5
  - primárním cílem jsou Langerhansovy buňky (tkáňové makrofágy, nejvíce ve sliznici čípku a krčních mandlích)
    - Langerhansovy buňky během krátké doby reagují s lymfocyty, které zanesou virus do regionálních lymfatických uzlin, kde se virus pomnoží
    - z uzlin se šíří během několika dnů dál do krve → do CNS, sleziny, lymfoidní tkáně střeva a dalších mízních uzlin
  - hladina **virémie je vysoká**, přesahuje milion molekul RNA / ml plazmy
    - vysoké titry viru jsou přítomny i v genitálním traktu (důležité z epidemiologického hlediska — v tomto časném stádiu jsou totiž běžné testy na protilátky ještě negativní)
  - po počátečním vzestupu virémie klesá a **vzniká rovnovážný stav mezi množením a odstraňováním viru**
    - pokes viremie souvisí s **rozvojem imunitní reakce** — objevují se cytotoxické T-lymfocyty $CD8^+$, které lyzují buňky nakažené HIV a produkují substance potlačující množení viru



  - **po letech se organismus vyčerpá** a snižuje se množství buněk $CD4^+$, což vede k postupnému **potlačení imunitní reakce**

- pokud počet $CD4^+$ klesne pod 500/μl, dochází ke vzniku rozmanitých oportunních infekcí, které dále zhoršují celkovou imunosupresi — každá infekce vede k aktivaci T-lymfocytů a aktivované lymfocyty jsou vnímavější k infekci HIV; typické jsou infekce intracelulárními patogeny (mykobakterie, herpesviry, kandidy, Pneumocystis carinii, salmonely, Toxoplasma gondii i vznik některých nádorů — Kaposiho sarkom, lymfomy)
- v konečné fázi onemocnění klesá počet $CD4^+$ lymfocytů téměř na nulu a nemocní umírají na následky infekce

Patogenita

- zdrojem HIV+ člověk, a to téměř od samého počátku infekce
- **inkubační doba** zhruba 3 týdny
- akutní infekce — **akutní retrovirový syndrom** podobný chřipce nebo infekční mononukleóze (horečka, zduření uzlin), sám od sebe odezní
  - za 1-3 měsíce protilátky proti HIV — můžeme stanovit
- následuje **období klinické latence**
- **chronická fáze** — pozvolné množení viru a naopak pozvolný úbytek T-lymfocytů (nad 500/μl) — buďto bezpříznakové, anebo jsou hlavně postiženy uzliny
- u více než poloviny infikovaných přechází během několika let do **stádia pre-AIDS** (zvýšená teplota, zvětšní lymfatických uzlin, noční pocení a průjmy)
- tito pacienti progredují dále do **syndromu získané imunodeficience (AIDS)**
  - počet T-lymfocytů menší než 200/μl
  - mezi typické příznaky patří:
    - **soor** — **orální kandidóza** (bílé povlaky na slinici v dutině ústní, barva se mění přes žlutou do hnědé a povlaky adherují ke spodině)
    - **kryptokokóza**
    - ***herpes zoster*** — pásový opar
    - **cytomegalovirová retinitis** a **ezofagitis** — zánět sítnice a jícnu
    - **pneumocystová pneumonie**
    - časté **postižení CNS** — buď přímo působením virů (subakutní encefalitida, meningitida, mozkový absces, atrofie mozku — demence) nebo oportunními infekcemi (Toxoplazma gondii)
    - **Kaposiho sarkom**
- pokud není AIDS léčen, interval mezi infekcí a úmrtím je zhruba 10 let
- terapie pomocí antiretrovirotik (zpomalují replikaci) — už při podzření! dnes je léčba natolik úspěšná, že se HIV jedinci dožívají skoro jako zdraví lidé

Diabetes mellitus **DM** jako příčina získaného imunodeficitu

- **poměrně častá příčina sekundární imunodeficience** — asociováno se zvýšeným výskytem infekcí, které je přitom u diabetiků těžší a komplikovanější než ve zdravé populaci

Patogeneze imunodeficitu

- nejdůležitější činitel je považována hyperglykemie:

a) hlavně oxidativní stres a tvorba ROS

b) snížení mobility neutrofilů a monocytů, chemotaxe a fagocytární aktivitu makrofágů

c) oslabené jsou i oxidativní procesy při apoptóze

\+ lepší podmínky pro bakterie (větší virulence) a méně ROS na jejich destrukci

Imunitní tolerance

= stav organismu, kdy toleruje styk s antigenem (nereaguje na něj)

- za normálních okolností je imunitní tolerance k vlastním antigenům (při AIO ne)
- imunitní tolerance mohou být:

1) nespecifická

- navozena ozářením, cytostatiky, imunosupresivy
- imunitní systém je inaktivován a nereaguje na styk s žádným antigenem (včetně bakterií a virů → imunodeficit)

2) specifická

- organismus neodpovídá na vlastní antigeny (obecně neodpovídá na antigen, který nebyl použit k navození tolerance), ale odpovídá na cizorodé antigeny

Mechanismy navození specifické imunitní tolerance

a) klonální delece — eliminace těch variant imunokompetentních T- a B-lymfocytů, které by reagovaly s vlastními antigeny

b) klonální anergie (ztráta reaktivity) — proces, kdy imunokompetentní buňka namířená proti vlastním antigenům sice je přítomna, ale při styku s vlastním antigenem není aktivována, a tedy nedochází u ní ke klonální expanzi

c) potlačení (též **periferní inhibice**) — imunokompetentní buňka namířena proti vlastním antigenům je v periferii potlačena jinými regulačními buňkami

d) imunologické privilegium — imunokompetentní buňky se do některých tkání vůbec nedostanou, anebo dostanou, ale je u nich vyvolána apoptóza buňkami cílové tkáně (ty produkují **Fas ligand**, který se váže na Fas receptor imunokompetentních buněk) — imunoprivilegované oblasti: mozek, oko, varlata, děloha

- autoantigeny mohou tato místa opustit krví → reakce s T-buňkami, ale obvykle neuvolňovány žádné autoprotilátky díky TGF-β (transformin growth factor β) doprovázejícímu autoantigeny → aktivace T_{H2} namísto ničivých T_{H1} — ale přesto vznik AIO vyvolaných autoantigeny z těchto oblastí
- například MBP (myelin basic protein) mozku → **rozstroušená skleróza**
  - aktivace MBP specifických, prozánětlivých T_{H1}-buněk → průnik do mozku → imunologická ignorance obrácena ve zničení myelinu
- například **poranění oka** → uvolnění proteinů → intaktní oko ohroženo imunitní odpovědí

Mechanismy narušení imunologické tolerance

1. **změna vlastního antigenu** — navázáním jiné molekuly (například léku nebo jeho metabolitu) — například lék α-metyldopa se váže na povrch ery → začnou se tvořit protilátky → hemolytická anemie
2. **zkřížená reaktivita protilátky proti dvěma antigenům** — jeden cizorodý, druhý vlastní — například protilátka proti M-proteinu streptokoků reaguje s M-proteinem sarkolemy myocytů
3. **polyklonální (antigenně nespecifická) aktivace B-lymfocytů** — jsou aktivovány B-ly, u nichž by za normálních okolností došlo ke klonální anergii — například endotoxin, EBV (napadá B-ly)
4. **nerovnováha mezi T_H-lymfocyty a supresorovými T-lymfocyty** (s převahou T_H)
5. **zpřístupnění vlastního** (**sekvestrovaného**) **antigenu**, **proti němuž se nevyvinula tolerance** — například zpřístupnění antigenů myelinových pochev, oční čočky, spermatozoí
6. genetická predispozice — u některých HLA (MHC) haplotypů je vyšší riziko AIO
   - **HLA B27 — riziko 90% — ankylozující spondylitida (Běchtěrev)**
   - HLA DR2 — riziko 15% — Goodpasteurův syndrom
   - HLA DR3 — riziko 4% — revmatoidní artritida
   - HLA DR3 a DR4 — 3% — DM I. typu
   - HLA DR5 — riziko 3% — Hashimotova thyreoitida

Autoimunitní onemocnění AIO

= nemoci způsobené **poruchou imunologické tolerance vůči vlastním antigenům**

- vedou k patologické změně tkání a orgánů

= heterogenní skupina onemocnění, a to nejen mechanismy, ale i příznaky — základem je patologická imunitní reakce namířená proti specifickým buňkám nebo membránovým strukturám

- například proti ery, tro, β-buňkám pankreatu; ACh-receptorům na nervosvalové ploténce, receptorům TRH ve štítné žláze
- někdy je dokonce postiženo i více orgánových systémů, protože vzniká široké spektrum autoprotilátek, nebo protože je cílový antigen přítomen ve více orgánech
- rozlišujeme AIO:

a) tkáňově specifické

b) tkáňově nespecifické

a) Tkáňově (orgánově) specifická AIO

1. **Myastenia gravis** pseudoparalytica

- vznikají **autoprotilátky proti postsynaptickým ACh receptorům kosterního svalstva**
- vlastně **hypersenzitivní reakce II. typu** — vytváří se autoprotilátky (zejména IgG a IgM), a ty jednak blokují receptory (takže se ACh nemůže navázat) a jednak navázané autoprotilátky aktivují komplement klasickou cestou → zánět a destrukce ACh receptorů
- **příznaky** — diplopie, ptóza víčka, pokles ústních koutků, postupně slabost kosterního svalstva, zejména po námaze (večer po celém dni)
- zřídka může být MG projevem **paraneoplastického syndromu**, kdy například u bronchogenního karcinomu dojde k poškození imunitního systému a začnou se vytvářet autoprotilátky proti ACh receptorům

2. Periferní typ Adissonovy choroby

- **vznikají autoprotilátky proti buňkám kůry nadledvin**
- narozdíl od centrálního typu, kdy je porušen hypothalamus a tvorba CRH a/anebo hypofýza a tvorba ACTH
- **příznaky** — **nedostatečná tvorba aldosteronu** (→ hypotenze, hyponatremie, hyperkalemie = **porucha srdečního rytmu**), **nedostatečná tvorba kortizolu**

3. Diabetes mellitus I. typu DM I

- autoprotilátky proti β-buňkám Langerhansových ostrůvků
- asi také hypersenzitivní reakce IV. typu (?)

4. Atrofická gastritida, percinózní anemie

- **autoprotilátky protiparietálním buňkám** (secernují HCl a vnitřní faktor) → atrofická gastritis + malabsorpce + deficit B12 (→ percinózní anemie)

5. Hashimotova thyreoitida

- **autoprotilátky proti buňkám štítné žlázy — vzniká chronická thyreoitida manifestující se jako hypotyreóza — <u>je to nejčastější příčina hypotyreózy</u>**
- jedná se o hypersenzitivní reakci IV. typu

6. Graves-Basedowova choroba

- **autoprotilátky proti receptorům pro TSH, ale tyto protilátky jej stimulují → výsledkem hypertyreóza — <u>nejčastější příčina hypertyreózy</u>**
- jedná se o hypersenzitivní reakci II. typu

b) Tkáňově nespecifická — systémová AIO

1. Goodpasteurův syndrom

- autoprotilátky proti bazální membráně glomerulů a alveolárních kapilár

→ glomerulonefritida s plicní hemoragií a hemoptýzou

- hypersenzitivní reakce II. typu

2. Systémový lupus erythematosus SLE

- široké spektrum protilátek včetně těch proti DNA → postižena spousta orgánů
- podstatou poruchy imunitní tolerance je nadměrná aktivace T_H- a B-lymfocytů
- jedná se chronickou formu hypersenzitivní reakce III. typu s ukládáním imunokomplexů například do ledvin a cév → glomerulonefritida a vaskulitida
- autoprotilátky se váží na ery, tro i leu → hemolytická anemie, trombocytopenie, leukopenie
- 10x častěji u žen

8 — Patologie hypersenzitivity, alergie

TYPY A PŘÍKLADY

Hypersenzitivita

= nadměrná reakce imunitního systému — patologická reakce na antigen (alergen)

- 4 typy imunopatologických reakcí:
  - **reakce hypersenzitivity I. typu — anafylaktická reakce (jediná nespjatá s AIO)**
  - **reakce hypersenzitivity II. typu — cytotoxická reakce**
  - **reakce hypersenzitivity III. typu — imunokomplexy vyvolaná reakce**
  - **reakce hypersenzitivity IV. typu — opožděná, buňkami zprostředkovaná rekace**

Reakce hypersenzitivity I. typu — **anafylaktická (časná) reakce**

- typicky probíhá prudce a s náhlým začátkem
- jedná se o alergickou reakci zprostředkovanou **IgE** nebo **anafylatoxiny** (C3a a C5a složka komplementu)
- může být:
  1. **lokální** (atopická) — při lokálním vstupu alergenu do organismu
     a) **záchvat senné rýmy**
     b) **konjunktivitida**
     c) **záchvat asthma bronchiale**
     d) **kopřivka** (**urticaria**) = generalizovaná kožní vyrážka
     - symptomy lokálních reakcí (kašel, kýchání, slzení…) jsou vlastně stejné mechanismy, jakými se organismus snaží odstranit z těla parazita (tam se také uplatňuje IgE)
  2. **systémová** — alergen je roznesen krví do celého organismu → hromadná degranulace
     - **anafylaktický šok** (lékem první volby adrenalin)
- má 2 fáze:
  1. **fáze senzibilizace — nastává při prvním styku s alergenem; výsledkem je zvýšení koncentrace IgE a navázání IgE na receptory granulocytů a žírných buněk**
     - do těla pronikne alergen (pyl, roztoči, potravina, srst, hmyzí jed, léky aj.) → APC fagocytují alergen a přes MHC II je vystaví na svém povrchu → pomocí TCR se aktivují CD4+ T_{H2}-lymfocyty → ty aktivují jak samy sebe, tak i B-lymfocyty pod vlivem IL-4 a IL-5 → B-lymfocyty se diferencují v plazmocyty a produkují IgE → IgE se zážou na vysokoafinní receptory na povrchu bazofilů a žírných buněk
  2. **fáze anafylaktické reakce — vyvolána opakovanou expozicí specifickému alergenu; výsledkem je přemostění navázaných IgE a masivní uvolnění vazoaktivních aminů**
     - při opakované expozici alergenu se alergen váže na IgE vázané na receptory bazofilů s žírných buněk → přemostění IgE, a tím agregace receptorů (obecně redistribuci receptorů na cytoplazmatické membráně) a aktivace těchto buněk → aktivace buněk je spojená s vyšším průnikem Ca^{2+} z ECT do ICT → zvýšení koncentrace Ca^{2+} způsobí degranulaci buněk + syntézu nových látek → nastává časná fáze anafylaktické reakce
       - z granulí se uvolňují — histamin a heparin, tryptáza (dležitá z hlediska dg. imunopatologického pochodu), chemoatraktant eozinofilů
       - v buňkách se syntetizují — prostaglandiny; leukotrieny LTC3, LTD4, LTE4; tromboxany; PAF A_2 (platelet activating factor A2)
     - protože jsou žírné buňky hlavně ve sliznicích a v kůži, dochází k projevům alergie hlavně jako slizniční (edém sliznice) a kožní změny (vyrážka)

- **časná fáze anafylaktické reakce** — uvolněné látky způsobují vazodilataci a zvyšují permeabilitu (→ edém), zvyšují srážlivost a vyvolávají kontrakci některých hladkých svalů
- **pozdní fáze anafylaktické reakce** — může se rozvinout v následujících 3-8 h, je způsobena zejména chemotaxí eozinofilů, projevuje se jako zánět
- **chronická anafylaktická reakce** — projevuje se jako akutní exacerbace; tkáně jsou trvale infiltrovány lymfocyty, monocyty a eozinofily

Anafylaktický šok

= život ohrožující prudká systémová reakce hypersenzitivity I. typu

- symptomy jsou způsobené zejména histaminem a bradykininem

Symptomy

- hypotenze → riziko ischemie mozku
- bronchokonstrikce až bronchospazmus
- laryngospazmus
- edém plic, edém mozku
- kolikovité bolesti břicha
- úporné svědění a vyrážka
- ztráta vědomí
- aktivací sympatiku → tachykardie, mydriáza, pocení, periferní vazokonstrikce

Terapie

- prevence, alergologická anamnéza
- antihistaminika, kortikoidy, bronchodilatancia, adrenalin (vazopresor)

- CAVE anafylaktickou reakci může způsobit i komplement prostřednictvím svých anafylatoxinů C3a a C5a a komplement může být aktivován například při expozici chladu

Reakce hypersenzitivity II. typu — **cytotoxická reakce**

- je vyvolán protilátkami třídy **IgG** a **IgM** proti antigenům lokalizovaným na buněčném povrchu
  - antigenem na buněčném povrchu může být cizorodý antigen na cizorodé buňce (například flagelin bakterie), cizorodý antigen na lidské buňkce (např virový protein), nebo hapten vázaný k membránovému proteinu (například lék)
- cizorodý antigen na povrchu buňky stimuluje tvorbu protilátek plazmocyty (vzniklých z B-lymfocytů) → tvoří se nejčastěji IgG a IgM, které se na cizorodý antigenou vážou za vzniku komplexu antigen-protilátka →
  a) komplex aktivuje komplementový systém → vzniká membránový útočný komplex, jehož výsledkem je lýza buňky
  b) fagocyty a NK buňky mají receptor pro Fc fragment protilátky → buňky s komplexy jsou odstraňovány z cirkulace
- často zaměřena proti erytrocytům nebo trombocytům (na jejich povrchu vznikají ony imunokomplexy) → zachycování tkáňovými makrofágy při průchodu slezinou a játry → **reakce hypersenzitivity II. typu se pak projeví jako hemolytická anemie** (vzniklá například na podkladě transfuze inkompatibilní krve či jako hemolytická choroba novorozenců) **a trombocytopenie**
- Goodpasteurův syndrom — autoprotilátky proti glomerulům a alveolárním kapilárám (viz otázku 7)
- můžou však také vznikat protilátky proti buněčným receptorům, které modulují jejich funkci
  - blokace jeho funkce (myasthenia gravis)
  - stimulace receptoru (Graves-Basedowovova nemoc)

Reakce hypersenzitivity III. typu — **imunokomplexy zprostředkovaná reakce**

- volně cirkulující protilátky **IgG vytvoří s antigenem imunokomplex** (komplex antigen-protilátka) → normálně jsou tyto imunokomplexy vychytávány fagocyty (které mají receptor pro Fc fragment), ale při hypersenzitivitě dochází k tomu, že **imunokomplexy se ukládají v cévní stěně nebo extracelulárně → to aktivuje komplement, který vyvolává lokální zánět** → zánět je spjat s infiltrací granulocytů, edémem a mikrotrombotizací cév → ischemická nekróza a poškození orgánů
- antigeny:
  a) endogenního původu (například DNA — lupus erythematosus)
  b) exogenního původu
    - pracovní prostředí (rostlinný nebo živočišný původ, prach apod.)
    - bakteriální infekce (poststreptokoková glomerulonefritida)
    - virová infekce (polyarteritis nodosa)
- imunokomplexy se ukládají nejčastěji v ledvinách, v kloubech, na povrchu endotelu

1. lokální forma

- **glomerulonefritida**, **polyarteritida**, **alergická alveolitida** (antigeny v seně, tzv. farmářská plíce)
- **Arthusův fenomén** — Arthusova reakce je experimentálním modelem sérové nemoci; jedná se o senzibilizaci zvířete antigenem a následné vyvolání lokální reakce intradermálním vpichem antigenu → v okolí vpichu dochází k zánětu až nekróze (za 5-30 min)
- **Raynaudův fenomén** — vznik imunokomplexů při nízké teplotě hlavně v akrálních částech těla → chladné, bledé, cyanotické, bolestivé nebo necitlivé, nekróza až gangréna

2. generalizovaná forma

- **sérová nemoc**
  - vzniká asi 2 týdny po podní cizorodého séra — za tu dobu se vytvoří dostatek protilátek, a ty vytvoří zbytky cizorodých antigenů imunokomplexy → ty se uloží v drobných cévách (například v myokardu, játrech, ledvinách, plicích, kloubech)
  - časné projevy — ↑TT, zvětšní uzlin a sleziny, bolesti kloubů, myalgie, generalizovaná kopřivka
  - tkáňové změny většinou plně reverzibilní

3. chronická forma

- **lupus erythematosus**

Reakce hypersenzitivity IV. typu — **opožděná, buňkami zrpostředkovaná reakce**

- neuplatňují se protilátky
- do těla pronikne cizorodý antigen → APC jej vystaví na svém povrchu → aktivují CD4+ pomocné T_{H1}-lymfocyty, které uvolňují cytokiny jako TNF-α, IL-2, INF-γ (ten stimuluje makrofágy) → vlivem cytokinů dojde k nahromadění makrofágů + CD8+ T_C-lymfocytů → to vede často ke vzniku granulomů
- antigeny jsou často **hapteny** (z rostlin, insekticidů, herbicidů), anebo antigeny z nedokonale fagocytovaných bakterií (**typicky u *M. tuberculosis***)
- typicky lokalizovaná tkáňová reakce (např kontaktní dermatitida, kožní tuberkulinová reakce, reakce hostitele proti štěpu)
- onemocnění spjaté s reakcí hypersenzitivity IV. typu — TBC, sarkoidóza, kontaktní dermatitida (vznikající reakcí na cizí těleso), GVHD (reakce štěpu proti hostiteli), Hashimotova thyreoitida
- pozor — myastenia gravis a Grawes-Basedowova choroba jsou někdy označovány za reakci hypersenzitivity V. typu

9 — Zevní faktory vzniku a rozvoje nemoci

ZÁŘENÍ, EL. PROUD, TLAK; CRUSH SYNDROM

Elektromagentické záření

A) s vlnovou délkou delší než světlo (tj. >800 nm)

- infračervené záření, mikrovlny, rádiové vlny — **termální účinek (až denaturace bílkovin a nekróza tkání) → obraz popálenin**
  - nejnebezpečnější — v rozmezí vlnových délem 20-200 cm
  - pozn. v experimentu na zvířatech způsobovala chronická expozice radiovými vlnami přechodnou změnu nervové činnosti

B) světlo (vlnová délka 400-800 nm)

- účinky světla mohou být v mnohém shodné s účinky UV záření
- světlo je aktivátorem fotosenzitivních látek a fotoalergenů:
  1. **fotosenzitivní látky** (například porfyriny, chinin, methylenová modř) — mohou být fotosenzibilizovány, tzn. jsou vlivem světla excitovány a získanou energii pak předávají kyslíku, který aktivují (vznikají ROS)
     - pokud jsou fotosenzitivní látky v kůží (například po i.d. aplikaci), dojde k erytému, lokálnímu edému, tvorbě puchýřů a až k nekróze kůže
     - pokud jsou fotosenzitivní látky podány i.v., dochází k zánětu endotelu cév
  2. **fotoalergeny** — aktivací světlem dochází k hypersenzitivní reakci → ekzém nebo urticaria (kopřivka)
- **fotochemické účinky světla** — přeměna bilirubinu na lépe vylučovaný derivát (s modrou částí světelného spektra)
- **laser** = soustředěné světelné záření (příp. i UV či IR)
  - pod 0,5 W neinvazivní, terapeutické (lokální aplikace)
  - nad 0,5 W invazivní chirurgické (cévní chirurgie — rozrušování trombů; oční chirurgie — zákroky na rohovce a sítnici)

C) s vlnovou délkou kratší než světlo (tj. <400 nm)

1. **UV záření** — neproniká tak hluboko do tkání jako infračervené
   - **UV A (300-400 nm) — nutné pro tvorbu vitaminu D v kůži**
   - UV B (280-300 nm) — nejškodlivější
   - UV C (200-280 nm) — neproniká atmosférou
   - zvýšená expozice → opálení (dochází k inhibici blokátoru tyrozin-syntázy → ukládání melaninu v kůži)
   - nepřiměřená expozice → erytém, příznaky slunečního „spálení”, zánět spojivek až zánět rohovky; při dlouhodobé nepřiměřené expozici karcinogenní (spinocelulární karcinom, bazocelulární karcinom)
2. **ionizující záření — rentgenové záření, gama záření, kosmické záření**
   - zdroje radiace mohou být zevní (například RTG) nebo vnitřní (například inhalace radionuklidů)
   - RTG a gama záření mají schopnost penetrace kůže → postižení orgánů a tkání (hodnoty absorbované dávky záření v grayích Gy)
   - působení:

- zlomy ve dvojvláknové DNA → poškození buňky až nekróza
- chromozomové aberace
- vznik ROS při interakci s tělesnou vodou → oxidativní poškození NK, enzymů, strukturálních proteinů a membránových lipidů za vzniku peroxidů

- odpověď na ozáření:
  - je indukována tvorba cytokinů v ozářených buňkách → TNF-α a IL-1 = zánět + později také bFGF (basic fibroblast growth factor) a PDGF (platelet derived growth factor) = postradiační remodelace cév
  - nejcitlivější jsou buňky s rychlým buněčným cyklem (s rychlou obnovou) — zárodečná a krvetvorná tkáň, střevní epitel, epidermis
  - relativně rezistentní — svaly, játra a nervová tkáň (avšak v embryonálním stádiu velmi ciltivá)
- klinické projevy — rozdělujeme na:

a) akutní radiační syndrom (nemoc z ozáření)

- nastává po celotělovém ozáření nebo ozáření velké části těla v rozmezí dávek 1-10 Gy
- prodromální stádium (do 48 h) — nechutenství, nauzea, slabost, zvracení
- hemopoetický systém — postupně dochází k úbytku všech krevních elementů — do 48 h lymfopenie, do 1 týdne granulocytopenie a trombocytopenie, do 2-3 týdnů postradiační anémie + rozvoj leukemie
- GIT — příznaky podobné gastritis (nechutenství, nauzea, zvracení a bolesti v břiše), hemoragické průjmy s dehydratací (z toho porucha bilance minerálů) + průnik střevních bakterií postradiačně poškozeným epitelem (riziko sepse)
- CNS — dezorientace, hyperestezie (zvýšená kožní citlivost); příznaky poruchy CNS po několika hodinách
  a) excitační forma — hyperreflexie, hyperexcitabilita
  b) útlumová forma — spavost, poruchy vědomí až kóma
- plíce — akutní nebo pozdní reakce — dušnost, kašel, plicní zánětlivý infiltrát, edém bronchiální sliznice (postradiační pneumonie)
- epidermis — asi do dvou týdnů po ozáření — erytém, suché olupování epidermis, kůže teplá a edematózní (vazodilatace v horních vrstvách kůže, zánětlivá infiltrace granulocyty, makrofágy, eozinofily, plazmatickými buňkami a lymfocyty)

b) lokální projevy ozáření

- erytém (při dávce 2 Gy)
- epilace — ztráta vlasů, většinou reverzibilní (za tři týdny po dávce 3 Gy a více)
- dermatitis — suchá / vlhká, puchýřky, olupování, zvýšená percepce bolestivých podnětů, snížená funkce kožní bariéry

c) pozdní projevy ozáření (s latencí několik měsíců až let)

- epidermis — atrofická, hyperpigmentovaná, zranitelná
- CNS — porucha motorických, senzorických a kognitivních funkcí ← demyelinizace
- GIT — chronické průjmy a zvracení, bolesti v břiše
- močový měchýř — tvorba vředů
- oční čočka — zákal
- štítná žláza — hypothyreóza

        - nádory — AML, CML, ALL, karcinomy štítné žlázy, slinných žláz, plic, prsu, kostí…
    - vliv ozáření na embryo a fétus
        - v prvních 2 týdnech může vyvolat smrt plodu
        - do 3. měsíce intrauterinního vývoje dávky 1-3 Gy způsobuje poruchy vývoje a zvýšené frekvence malformací CNS (mikrocefalie, anencefalie, anoftalie)
    - vliv záření na funkci pohlavních žláz
        - zárodečné buňky jsou vlemi citlivé
        - u mužů již 0,15 Gy → oligospermie, 2-3 Gy → azoospermie
        - selhání funkcí ovárií v závislosti na věku, oogeneze rezistentnější než spermatogeneze
        - dávky kolem 5 Gy a více způsobí trvalou mužskou i ženskou sterilitu

Elektrický proud

- střídavý proud je nebezpečnější než stejnosměrný — snáze prochází tělem a vyvolá svalové a nervové podráždění
- velikost protékajícího proudu je nepřímo úměrná odporu těla (podstatnou složku tvoří odpor kůže — v závislosti na vlhkosti, prokrvení a síle kůže + oděv a obuv

Terapeutické využití

a) stejnosměrný proud
    - galvanoterapie
    - impulzoterapie — společný název pro defibrilaci a kardioverzi
        - defibrilace — zákrok při fibrilaci komor s vitální indikací, pecient v bezvědomí
        - kardioverze — zákrok při síňových poruchách a komorových tachykardiích, pacient v krátké narkóze

b) střídavý proud
    - elektrokauterizace vysokofrekvenčním střídavým proudem v chirurgii — cílem je tepelná nekrotizace určitého okrsku tkáně
    - elektrošokové (elektrokonvulzivní) terapie v psychiatrii — nejvyšší terapeuticky využívané dávky

Úraz elektrickým proudem

- střídavý proud — nebezpečná frekvence 30-150 Hz (to je právě v rozvodové síti — 50-60 Hz)
    - účinek na vzrušivé tkáně:
        - do 25 mA — neměl by ohrozit, dráždí ke křečím (dýchací svaly), vzestup TK
        - 25-80 mA — déle než 30 s působí arytmie až fibrilace
        - 0,08–3 A — pouhých 300 ms stačí k fibrilacím (může pokračovat i po přerušení průchodu proudu); tendenci k fibrilaci zvyšuje hypoxie myokardu vyvolaná případně zástavou dýchání a krevní cirkulace
        - nad 3 A — srdeční zástava v důsledku fibrilace, křeče kosterních svalů, podráždění a vyřazení vitálních center v oblongatě + popáleniny a crush syndrom (při zhmoždění svalů při křečích)
- vysokofrekvenční proud — nebezpečnost klesá, škodlivé je tepelné poškození kůže (při vstupu a výstupu)
    - úrazy mohou vzniknout přeskočením jiskry na velkou vzdálenost (nelézt na vagony a nechodit ke spadlému vedení)
- blesk — vysokofrekvenční pulz o napětí 10^5–10^6 V a proudu 10^5 A, který trvá 10-20 ms

- ve 40% je zásah smrtelný (smrt je způsobena ochnutím mozkových center), pozor na krokové napětí (až do 30 m)
- klinickým nálezem bývají tzv. bleskové obrazce (Lichtenbergerovy obrazce)

Nízký tlak

Výšková nemoc

= patologické stavy organismu vznikající v souvislosti s vysokou nadmořkosu výškou 3000-4000 m n. m. (vysoká nadmořská výška nad 2500 m, extrémní nad 5300 m)

- atmosférický tlak při mořské hladině je 101,325 kPa (760 mm Hg)
- s rostoucí nadmořskou výškou klesá atmosferický tlak, složení zůstává konstantní do 100 km, teplota klesá do 10 km
- ↓pO_2 v atmosferickém vzduchu vyvolá ↓pO_2 v krvi → hypoxie
  - ↓atm. tlak = ↓parciální tlak O_2 v atmosféře → ↓pO_2 v alveolech = ↓pO_2 v arteriální krvi → nepoměr mezi potřebou a dodávkou → hypoxemie → hypoxie
  - kritická hranice pO_2 v krvi pro zachování mozkových funkcí je 40 mm Hg (5,3 kPa)

Mechanismy kompenzace

a) na úrovni plic — zvýšení difúzní kapacity plic pro kyslík

- dle definice difúzní kapacity plic D_{O2} = **S** · k / d — závisí na **velikosti difúzní plochy (S)**, difúzní vzdálenosti (d) a koeficientu difuze (k)
- zmnožení plicních kapilár, zvětšení plicního objemu + zlepšení V_A/Q na hrotech plic (to je následek plicní hypertenze vzniklé hypoxickou plicní vazokonstrikcí)

b) na systémové úrovni — zvýšení dodávky O_2 do tkání

- aortální tělíska, glomus caroticus → oblongata → ↑V_T v plicích, ↑SV a ↑TF v srdci
- arterioly (kromě plicních) — vazodilatace → ↓TK
- ledviny → EPO → ↑erytropoéza v kostní dřeni → ↑ery, ↑Hb (ale větší spotřeba Fe)
- erytrocyty → ↑2,3-BPG → ↓afinity Hb k O_2 → lepší uvolňování ve tkáních
- kapiláry — zmnožení

Aklimatizace

= proces adaptace organismu na nižší parciální tlak kyslíku ve vyšších nadmořských výškách

- ve 3000 m n. m. 2-3 dny, ve 4000 m 4-7 dní, v 5000 m 2-3 týdny, nad 5300 m se nelze aklimatizovat (pouze přechodně tolerovat)

Klasifikace výškové nemoci

I. akutní horská nemoc — za 4-24 h po náhlém výstupu
- symptomy — bolest hlavy + alespoň 2 další (nauzea, vyčerpání, závrať, nespavost)

II. výškový otok mozku — progrese k těžké akutní horské nemoci
- + další příznaky (ataxie, dezorientace, amence, změny chování a myšlení)

III. výškový otok plic — 2.-4. den pobytu ve výšce nad 2500 m
- min. 2 subjektivní symptomy — centrální cyanóza, tachykardie nad 110/min, tachypnoe nad 20Pmin, poslechově chrůpky

IV. výškový otok plic a mozku

Vysoký tlak

Barotrauma

= následek náhlé změny atmosferického tlaku, pokud nedojde k rychlé úpravě rozdílů tlaků v atmosféře a v tělesných dutinách

- velmi citlivé jsou plíce — například barotrauma u potápěčů při vynořování (náhlý pokles atmosferického tlaku vzduchu), u pacientů vyžadující podpůrné nebo řízené dýchání

Potápění

- s rostoucím hloubkou roste okolní tlak (o 1 atm každých 10 m)
- **tělesné dutiny vyplněné vzduchem** (plíce, střeva, střední ucho a paranazální dutiny) jsou vlivem zvýšeného okolního tlaku **zmenšeny** (v 10 m na ½, ve 30 m na ¼)
- spojení středního ucha s hltanem Eustachovou trubicí je otevíráno pouze příležitostně (při polykání) nebo vůbec (při nachlazení) — bubínek je vtlačován zvyšujícím se tlakem vody v zevním zvukovodu dovnitř (bolest!) — chybí-li při potápění toto vyrovnání tlaku, může dojít až k **prasknutí bubínku** → vnikání studené vody do dutiny středního ucha → jednostranné (i oboustranné) dráždění rovnovážného orgánu → nevolnost, závratě, poruchy orientace
- **prevence** — občasné ucpání nosu a tlačení → vzduch se vytlačí z plic do středního ucha
- **komplikace** — pneumotorax, mediastinální emfyzém, systémová vzduchová embolie (hlavně N_2) — při rychlém vynoření jsou vzdušné prostory rozepnuty příliš rychle bez rovnoměrného vypouštění vzduchu
- **riziko potápění bez přístrojů** — nedostatek kyslíku pro návrat na hladinu — pokud hyperventilace před potopením sníží pCO_2; volní apnoe je přerušena signálem o zvýšení pCO_2 (ten ale přichází pozdě) → pO_2 poklesne na nulu ještě před dosažením hladiny — ztráta vědomí, smrt utopením

Dekompresní (kesonová) nemoc

- koncentrace plynů rozpuštěných ve tkáních při setrvání v určité hloubce je ustálena — příliš rychlý výstup způsobí zplynatění rozpuštěných plynů → bublinky ve tkáních → vzduchová embolie (nejnebezpečnější pro CNS)
- v tuku je N_2 rozpuštěn 5x lépe než ve vodě → lidé s větším obsahem tuku jsou více ohroženi

Traumatický šok

= **kombinace šoku distribučního a hypovolemického** — viz otázky 73, 74 atd.

- vyvolávající podněty — **bolest** (může inhibovat vazomotorické centrum → ↓TK) a **ztráta krve** (→ ↓TK → prohloubení šokového stavu)
- **mechanické faktory** — zhmoždění, utlačení, roztržení, infrakce, fraktury kostí, distorze, luxace kloubů, porušení cév + pravidelný rozvoj zánětlivé reakce i při aseptickém poraněn

Patogeneze

- trauma, hypotenze, hypoxie, MAc → **zátěžová reakce** — **vyplavení katecholaminů a hormonů kůry nadledvin** → ↑TK, ↑inotropie, centralizace oběhu
- zánětlivá reakce — aktivace humorálních obranných mechanismů a nespecifických obranných mechanismů (žírné buňky, makrofágy, granulocyty → **produkce zánětlivých cytokinů**
- cévní reakce — ↓perfuze tkání a orgánů → tkáňová hypoxie → ↑permeabilita kapilár → **únik tekutiny do intersticiálních prostor**
  + v důsledku zpomalení proudění krve vznikají v malých cévách tromby

- při výrazném ↓TK ↓průtok krve koronárním řečištěm → ↓SV → porucha zásobění kardiomotorických center (jejich inhibice) → **prohlubování bradykardie**
- **MAc** ← hromadění laktátu — díky ↓přívodu kyslíku tkáním převládá anaerobní glykolýza
- **šokové ledviny — nekróza tubulárních buněk → akutní selhání ledvin, akutní tubulární nekróza**
- **tuková embolie** (z fraktur dlouhých kostí), vzduchová embolie (z poranění v. jugularis) — poruchy funkce plic a hypoxemie

Crush syndrom

- modelový případ — na dřevorubce spadne strom, zavalí mu nohu, po vyproštění je ohrožen crush syndromem (+ samozřejmě ho doprovází traumatický šok)
- nastává při **rhabdomyolýze** (výrazném zhmožení a poškození kosterních svalů)
- **vyplavení masivního množství Mb** — má malou molekulovou hmotnost a tudíž se filtruje GF → v tubulech vytváří myoglobinové válce + resorbován tubulárními buňkami a kvůli hromadění Fe dochází k jejich deskvamaci (odlupování) → **akutní renální selhání**

10 — Zevní faktory vzniku a rozvoje nemoci

TEPLO, CHLAD, VČETNĚ PŮSOBENÍ KOUŘENÍ A ALKOHOLU

Vliv tepla

- člověk patří k teplokrevným (homoiotermním) živočichům — tělesná teplota udržována kolem 37°C — je nezbytná pro normální průběh metabolismu v těle (nezávisle na okolní teplotě)
- regulace tělesné teploty:
  - **centrum termoregulace v hypothalamu**
  - **termoreceptory v hypothalamu** — informovány o teplotě tělesného jádra
  - **termoreceptory na periferii** (podkoží, sliznice) — informovány o změnách teploty na periferii
- **regulaci zajišťuje ANS skrze cévní tonus** — vazokonstrikce v chladnu (méně krve se ochladí při průtoku kůží), vazodilatace v horku (více krve pro aktivní potní žlázy)
- mechanismy produkce tepla (termogeneze):
  a) **humorální — chemická termogeneze — katecholaminy, T_3 a T_4**
  b) **nervosvalová — třesová termogeneze** — kontrakce agonistických a antagonistických svalů
  c) **netřesová termogeneze** — v hnědé tukové tkáni u novorozenců do 1. roku postnatálního života
- mechanismy tepelných ztrát:
  1) **radiace (sálání)** — největší podíl
  2) **kondukce (vedení)** — při kontaktu s předměty
  3) **konvekce (proudění)** — například při větrném počasí (pak podíl převládá)
  4) **evaporace (vypařování)** — samovolné odpařování z epitelů a sliznic

Vliv snížené teploty

- **zvyšuje tonus sympatického ANS → vazokonstrikce v kůži →** krev se vrací hlubokými žilami (pozor na tromby z hlubokých žil DKK) → výměna tepla mezi žílami a arterie (tepelný výměník) — venózní krev je oteplena → je sníženo ochlazování tělesného jádra
- pokud k udržení tepla nestačí vazokonstrikce, hypothalamus vysílá eferentními vlákny signály **→ třesová termogeneze**

Hypotermie

= pokles teploty tělesného jádra pod 35°C

- pokles pod 34°C → porucha vědomí různého stupně
- pokles pod 32°C → bezvědomí

Symptomy

- ↓TF, ↓inotropie myokardu — vlivem chladu je změněna funkce Na pumpy → ↑K^+ v ECT
- při TT 27–34°C — ↓látková přeměna, ↓svalový třes a vazodilatace (člověku už není zima, pozor na přicházející poruchy vědomí)
- při TT 24° — smrt kvůli zástavě ventilace, méně často kvůli zástavě cirkulace
- výhoda je pokles látkové přeměny → nižší nároky na kyslík — řízená hypotermie zeména u kardiochirurgických výkonů (někdy pokles až k 25°C)

Omrzliny

= lokální poškození tkání vlivem nízké teploty

- cévní změny — poruchy prokrvení kůže a podkoží
  1. stupeň — arteriolospazmus → zblednutí
  2. stupeň — přechodná vazodilatace → zarudnutí a tvorba puchýřů
  3. stupeň — vazokonstrikce — nekróza tkáně
- s věkem klesá schopnost odolávat účinkům nízké teploty — důsledkem je snažší vznik hypotermie u starších lidí
- děti také snáze prochladnou ← mají velký povrch těla oproti své hmotnosti

Vliv zvýšené teploty

Hypertermie (úpal)

= stav, kdy je TT nad 39°C (narozdíl od horečky není organismus schopen udržet dostatečné ochlazování)

Symptomy

1) **↑spotřeba kyslíku tkáněmi** → ↑katabolismus proteinů, glycidů i lipidů
2) **↑TF, ↑DF**
3) **vazodilatace** — pro zvýšení ztrát tepla → vede ale k **↓TK** → závratě, synkopy, kolaps
4) **pocení** — pro zvýšení ztrát tepla evaporací → vede k **dehydrataci** (↓TK, ↑hemokrit + zvyšuje se osmolarita ECT = větší ztráta vody než solutů)
   → při významné dehydrataci se pocení zastaví → TT vzroste na 42–43°C → křeče, poruchy CNS až smrt

- jiné formy hypertermie:
  a) při nadprodukci adrenalinu
  b) při nadprodukci hormonů štítné žlázy
  c) při neuropatií s poruchou ANS

Insolace (úžeh)

- vzniká působením přímého slunečního záření na nepokrytou hlavu a šíji — výrazně postižena činnost CNS

Symptomy

- zvýšení TT
- bolesti hlavy, zvracení
- tonicko-klonické křeče
- hyperreflexie, porucha nervových funkcí
- dále ↓TK, ↑TF, ↑DF, pocení (→ dehydratace)

Popáleniny

= lokální poškození tkání vlivem vysoké teploty

1. stupeň — hyperémie se slabým zánětem
2. stupeň — exsudativní zánět, vznik puchýřů
3. stupeň — nekrotické změny kůže, tvorba vředů
4. stupeň — zuhelnatění tkáně

- rozsáhlé popáleniny — značná ztráta plazmy poraněnou plochou (↓objem cirkulující krve s ↓TK + ↑hematokrit) + riziko infekce!

Vliv xenobiotik

- xenobiotika = cizorodé chemické látky, kontaminanty potravin, vody a ovzduší i léčiva
- škodlivý účinek je závislý na podané (přijaté) dávce
- **LD_{50} — letální dávka** = dávka, při níž zahyne 50% pokusných objektů
  - čím nižší LD_{50}, tím je látka toxištější
- projevy toxického účinku — bezprostřední X opožděné; lokální X systémové

Vstup do organismu

a) inhalací (plynné látky)
   - toxický účinek přímo v plicích, nebo v jiném cílovém orgánu (například CNS při narkomanii)
   - pro přestup z alveolů do krve je důležitá rozpustnost — snadno rozpustný plyn rychle přechází do krve (limitem je plicní ventilace; například chloroform), pro hůře rozpustné plyny je limitem plicní perfuze
   - toxický účinek ovlivněn fyzickou aktivitou — zvyšuje se intenzita ventilace i perfuze

b) absorpcí z GIT
   - organické nepolární látky vstřebávány lépe než látky s ionizovanými polárními funkčními skupinami
   - koncentrace v periferní krvi je uvlivněna biotransformací v játrech (first-pass efekt) — do krevního oběhu je díky metabolizování látky v játrech v krvi jen malé množství vstřebané látky (ale pokud je ta látka toxická pro játra, pak je to problém)

c) absorpcí z kůže
   - přes svrchní zrohovatělou vrstvu epidermis (stratum corneum) do kapilár podkoží
   - snadněji pronikají lipofilní a nepolární látky

Mechanismy účinku

1. **interakce látky se specifickým receptorem (tzv. agonisté)** → sprostředkování účinku
   - například heroin nebo morfin se váží na opioidní receptory → vyvolávají euforii a analgezii
2. **antagonistické působení** — vazba na receptor vyvolává naopak inhibici receptoru
   - například NSAID → inhibice COX → zabránění horečky
3. **interference s membránovými ději** — propustnost iontových kanálů řídí vazba ligandů na receptor
   - například benzodiazepiny → vazba na diazepinový receptor (= chloridový kanál)
4. **inhibice enzymů, vazba na molekuly**
   I. reverzibilní X ireverzibilní — podle způsobu a pevnosti vazby
      A) reverzibilní — například vazba CO na Hb → porucha transportu O_2
      B) ireverzibilní — například vazba kyanidu na cytochrom-c-oxidázu
   II. kompetitivní X nekompetitivní — interakce inhibitoru a substrátu
      A) kompetitivní — například metanol je etanolem vytěsňován z vazby na alkoholdehydrogenázu a netvoří se tedy toxické produkty metanolu (formaldehyd, kys. mravenčí)
      B) nekompetitivní — například těžké kovy působí mimo vazebné místo enzymu a jeho účinek nelze kompenzovat zvýšenou koncentrací substrátu
5. **ovlivnění energetického metabolismu buňky a hladiny IC Ca_{2+}**

- buňka si musí zachovat nízkou ICT hladinu Ca^{2+}, protože ten funguje jako 2. posel a aktivuje řadu enzymů → regulace pomocí ATP-depententních pump
- narušení tvorby ATP → ↑Ca^{2+} v ICT → aktivace proteáz a fosfolipáz → apoptóza, nekróza

6. **oxidativní stres, radikálové reakce** — porušen mechanismus ochrany před toxickými sloučeninami kyslíku (superoxid, peroxid, hydroxylový radikál)
   - předávkování paracetamolem (antidotum N-acetylcystein) — převážně detoxikován, malá část je přeměňována na aktivní metabolit charakteru volného radikálu — pokud je nedostatek glutathionum poškozuje převážně hepatocyty a buňky prox. tubulů ledvin
   - peroxidace lipidů (zvlášť citlivé jsou dvojné vazby na kys. linolové a arachidonové) — narušena funkce membrán a membránových proteinů
7. **kombinace mechanismů** — například glutamát toxický pro CNS (aktivuje receptor excitačních AMK → zvyšuje se propustnost membrány pro Ca → ↑Ca^{2+} aktivuje iNOS → produkce NO, který je velmi silným radikálem)

Biotransformace

= metabolismus xenobiotik — cílem je změna rozpustnosti molekuly a její následné vyloučení

- **reakce 1. fáze** — vytvoření polární skupiny na molekule → lepší rozpustnost
- **reakce 2. fáze** — konjugace s vysoce polární molekulou → vyloučení močí/žlučí
- vysoká aktivita biotransformačních enzymů v játrech, ledvinách a plicích
- **cytochrom P450 — klíčová role (významné hlavně CYP 3A4)**
  - zajišťuje hydroxylaci molekuly xenobiotika
  - po podání se zvyšuje exprese příslušného cytochromu P450 a cizí látka je rychleji metabolizována a vyloučena z těla
  - paradoxně může být vzniklý metabolit nepezpečnější než samotné xenobiotikum (například benzopyren se metabolizuje na epoxid, aflatoxin je až po metabolizaci karcinogenní)
  - složky tabákového kouře — schopnost indukce cytochromu P450 → rychleji metabolizují aromatické uhlovodíky v kouři, ale také současně mnohem účiněji přeměňují prekarcinogeny na karcinogeny

Příklady xenobiotik

1) nitráty a nitrity (dusičnany a dusitany)

- kontaminanty vod, kam se dostávají ze zemědělských hnojiv
- nitráty jsou v GIT redukovány na dusitany → oxidují Fe^{2+} na Fe^{3+} v Hb → methemoglobinemie u kojenců (protože nemají takovou aktivitu Mb-reduktázy — proto musí pít kojeneckou vodu)
- přeměna na nitrosaminy — karcinogeny

2) tabákový kouř

- **vzniká nedokonalým hořením tabáku** — obsahuje 90% plynné fáze a 10% rozptýlených částic
- hlavními toxickými složkami jsou nikotin, CO, kyanid nitrosaminy, polyaromatické uhlovodíky (PAU) atd. (obsahuje asi 70 karcinogenních látek) + dehet
- **nikotin** — silně toxický alkaloid, silně návyková látka (stimuluje dopaminergní dráhy)
  - inhalace → krev → prochází přes HEB → v CNS vazba na nikotinové receptory → gangliomimetický účinek → uvolnění katecholaminů a ADH → vazokonstrikce, tachykardie, ↑TK

- **nitrosaminy a PAU** — karcinogeny (například benzopyren → aktivován v játrech přes CYP450 → poškozuje DNA, působí genotoxicky)
- **oxid uhelnatý** (**CO**) — vysoká afinita k Hb → vznik karboxy-Hb → zvýšená hladina karboxy-Hb = snížená dodávka O_2 do tkání + posun křivky pro Hb doleva → snížení fyzické výkonnosti
  + navíc poškozuje endotel → rizikový faktor ateroskleróz
  + narušuje placentární přenos kyslíku v těhotenství → zhoršené zásobení plodu kyslíkem → nižší porodní hmotnost u plodů
- **vliv tabákového kouře na dýchací ústrojí:**
  - působení škodlivin vede ke zmnožení pohárkových buněk a hypertrofii hlenotvorných žlázek → zvýšená sekrece silně vazkého hlenu + zhoršení samočistící schopnosti epitelu
  - → stagnace hlenu vytváří ideální prostředí pro kolonizaci bakteriemi → zvýšená náchylnost na infekce
  - zánět, který vzniká v bronších, se může šířit a po jeho zhojení vzniká peribronchiální fibróza → vzniklé jizvy zužují průdušky a naopak distálně od tohoto zúžení může dojít k nadměrnému rozšíření průdušek (bronchiektázie) → akumulace hlenu + infekce → komplikací jsou opakované bronchopneumonie
  - způsobuje dlaždicobuněnčou metaplazii = prekanceróza pro vznik spinocelulárního karcinomu plic
- **bronchogenní karcinom** — ze 70% nemalobuněčný karcinom plic (pomalý růst, později metastazuje, málo citlivý na chemo a radioterapii), ze 30% malobuněčný karcinom plic (rychle metastazuje)
  - plicní příznaky — dlouhotrvající kašel dráždivý, hemoptýza, přetrvávající záněty
  - mimoplicní šíření → CNS, kostní dřeň, játra
- **kouření jako rizikový faktor**
  1) nádory — dutina ústní (ret, jazyk…), hltan, hrtan, jícen, bronchy, plíce, prsa, močový měchýř, ledviny, pankreas
  2) neplodnost
  3) onemocnění dýchacího ústrojí — CHOPN, astma, bronchiektázie, bronchopneumonie, infekce
  4) onemocnění KVS — ateroskleróza, akutní IM
  5) poškození očí (glaukom, slepota), zubů (↑kazivost), vlasů

3) alkohol

- euforické účinky známy od starověku
- lehce se vstřebává v GIT, rychle vstupuje do cirkulace — většina podléhá first pass efektu v játrech (metabolizuje se alkohol-dehydrogenázou, katalázou a CYP450), 10% se vyloučí močí a dechem
- alhokol-dehydrogenáza metabolizuje etanol za vzniku **acetaldehydu — odpovědný za toxicitu** (atakuje S-S můstky proteinů) + apoptóza hepatocytů, steatóza kvůli spotřebě NAD+
- finální metabolity — acetát, voda, CO_2, mastné kyseliny
- **klinická stadia intoxikace:**
  1) **excitační stádium** — zvýšená duševní i tělesná aktivita, narušena koordinace pohybů s prodloužením reakčního času (pozor na úrazy hlavy)
  2) **narkotické stádium** — vazodilatační účinky — ↑TF + ↑TK (vlivem hypoosmolární hyperhydratace), překrvení a zčervenání kůže zejména v obličeji, dvojité vidění a závratě především při zavřených očích a vleže, může dojít ke zvracení a diuréze

+ následuje útlum funkcí CNS, lhostejnost a pasivita/agresivita, ztráta smyslu pro realitu

3) **komatózní stadium** — nastupuje bezvědomím s úplným motorickým ochabnutím, dýchání je hluboké a zpomalené (důsledek respirační acidózy)
   + při zvracení může dojít k aspiraci žaludečního obsahu → laryngospazmus

4) **alkoholové hypoglykemické kóma** — ethanol inhibuje glukoneogenezi z AMK, laktátu a glycerolu v játrech → hypoglykemie se dostaví 4-12 h po požití

- při chronickém abúzu — steatohepatitida až jaterní cirhóza (a poté HCC), akutní pankreatitida, poruchy CNS, hypovitaminóza + spolu s kouřením vyšší riziko nádorů
- **následky a komplikace:**

1) **hypotermie** — ethanol způsobuje vazodilataci → nastává subjektivní pocit tepla, ale současně jsou zvýšené ztráty tepla → ↓TT — proto opilec zemře na podchlazení snáze

2) **steatóza** — alkohol-dehydrogenáza spotřebovává NAD+ za vzniku NADH → dochází tím k inhibici citrátového cyklu, což vede k hromadění acetyl-CoA + upřednostnění reakcí spotřebujících NADH (například syntéza MK) → v játrech dochází ke steatóze

3) **MAc** — spotřeba NAD+ vede k hromadění laktátu → to podporuje vznik LAc + prozánětlivé lokální působení v játrech → hepatitida

4) **hypoglykemie** (hypoglykemické kóma) — přeměna laktátu na pyruvát je 1. reakcí procesu glukoneogeneze, jenže chybí NAD+ → nedostatek pyruvátu pro glukoneogenezi + potlačena glykogenolýza → nedostatečná tvorba glukózy → hypoglykemie (= zmatenost, křeče, aktivace sympatoadrenálního systému — pocení, palpitace, třes, bledost, porucha vědomí až kóma)

5) **ROS** — při metabolizaci etanolu CYP 2E1, aldehydoxidázou, xantinoxidoreduktázou a dalšími enzymy vznikají ROS → poškozování tkání, prozánětlivé působení (↑produkce reaktantů akutní fáze), podporuje endotelovou dysfunkci (tj. proaterogenní působení)

6) **podání paracetamolu** — etanol indukuje činnost CYP 2E1, který zvýšeně metabolizuje paracetamol na hepatotoxický produkt (nikdy nekombinovat alkohol a paracetamol)

7) **poškození CNS** — etanol v CNS:
   a) GABA agonista (GABA je hlavní inhibiční neurotransmiter CNS)
   b) antagonista glutamátu (glutamát je hlavní excitační neurotransmiter CNS)
      → zpomaluje reakce, zhoršuje motoriku, zhoršuje kognitivní funkce
   c) aktivátor opioidních receptorů → stimuluje vyplavení endorfinů → endorfiny se váží na receptory dopaminergních neuronů v jádrech bazálních ganglií → vyplavení dopaminu a serotoninu → pocit uspokojení (euforie) + snížení prahu bolesti
   d) ovlivnění sekrece hormonů v hypothalamo-hypofyzární ose
   e) ovlivnění činnosti důležitých center v oblongatě → zvýšená spavost, ↓DF, vazodilatace

- zvýšení jaterních enzymů u alkoholiků — hlavně GGT, ale i AST, ALT

11 — Poškození a smrt buňky

REVERZIBILNÍ A IREVERZIBILNÍ, STRESOVÁ ODPOVĚĎ BUŇKY, NEKRÓZA, APOPTÓZA, AUTOFAGIE — PŘÍČINY, MECHANISMY.

Poškození buňky

Mechanismy poškození buněk

1. **hypoxické** → ischemie → **nekróza**
2. **chemické** — detergenty, xenobiotika, toxiny, alkohol
3. **fyzikální** — mechanické (traumatické), termické, postradiační
4. **imunitní** — autoprotilátky, anafylaktický šok
5. **změna osmolarity prostředí** — v hypertonickém svraštění, v hypotonickém lýza
6. **nutriční nerovnováha** — nedostatek živin
7. **infekce** → zánět, stresová reakce

Reverzibilní poškození

- je charakterizované zvětšení buňky (**edém**) a ztukovatěním (**steatóza**)
- **edém** — snížená produkce ATP a nástup anaerobní glykolýzy → tvorba laktátu, ↓pH, **porucha iontových pump** → hromadění K+ v ECT a Na+ v ICT → nasávání vody do buňky = edém → dilatace ER, oddálení ribozomů, snížení proteosyntézy
- **steatóza** — snížená produkce ATP → **nedostatečná β-oxidace mastných kyselin** (obvykle při hypoxickém, toxickém nebo metabolickém poškození; obvykle v myokardu a v játrech)

Ireverzibilní poškození

- je charakterizované výrazným poškozením buněčných membrán, edémem lysozomů, vakuolizací mitochondrií
- EC Ca^{2+} se dostává do buňky + jsou uvolněny zásoby IC Ca^{2+} → aktivace enzymů katabolizujících membrány, proteiny a ATP
  → kontinuální ztráta proteinů, koenzymů, RNA, deplece ATP
- 2 základní jevy charakterizující ireverzibilní poškození:

2) neschopnost opravit poškozené mitochondrie — není možné vytvářet ATP

3) rozvoj těžkého poškození membránových funkcí

Stresová odpověď buňky

= funkční stav živé buňky po vystavení stresorům a obranné reakce, které mají za cíl zachovat homeostázu a zabránit poškození

- vlivem stresu dochází k indukci exprese **chaperonů** (heat shock proteiny) a **ubikvitinu**
  - **chaperony** — dokáží renaturovat (opravovat) jiné poškozené (denaturované) proteiny — pomáhají je sbalit do sekundární a terciární struktury
  - **ubikvitin** — malý, ubikvitně se vyskytující (tzn. v každé buňce) polypeptid o veliksoti 76 AMK — pomocí ubikvitin-proteazomového systému „označkuje" jiný defektní protein, a tím urychlí (indukuje) jeho degradaci proteázami (ubikvitinizace) — proces vyžaduje:
    1) enzym E1 — aktivuje ubikvitin za spotřeby ATP
    2) enzym E2 (ubikvitin konjugující enzym) — na tento enzym je aktivovaný ubikvitin přenesen
    3) enzym E3 (ubikvitin ligáza) — tento enzym specificky rozpozná poškozený protein a připojí na něj ubikvitin (ten se váže na lysin takového proteinu)
  - ubikvitinace končí degradací proteinu v proteazomu 26S
- vlivem stresu dochází ke zvýšené syntéze proteinů → nové proteiny, které nahrazují vzniklý enzymový deficit + proteiny, které regulují:

- efektivnější energetický metabolismus buňky (GLUT 1,2,3, laktát-dehydrogenáza LD…)
- prokrvení (iNOS)
- angiogenezi (VEGF, vascular endothelial growth factor)
- proliferaci buněk (IGF 1)
- neuroprotekci
- metabolismus Fe a krvetvorbu (EPO)
- oprava poškozené DNA
- aktivace zánětu — IL-6 zvyšuje expresi adenozinových receptorů, TNF-α chrání endotel a astrocyty před apoptózou

Nekróza

= **intravitální odumření tkáně** — morfologické změny ve tkáni způsobené zánikem buněk v živé tkáni nebo orgánu; neschopnost udržet své strukturálně funkční vymezení od mezibuněčného prostoru a vůči okolním buňkám (integritu)

- **dysregulované**, **nevyžaduje energii**
- Na^+ se hromadí v plazmě → zvýšení osmotického gradientu → nasávání vody → prasknutí buňky
- aktivují se enzymy, které rozkládají jak vlastní buňku (autolýza), tak okolní mezibuněčnou hmotu → lokální zánětlivá reakce s možnými fibrotickými změnami tkáně (například jizva po akutím IM)
- příčiny — nedostatek O_2 (↓ATP), osmotické, chemické, mechanické, enzymatické, toxické
- to, jestli buňka podlehne apoptóze nebo nekróze, závisí na intenzitě a rychlosti patologického podnětu

Patologické změny při nekróze

- mikroskopicky — ztráta barvitelnosti jader, oxyfilie plazmy
- makroskopicky nemění podstatněji vzhled tkáně

Jádro

- pyknóza (kondenzace chromatinu a zmenšení jádra)
- nástěnná hyperchromatóza (hrudky chromatinu se přesouvají k hranicím jádra)
- karyolýza — rozpad jádra
- karyorhexe — fragmentace jaderného chromatinu

Cytoplazma

- ↑eozinofilie (reps. ztráta přirozené bazofilie poklesem proteosyntézy) + denaturované proteiny mají vyšší afinitu k eozinu

Rozdělení nekróz

A) koagulační nekróza

- **makroskopicky** — tuhá konzistence, nažloutlá barva, suchá, zkalená (nekrotická tkáň je prostoupena bílkovinami z cév, které ve tkáni koagulují, ztrácí vodu)
- **mikroskopicky** — ztráta barvitelnosti jader, dlouho zůstávají buněčné a tkáňové obrysy jako stínovité struktury v nekróze
- **patogeneze** — způsobeno buněčnou acidózou, která denaturuje strukturální proteiny a enzymy → blokuje proteolýzu, autolýza a heterolýza jsou opožděné
- **výskyt** — velmi často; v parenchymatózních orgánech (myokard, játra, ledviny, slezina)
- například IM (nekróza při spazmu koronární arterie)

B) kolikvační nekróza

- **makroskopicky** — zkapalnění nekrotické tkáně
- **patogeneze** — ke zkapalnění přispívá prosakování tkáňového moku a hlavně působení enzymů uvolněných ze zanikajících buněk (autolýza) a enzymů okolních tkání, hlavně leukocytů (heterolýza)
- **výskyt** — při ischemické nekróze mozku vzniká změknutí — encefalomalacie (při postižení mozku) nebo myelomalacie (při postižení míchy)
  → postmalaická pseudocysta (po zahojení; de facto prázdná oblast)
  (v pankreatu → postnekrotická pseudocysta)

C) kaseózní nekróza

- **makroskopicky** — konzistence krémového sýra, křehká, bělavě žlutá barva
- **mikroskopicky** — dlouho přetrvávající barvitelnost fragmentů chromatinu (chromatinový poprašek), které zůstávají ve tkáni z rozpadlých jader
- ložisko kaseózní nekrózy obklopuje specifická granulační tkáň — epiteloidní histiocyty, vícejaderné buňky Langhansovy, lymfocyty, plazmocyty

D) hemoragická nekróza

- varianta koagulační nebo kolikvační nekrózy, pokud je nekrotické ložisko sekundárně prostoupené větším množstvím erytrocytů
- častěji pokud mohou erytrocyty prosakovat poškozenými cévami z kolaterál do nekrotické tkáně — například červená encefalomalacie a hemoragická infarzace střeva při uzávěru a. mesenterica
- anebo při nekróze ve tkáni, která byla předem překrvená — hemoragický infarkt plic při embolizaci plicnice cznikne pouze při chronické pulmonální hypertenzi (při stáze krve v plicích)

E) tuková nekróza (liponekróza)

- vzniká například po i.m. podání léků do m. gluteus max., po úrazu či idiopaticky (například v prsu); v preoperační biopsii někdy sugestivně napodobuje karcinom

Další osud nekróz

- koagulační nekróza se hojí jizvou (vazivová tkáň) — myokard, ledviny, slezina…
- kolikvační nekróza se hojí pseudocystou (dutina) — mozek
- kaseózní nekróza se hojí kalcifikací (zvápenatěním)

Apoptóza

= programovaná buněčná smrt

- narozdíl od nekrózy **dochází k zániku izolované buňky a chybí zánětlivé a autolytické sekundární změny ve tkáni** kolem nekrotických buněk
- narozdíl od nekrózy se **vyskytuje i fyziologicky při remodelaci tkáně** (hlavně při intrauterinním vývoji), postnatálně není moc žádoucí, ale je nezbytná
- mechanismy apoptózy jsou zakódovány v genomu buňky — **aktivní proces, spotřeba energie** — je spojena s aktivací genů a proteosyntézou, celý proces řídí několik různých proteinů

Příčiny apoptózy

1) vazba ligandu na Fas receptor nebo na receptor pro TNF-α
2) nedostatečná aktivace specifických receptorů pro růstové faktory (jejich stálá tonizace je důležitá pro klidový buněčný metabolismus, nejen pro jejich proliferaci)
3) poškození DNA či jiných struktur
4) průnik většího množství Ca^{2+} do buňky

Význam a výskyt

a) fyziologicky
   - v embryogenezi při redukci buněk a programované buněčné destrukci
   - při normální buněčné a tkáňové obnově — například enterocyty
   - při atrofii (hormonálně stimulované) — například atrofie mléčné žlázy v menopauze, zánik buněk endometria při menstruaci, atrofie prostaty při snížení hormonální stimalce

b) patologicky
   A) snížená četnost
      - nádorové bujení
      - vývojové poruchy
      - AIO
   B) zvýšená četnost
      - neurodegenerativní onemocnění (Parkinson, Alzheimel, ALS = amyotrofická lat. skleróza)
      - DM
      - imunodeficit
      - odvržení transplantátu

Mechanismus apoptózy

- vždy nastává po převážení proapoptotických faktorů (Bax, Bak) vůči protiapoptotickým faktorům (Bcl-2, Bcl-X)

A. vnitřní cesta

- vzniká z různých příčin, které vedou k inhibici protiapoptoticých faktorů — převaha proapoptotických faktorů vede k tvorbě kanálů na vnější membráně mitochondrií → do cytoplazmy uniká cytochrom C a váže faktor aktivující apoptotické proteáty (APAF1) → vzniká komplex apoptozom a jeho funkcí je **vznik plně aktivní kaspázy 9** (nezbytná pro zahájení efektorové fáze)

B. vnější cesta

- proces zahájený prostřednictvím imunitních buněk (například CD8+ cytotoxickými T-lymfocyty, NK buňkami) — váží se Fas-ligandy na Fas receptor či TNF receptor buňky (též receptor smrti) → aktivuje se jejich ICT doména (DD = death domain) → **aktivace kaspázy 8** (nezbytná pro zahájení efektorové fáze)

Efektorová fáze apoptózy

- dochází ke kaskádovité aktivaci kaspáz (3, 6, 7), a ty štěpí buněčné proteiny (aktin, laminin, reparační proteiny) + aktivace andonukleáz (fragmentace DNA) — po aktivaci kaspáz již apoptóza nelze zvrátit
- může dojít k aktivaci apoptózy i bez kaspáz — například při ↑Ca^{2+} ICT

- **kaspázy** = proteázy s cysteinem v aktivním místě, které štěpí vazbu za aspartátem (odtud název — cysteinyl aspartate specific protease → c-asp-ase), které hrají nezbytnou roli v procesu apoptózy
  - dělí se na horní kaspázy (8 a 9, které aktivují dolní) a dolní kaspázy (3, 6, 7, které štěpí cílové substráty)
- **bcl-2** = protiapoptoticky působící gen — inhibuje uvolnění cytochromu C z mitochondrií do cytozolu; funguje i jako onkoprotein (zvýšeně exprimován nádorovými buňkami folikulárního B-maligního lymfomu)
- **p53** (strážce genomu) = tumor-supresorový gen — produktem je protein p53, který funguje jako transkripční faktor — fyziologicky je p53 inaktivní, ale při poškození DNA se aktivuje → v jádře působí na jiný gen, čímž zastaví buněčný cylkus → pokud neproběhne úspěšná oprava DNA, zahájí apoptózu
  - zmutovaný p53 je prokazován u řady nádorů

Autofagie

- slouží k odstranění nepotřebných proteinů a organel

Typy autofagie

1. **makroautofagie (autofagie organel)** — likvidace celé organely
2. **mikroautofagie (autofagie makromolekul)** — likvidace makromolekul a drobých organel
3. **chaperony-zprostředkovaná autofagie** — zprostředkování fagocytózy a splývání s lysozomy; jsou eliminovány KFERQ proteiny
4. **abnormální autofagie** — vede k apoptóze

Výskyt

- patologické stavy
- agregátová, resp. inkluzivní onemocnění — Parkinson, Huntington
- infekce — virové, M. tuberculosis
- nádorová onemocnění

12 — Reparace tkáňového poškození

PRŮBĚH (KRVÁCENÍ, ZÁNĚT, EPITELIZACE, GRANULAČNÍ TKÁŇ, FIBROTIZACE, JIZVA), PATOL. PRŮBĚH HOJENÍ RÁNY.

Hojení

= proces iniciovaný tkáňovým poškozením a je ukončen restitucí (regenerací) anebo reparací

- **hypertrofie** = stav, kdy se zvětší objem buněk, aniž by se zvýšil počet buněk → větší objem tkáně
  1) pracovně podmíněná — myokard, kosterní svaly
  2) hormonálně podmíněná — kombinace s hyperplazií — endometrium, mléčná žláza
  3) nervově podmíněná — achalázie jícnu (neschopnost relaxace dolního jícnového svěrače → distenze jícnu — hypertrofie na místem zúžení)
  4) vaskulárě podmíněná (pozánětlivá hypertrofie epitelu) u A-V zkratů — gigantomelie (zvětšování končetin na podkladě A-V zkratů
- **hyperplazie** = stav, kdy se ve tkáni zvýší počet buněk, a tím se zvětší objem tkáně

Fáze hojení

A) exsudativní fáze
   - hemostáza
   - zánět

B) proliferační fáze
   - epitelizace
   - tvorba granulační tkáně

C) remodelační fáze
   - fibrotizace a tvorba jizvy

Hojení *per primam*

- rána se zhojí sterilně za 7-10 dní

Hojení *per secundam*

- například při kachexii, oslabené imunitě (větší riziko infekce)
- okraje rány neleží těsně u sebe, ale rozestupují se → hromadění krve, kde se pomnožují bakterie + produkce proteolytických enzymů
- může prostoupit do okolních tkání a orgánů
- potřeba ránu znovu nařízknout, odstranit vazivo a drénova pro opakované spojení

Jizva

= vazivová zátka tkáňového poškození, výsledek reparace (ne regenerace)

- hypertrofická jizva — zůstává na ploše původního zranění, spontánně se vyrovnává
- keloid — přerůstá plochu původního zranění a má tendenci se zvětšovat, je vyvýšen i více než 4 mm nad povrch kůže, k jejímu vzniku jsou náchylnější lidé s tmavším odstínem pleti

Regenerace (*restitutio ad integrum*)

= **obnovení, uvedení do původního (plnohodnotného) stavu** — strukturně i funkčně je tkáň po regeneraci stejná

- uskuteční se indukcí buněčného dělení a diferenciace v příslušných kmenových, ale i parenchymatózních buňkách, a to bez výrazné zánětlivé reakce
- pokud je však poškození tkáně (schopné regenerace) příliš velké, rozvine se zánět a tkáň se hojí reparací
- dělení tkání dle schopnosti regenerace:

1) **permanentní** (žádná regenerace) — kardiomyocyty, neurony, kosterní svalovina, buňky v čočce
2) **stabilní** (omezená regenerace) — játra, ledviny
3) **labilní** (neustálá regenerace) — epitel kůže, střeva a endometria, kostní dřeň

Reparace

= **oprava, nahrazení poškozené tkáně jinou, méně hodnotnou tkání,** obvykle vazivem (→ jizva) — tzn. výsledná zhojená tkáň není morfologicky a funkčně shodná s normální tkání

- probíhá u tkání, které nejsou schopny plnohodnotné regenerace — například hojení IM se děje vazivovou jizvou, která není schopna kontrakce; je-li velká, může zhoršovat srdeční činnost

Průběh reparace

1) krvácení a hemostáza

- při porušení kožní bariéry dochází k vyplnění rány krví → zahájí se proces srážení krve aktivací zevního i vnitřního koagulačního systému (tedy stykem krve se subendoteliálními strukturamim jako kolagen, i s tkáňovým faktorem, jež je součástí membrán různým buněk) → **vznik krevní sraženiny → následná fibrinolýza během 7 dnů**
  - funkcí krevní sraženiny je **zásava krvácení**, **vytvoření provizorní bariéry** proti vstupu infekce; jedinci s poruchou srážení nebo fibrinolýzy mají pomalejší hojení
- v místě poranění jsou aktivovány trombocyty — uvolňují TXA2 a serotonin → **vazokonstrikce**
- při agregaci a degranulaci trombocytů se uvolňují látky důležité pro počáteční fázi hojení:
  - **glykoproteiny** — vlákna fibrinu, plazmatický fibronektin (váže se na kolagen, fibrin, DNA a další a umožňuje adhezi buněk a reparaci), trombospondin
  - **růstové faktory** — PDGF (platelet derived growth factor) a TGF-α i -β (transforming growth factor)
  - **chemoatraktanty** — přitahují neutrofily a monocyty do místa sraženiny
- z krevní sraženiny se díky těmto látkám vyvine **provizorní matrix**

2) zánět (invaze leukocytů)

- 1. obrannou linií jsou makrofágy, 2. obrannou linií neutrofily (v Nečasovi naopak)
  - do místa zánětu se dostávají procesem **koulení** po endotelu, kdy aktivovaný endotel zvýšeně exprimuje na svém povrchu selektiny, integriny a Ig receptory
  - leukocyty prostupují cévní stěnou procesem **diapedeze**
  - v procesu **chemotaxe** se pod vlivem chemoatraktantů a chemokinů dostávají k místu zánětu, kde plní svou roli
- hromadění **neutrofilů** v místě poranění probíhá během prvních hodin a jsou přítomny asi 7 dnů u neinfekčních poranění — funkcí je **fagocytóza**, **tvorba ROS** a v procesu hojení

uplatňují své **proteolytické enzymy (kolagenázy, elastázy, proteinázy, katepsin G)** k rozrušení poškozené tkáně

- neutropenie i neutrocytóza vedou k poruše hojení rány

- za 1-2 dny se hromadí v ráně **tkáňové makrofágy** vznikající proliferací okolních tkáňových makrofágů a diferenciací monocytů — funkcí je **fagocytóza**, **tvorba proteolytických enzymů** (metaloelastázy, gelatinázy B, stromelyzin) **a růstových faktorů** (bFGF = basic fibroblast growth factor, TGF-β, fibronektin)
- **krevní sraženina je v procesu fibrinolýzy rozrušována a <u>vzniká provizorní matrix s obměněným složením proteinů</u>** (tenascin, osteoponin, osteonektin, glykosaminoglykany, soli kys. hyaluronové, fibronektin) — tato změna složení **<u>iniciuje migraci fibroblastů a nastává proces fibroplazie a angiogeneze</u>**

3) epitelizace rány

- probíhá paralelně s fibroplazií a angiogenezí v místě porušené bazální membrány epitelu
- zdrojem reepitelizace jsou **bazální keratinocyty** — dochází ke změně keratinocytů v **migrující a proliferující buňky** (změní typ integrinů na své membráně a to tak, že vystaví receptory pro vazbu k fibronektinu, tenascinu a kolagenu, dále vytvoří aktinomyozinový aparát, díky čemuž se mohou pohybovat)
- epitelizace se šíří ze zachovalých ostrůvků vlasových folikulů, či potních a mazových žláz, a z okrajů rány

4) tvorba granulační tkáně

- změna provizorní matrix v granulační tkáň nastává za 3-4 dny a kulminuje 7.-10. den
- granulační tkáň vzniká:
  1. **angiogenezí** — prorůstáním kompaktních endoteliálních provazců, které se luminizují → **tvoří se kapiláry** (tato angiogeneze je závislá na **bFGF** a **VEGF**)
  2. **fibroplazií** — migrací fibroblastů, které jsou **zdrojem kolagenu** (nejdříve typ III, později typ I; proces fibroplazie je závislý na TGF-β) + fibroblasty díky kontraktilním elementům zabezpečují **stažení rány**

5) fibrotizace a tvorba jizvy

- po 10. dnu přibývá kolagenních vláken typu I, ze kterých se tvoří svazky — jejich orientace je dána působením mechanických sil (výsledek za několik měsíců až let)
- citlivá k nedostatku vitaminu C (skorbut)
- tvar jizvy závisí na tvaru poranění
- nedměrná fibrotizace rány → **<u>hypertrofická jizva (keloid)</u> = benigní nádorový růst vaziva**

Patologický průběh hojení ran

- **Příčiny**:
  a) porucha srážení krve
  b) nedostatek či nadbytek neutrofilů nebo makrofágů (například Kostmannův syndrom, nedostatek vitamínů B12 a folátu, aplázie kostní dřeně, ozáření kostní dřeně, cytostatická léčba, hypersplenismus, poruchy funkce neutrofilů — LAD syndrom, Chédiakův-Higashiho syndrom)
  c) nedostatek vitaminu C (porucha fibrotizace)
  d) ichemie
  e) infekce
  f) DM
  g) imunodeficience

13 — Úloha kyslíkových radikálů v patogenezi nemocí, oxidativní stres

+ METABOLITY KYSELINY ARACHIDONOVÉ V PATOGENEZI NEMOCÍ

Reaktivní kyslíkové formy

= vysoce reaktivní sloučeniny s krátkým poločasem, které obsahují v molekule nepárový elektron, jež je podstatou jejich reaktivity

- mají řadu fyziologických funkcí:
  1) přenos energie
  2) likvidace fagocytovaných částic v granulocytech
  3) průnik spermie do vajíčka
- tvorba ROS je v rovnováze s antioxidačními mechanismy (enzymy) a pokud se tato rovnováha naruší (ve prospěch tvorby ROS), dojde k **oxidačnímu stresu**
- patologicky mohou ROS poškodit buněčné struktury nebo buňku i usmrtit

Tvorba ROS

- ROS vznikají při využívání kyslíku mitochondriemi, kde fungují jako konečný akceptor elektronu — část (1-2%) se tedy nepřemění na vodu, ale vznike **superoxid $O_2^{\cdot -}$**
- superoxid je činností **superoxid-dismutázy** přeměněn na **peroxid vodíku H_2O_2** — ten je standardně detoxikován glutathion-peroxidázou na vodu a kyslík, ale v přítomnosti Fe^{2+} dochází k **Fentonově reakci** ($H_2O_2 + Fe^{2+} \rightarrow OH^- + OH^{\cdot} + Fe^{3+}$), jejíž výsledkem je **hydroxylový radikál $OH^{\cdot}$** (nejreaktivnější ROS)
- v neutrofilech je H_2O_2 přeměňován **myeloperoxidázou** na **kys. chlornou HOCl** — svým oxidativním účinkem působí baktericidně
- jiným zdrojem ROS ve tkáních může být:
  1. záření (ionizující, UV)
  2. cystostatika a jiné léky
  3. chemické látky

Místa a mechanismy vzniku ROS

1) **infekce** — jeden z nejčastějších zdrojů — při infekci jsou zdrojem ROS hlavně aktivované neutrofily, makrofágy a eozinofily (enzymy NADPH-oxidáza, myeloperoxidáza, cytochrom b)
2) **ischemie** — v hypoxické tkáni se zvyšuje aktivita hypoxantin-oxidázy (a dalších flavinových enzymů)
3) **reperfuze** (reperfuzní poškození) — po odstranění ischemie a obnovení dodávky kyslíku se tvoří mitochondriemi velké množství ROS → mohou poškodit mikrocirkulaci (významná role u AIM či CMP)
4) **eikosanoidy** — při metabolismus AA vznikají ROS

Faktory podporující oxidativní stres

a) záření (UV, ionizující)
b) nadměrný příjem dusitanů
c) složky tabákového kouře
d) léky (cytostatika)

e) polychlorované bifenyly (potlačují glutathion-peroxidázu, ↓antioxidační schopnost)

f) vliv výživy:
   - nízký příjem vitaminů C a E
   - mnoho tuků obsahující polynenasycené MK
   - polyvitaminové směsi s minerály a hlavně ionty Fe (v žaludku tvorba směsí bohatých na ROS až otrava)

Důsledky zvýšené koncentrace ROS v buňce

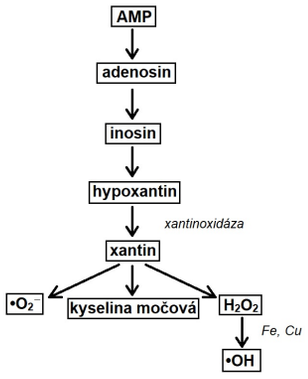
1. poškození struktur — oxidace biomolekul a změna jejich funkce:
   - nenasycené MK v lipidech — mění se na reaktivní lipoperoxidy a štěpí se na toxické reaktivní deriváty → mění se propustnost membrán a vlastnosti membránových proteinů
   - proteiny — oxidace aminoskupin → změna konformace a funkce → změna aktivity enzymů a iontových pump
   - DNA — modifikace dusíkatých bazí, vznik mutací, poruchy proteosyntézy
2. poruchy buněčné signalizace — změna vazbené schopnosti signálních molekul a aktivita enzymů → změna exprese genů

Úloha ROS v patogenezi nemocí

1) reperfuzní poškození — ischemie a následná reperfuze

a) kyslíkový paradox

- nízká koncentrace O_2 tlumí dýchací řetězec → hromadění ADP → (ADP + ADP → ATP + AMP) → **AMP je odbouráván až na hypoxantin**
- pro přeměnu hypoxantinu je potřeba **xantinoxidáza** (u člověka pouze v játrech, střevě a laktující mammě + v srdci xantindehydrogenáza se při ischemii konvertuje na xantinoxidázu)
- při reperfuzi a reoxygenaci je dodáno do tkáně velké množství substrátu xantinu pro **xantinoxidázu, která zvýšeně tvoří superoxid a H_2O_2** + v ischemizované tkáni jsou **granulocyty, které jsou zdrojem dalších ROS** + **zvýšená tvorba ROS mitochondriemi**



- **důsledek je, že se rychleji obnovují mechanismy produkce ROS oproti antioxidačním mechanismům**

b) kalciový paradox

- vlivem reperfuze dochází k normalizaci pH, nadprodukci oxidantů a dalším změnám, které mohou vést k otevření kalciového kanálu na vnitřní mitochondriální membráně (MPT, mitochondrial permeability transmition) → zvýšený únik Ca^{2+} může navodit buněčnou smrt

2) ateroskleróza

- ROS hrají roli u aterosklerózy ze 3 důvodů:
  1. **přispívají k dysfunkci endotelu** — ta stojí na počátku aterosklerózy
  2. **vedou k lipoperoxidaci lipoproteinů** — ty jsou pak přes scavengerové receptory vychytávány makrofágy za vzniků lipofágů (pěnitých buněk), které jsou součástí ateromů
  3. **vedou k tvorbě lipoperoxidů**, **které inhibují činnost prostacyklin-syntázy** — pokles tvorby prostacyklinů vede ke snížní vazodilataec (neboli vede k převaze účinku TXA2) → vazokonstrikce

3) hyperglykemie (DM)

- při chronické hyperglykemii dochází k:
  a) **glykaci proteinů** — to vede k neenzyomvé (cross-link) produkci superoxidu
  b) **snížené aktivitě antioxidace**
  c) **k aktivaci prozánětlivých buněk** (makrofágů), které jsou zdrojem ROS
  d) **glukóza + O_2 + sérové kovy** — podporují Fentonovu reakci
- důsledky ROS při hyperglykemii jsou: **angiopatie**, **retinopatie**, **neuropatie**, **nefropatie** a **další poškození β-buněk pankreatu**

4) choroby ledvin (glomerulonefritidy, tubulointersticiální nefritidy či chronické selhání ledvin)

- ukládání antigenů v ledvině vede k infiltraci granulocyty, které jsou zdrojem ROS → ROS pak vedou k:
  a) **poškození bazální membrány**
  b) **aktivaci proteáz** (a inaktivaci antiproteáz), které dále poškozují bazální membránu

5) choroby plic a ARDS

- šok, masivní infekce, DIC a jiné choroby plic vedou k infiltraci a aktivaci granulocytů, které jsou zdrojem ROS (a také proteáz a cytokinů, které aktivují komplement) → **ROS, proteázy a komplement poškozují alveolokapilární membránu → <u>edém plic</u>**
- kouření, zánět a nedostatek vitaminu C — faktory, které snižují antioxidační mechanismy plic (které jsou normálně dobře vyvinuté)
- v neventilovaných alveolech je inhibována NOS → vazokonstrikce v nevzdušných alveolech

6) nádorová onemocnění

- ROS zde vznikají z různých příčin (například zánět, ozařování, xenobiotika) → vedou k poškození DNA a inhibici reparačních mechanismů poškozené DNA → to může vyústit v mutaci s aktivací protoonkogenů v onkogeny a inaktivací tumor-supresorových genů = počátek nádorové transformace buňky

7) neurodegenerativní onemocnění

- **Alzheimerova choroba**
  - spekuluje se, zda je oxidační stres důsledkem, nebo i jednou z příčin, ale každopádně s tím souvisí — ROS působí neurotoxicky
  - jinak tam hraje roli tau protein a ukládání β-amyloidu
- **Parkinsonova choroba**

8) nemoc z ozáření

- vlivem ionizujícího záření se zvýšeně tvoří ROS

9) stárnutí

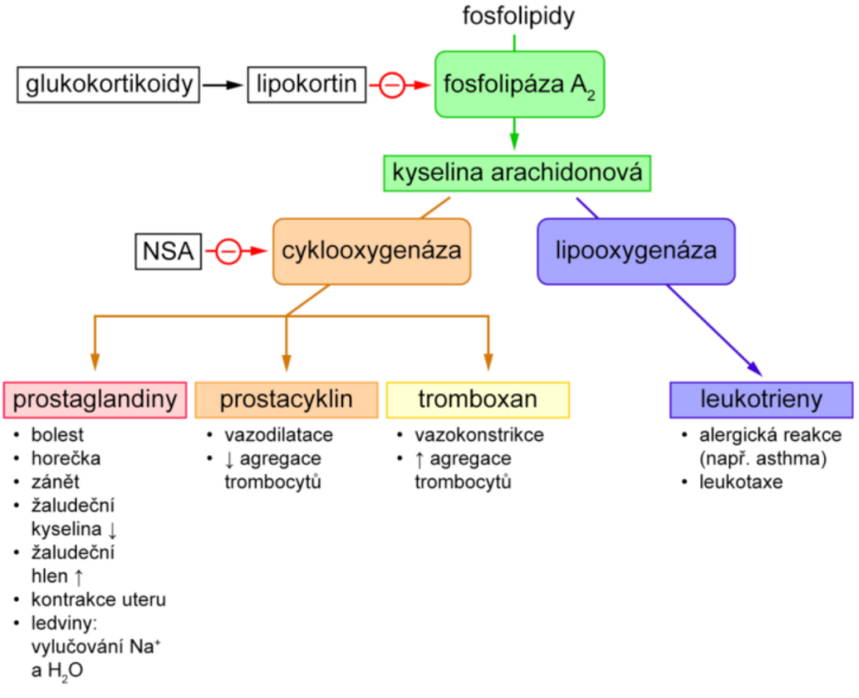
- pokles celkové antioxidační kapacity
- hromadění konečných oxidačních produktů (lipofuscin) + rostou oxidační modifikace biomolekul
- změny v distribuci a zásobách železa

Úloha metabolitů AA v patogenezi nemocí

Kys. arachidonová AA

= nenasycená MK s 20C a 4 dvojnými vazbami

- v těle je zdrojem metabolitů, eikosanoidů (prostaglandiny, prostacyklin, tromboxany a leukotrieny)
- prekurzorem mobou být i jiné MK, například eikosapentaenová kys.
- je součástí buněčných membránových fosfolipidů, cholesterolesterů a triglyceridů — z nich je odštěpována **fosfolipázou A_2 (PLA_2)**, která je ve všech buňkách a je absolutně závislá na aktivaci Ca^{2+}
  - aktivátory PLA_2 — noradrenalin, serotonin, angiotenzin, bradykinin, histamin, **cAMP, kalmodulin, Ca^{2+}**, metyltransferáza
  - inhibitory PLA_2 — **kortikoidy** (stimulují tvorbu dalších inhibitorů), NSAID, anestetika, tetracyklinová ATB, antimalarika, **adrenalin**, lipomoduliny (například lipokortin; mohou je stimulovat glukokortikoidy), ATP, Mg^{2+}, MK s dlouhým řetězcem
- za fyziologických podmínek je aktivita PLA_2 nízká, při patologii (trauma, zánět, alergie, ischemie) nastává mohutná aktivace PLA_2 (lze využít inhibici PLA_2 v omezení rozsahu poškození)
- další metabolický osud AA:
  a) cyklooxygenáza (COX) — tromboxany (TX), prostaglandiny (PG), prostacykliny
  b) lipooxygenáza (LOX) — leukotrieny (LT), lipoxiny
- hlavní funkce metabolitů AA:
  - PGE_2 — vazodilatace, ↑permeability → edém (→ senzibilizace receptorů bolesti)
    - v zánětu reguluje tvorbu cytokinů, zvýšená teplota, tvorba žaludečního hlenu, útlum tvorby HCl v žaludku, stimulace dělohy (navozuje porod)
  - PGF_2 — vazodilatace, zúžení bronchů, kontrakce dělohy
  - PGI (prostacyklin) — vazodilatace, inhibce agregace trombocytů
  - TXA_2 — podpora agregace, vazokonstrikce, kontrakce hladké svaloviny
  - LT — chemotaxe, migrace leukocytů do zánětu, konstrikce bronchů, cév



Význam eikosanoidů pro organismus

- **význam pro CNS**
  - nervová aktivita — hlavně $PGF_{2\alpha}$ — nachází se v šedé hmotě, aktivuje PLA_2 vezikulů nervových zakončení v mozku i míše; usnadňuje uvolňování přenašečů
  - horečka — endogenní pyrogeny zvyšují syntézu PGI_2 → přenastavení termostatu
  - schizofrenie — inhibice syntézy destičkových PGE_1
- **význam pro KVS**
  - prostacyklin PGI_2 — tvořen stěnou cév; má **antiagregační** (stimulace destičkové adenylátcyklázy → ↑cAMP), **vazodilatační** a **cytoprotektivní** účinky
    — inhibice produkce PGI_2 (vlivem lipoperoxidů) hraje roli v etiologii aterosklerózy
  - TXA_2 — tvořen trombocyty; má **proagregační** (až trombotizace) a **vazokonstrikční** účinky
    — pacienti s hlubokou žilní trombózou tvoří větší množství prostaglandinů a tromboxanů, což je predispozice pro trombembolii
  - leukotrieny — vazokonstrikční účinky (koronární arterie → ischemie, angina pectoris)
- **význam pro DM**
  - spojeno s urychlením aterosklerózy — snížené uvolňování AA, zvýšená tvorba TX a snížená citlivost destiček na prostacykliny
- **význam pro respirační systém**
  - při ARDS — následkem hyperventilace a stimulace AT II je kontinuální tvorba PGI_2 → kontinuální vazodilatace + nedokonalé odbourávání PG přicházející krví → snižuje poškození plic, snižuje cévní plicní odpor
  - při sepsi — z trombocytů a leukocytů uvolňován TX špk další agregace a chemotaxe → ještě větší poškození (nejen) plic
    - PGE_2 — vazokonstrikce a plicní edém
    - PGI_2 — působí proti TX (snižuje poškození)
    - podáním inhibitorů PG by se snížila plicní hypertenze (z inhibice PGE_2), ale zároveň by se zvýšilo poškození plic (inhibice PGI_2)
- **význam pro reprodukci**
  - předčasně narozené děti s RDS — nutná umělá plicní ventilace → vyvolává stres → uvolnění AA → **PGI_2 v cirkulaci udržuje otevřený ductus arteriosus**
  - mohutná abortiva (látky vyvolávající potrat) — normálně udržovány na nízké hladině; stoupající koncentrace PG → vstup Ca^{2+} do hladké svaloviny dělohy → periodické kontrakce a vypuzení plodu
  - u těhotných zvýšeny vazodilatační PG v eteroplacentárním řečišti — oslabují zde vliv angiotenzinu na TK (pokud produkce PG klesne → ↑TK → preeklampsie)
- **význam pro ledviny**
  - albumin inhibuje agregaci → při nefrotickém syndrom ↓plazmatická hladina albuminu
  - urémie — ↑PGI_2 a ↓TXB_2 → zvýšená krvácivost
  - hemolyticko-uremický syndrom (HUS) — ↓PGI_2 → trombotizace (podílí se na ní i ↑TX)
  - Bartterův syndrom — porucha plazmatického faktoru → nadměrná tvorba PGI_2
- **význam pro GIT**
  - PG tvořeny hlavně v žaludku a duodenu mají protektivní účinek na sliznici (zlepšení průtoku krve sliznicí, podpora sekrece bikarbonátů a hlenu)
  - inhibitory tvorby PG (NSAID) vyvolávají slizniční léze (vředy)

14 — Poruchy vodní a osmotické rovnováhy

MECHANISMY, REGULACE, PŘÍKLADY DOPADŮ NA ORGANISMUS

- mezi parametry homeostázy řadíme — objem, osmotický tlak, koncentraci iontů, teplotu, pH

Vodní bilance

A. příjem:
   1) nápoji
   2) vodou v potravě 0,5-1,0 l/den
   3) metabolická voda 0,25-0,5 l/den

B. výdej:
   1) močí 1-2 l/den
   2) stolicí 0,1 l/den
   3) perspirací (kůží) 0,6-0,8 l/den
   4) respirací 0,5 l/den

Rozložení vody v těle

- **celková tělesná voda** — **45 l** (60-65% hmotnosti, u novorozenců 80%)
  - s věkem klesá, u novorozenců převaha ECT proti ICT → vysoké riziko dehydratace

A) **extracelulární tekutina** (**ECT**) = **15 l** (20% hm.) — ⅓
— Na+ (ovlivňuje osmol více než glukóza), HCO_3^-, Cl^- (v regulaci nejlepší ledviny)
- **plazma** (**intravazální tekutina**) = **3 l** (4% hm.)
  — krev, více bílkovin → negativní náboj přitahuje více Na^+
- **intersticiální tekutina** (**tkáňový mok**) = **12 l** (16% hm.)
- **transcelulární tekutina** (třetí prostor) — kloubní synovie, GIT štávy, liquor, moč

B) **intracelulární tekutina** (**ICT**) = **30 l** (40% hm.) — ⅔
— K^+, fosfáty, Ca^{2+}, Mg^{2+}, sulfáty, organické anionty

Osmolarita

= koncentrace osmoticky aktivních částic na objemovou jednotku roztoku [osm/l]

- **osmoticky aktivní částice** — **ionty 96%**, glukóza a urea 3%, AMK a proteiny 1%
- **osmolalita** — na hmotnostní jednotku roztoku [osm/kg H_2O]
- **osmolarita séra** = **2[Na^+] + 2[K^+] + [glukóza] + [močovina]** = **290 ± 10 mosm/l** (borec tam má mmol/l)
- **efektivní osmolarita** — osmolarita, která nezapočítává látky, které rychle difundují přes semipermeabilní membrány — tedy **nezapočítává ureu**
  = [Na^+ + K^+ + Cl^-] + [glukóza] = zjednodušeně 2[Na^+] + [glukóza]
  - **zásadní vliv na změnu efektivní osmolarity má glukóza — vzestup glykemie vede k přestupu vody (k buněčné dehydrataci) a k naředění ECT tekutiny, tedy k poklesu Na^+**
    - za patologických stavů, kdy je omezen vstup glukózy do buňky (například inzulinorezistence), má významný vliv
  - nejvíce se blíží pojmu **tonicita vnitřního prostředí**
  - ovlivňuje ji **ADH** a **žízeň**
  - ↑hladina močoviny vede ke zvýšení celkové osmolarity, ale nikoliv efektivní → samo o sobě nevede k přesunům vody (pouze při velmi rychlém vzestupu)
- **efektivní cirkulující volum (V_{ef})** — ta část celkového objemu ECT, která zajišťuje patřičnou perfuzi tkání, a je tak dostačující vzhledem k jejich metabolickým požadavkům — v hemodynamice odpovídá této veličině **střední cirkulující plnicí tlak**

- regulace probíhá aktuálně hlavně změnou kapacity, dlouhodobě přizpůsobením náplně řečiště — regulován sympatickým VNS, katecholaminy, RAA, ANF, tlakovou diurézou
- za fyziologických okolností závisí V_{ef} na:
  A) celkovém objemu ECT, resp. objemu krve v cirkulaci
  B) přímo úměrně na SV a TK
- pokud dojde k ↓ECT, ↓objemu krve v cirkulaci, ↓SV nebo ↓TK → ↓V_{ef}
- existují ale i situace, kdy je ↑ECT nebo ↑objem krve v cirkulaci, a přesto je ↓V_{ef} — například srdeční selhání

Regulace objemu a osmolarity

- regulaci lze zajistit pomocí:
  1. **GIT — příjem i výdej vody a solutů**
     - řídícím signálem je hlavně pocit žízně (ten způsobuje angiotenzin II)
  2. **ledviny — regulace výdeje vody a solutů**
     - řízeny nervově (sympatikem) a humorálně pomocí 3 složek:
       1) **RAA** — aldosteron se uplatňuje zejména v regulaci objemu ECT (protože ↑resorpce Na^+ a s ním i H_2O)
       2) **ADH** — uplatňuje se zejména v regulaci osmolarity (tím, jak koncentruje moč)
       3) **ANP**, **BNP** — při nadbytku
  3. **KVS — udržování tlaku, a tím i perfuze ledvin** (krevní zásobení), přes Starlingovy síly na kapiláře ovlivňuje **distribuci vody a iontů** intravazálně a v intersticiu
     - řízen nervově aktivitou sympatiku a parasympatiku
- receptory:
  - **centrální osmoreceptory v anterolat. hypothalamu**
    - pro zjištění osmolarity
  - **vysokotlaké baroreceptory v glomus caroticus a sinus aorticus**
  - **nízkotlaké baroreceptory v srdečních síních**
    - pro zjištění tlaku tekutiny (resp. objem) — vyhodnocují pouze V_{ef} — u selhání srdce je většina intravazální tekutiny v kapacitním žilním řečišti, a tedy přestože je celková náplň krevního řečiště normální/zvýšená, V_{ef} je snížený
    - baroreceptory se mohou při chronicky zvýšeném tlaku adaptovat

Regulační smyčka ADH

- uplatňuje se zejména v **regulaci osmolarity** (tím, jak koncentruje moč)
- ADH je tvořený v ncl. supraopticus a méně také v ncl. supraventricularis hypothalamu, odtud se pak axonálním transportem dostává do neurohypofýzy, kde je skladován
- **stimulem pro vyplavení je vzestup efektivní osmolarity plazmy** (tj. močovina nemá vliv), což je detekováno centrálními receptory v anterolaterálním hypothalamu (event. periferními osmoreceptory v játrech)
  - v menší míře pak i pokles efektivního cirkulačního objemu, dále také **angiotenzin II, stres, bolest, dopamin, hyperglykemie**
- sekreci tlumí hypoosmolarita, hypervolemie, samotná hladina ADH, alkohol (proto se snáze vypijou 2 l piva, než 2 l minerálky), glukokortikoidy
- **ADH zvyšuje propusntost distálního tubulu a sběrného kanálku pro H_2O a močovinu → resorpce → koncentruje moč (snižuje vodní složku)**

Regulační smyčka RAA

- **k vyplavení reninu z juxtaglomerulárních buněk macula densa vede:**
  1. **snížená perfuze ledvin** (detekována vysokotlakými receptory ve vas afferens)
  2. **pokles efektivního cirkulujícího volumu** (detekován vysokotlakými receptory v glomus caroticum a sinus aorticus)
  3. **snížení dodávky NaCl v tubulu nefronu** (↓Na^+ detekováno buňkami macula densa)

  → receptory aktivují sympatický VNS → sympatiku vede k vyplavení reninu
- **angiotenzin II působí:**
  1. **vazokonstrikci arteiol**
  2. **zpětnou resorpci Na^+ v proximálním tubulu**
  3. **stimuluje vyplavení aldosteronu**
  4. **stimuluje vyplavení ADH**

Regulační smyčka ANP, BNP

- ANP (atriální natriuretický peptid) se vyplavuje při protažení kardiomyocytů v síních pod vlivem zvýšeného žilního návratu (v menší míře také při zvýšení TF síní)
- působí:
  1. **vazodilataci**
  2. **blokaci sekrece reninu, aldosteronu i ADH**
  3. **vazodilatací vas afferens vyvolá hyperperfuzi glomerulů, a tím ↑GF + snižuje zpětnou resorpci Na^+ → zvýší ztráty Na^+ a H_2O → zvýší diurézu**
- funguje jako „bezpečnostní pojistka" proti přetížení srdce objemem krve při srdečním selhávání

Dehydratace

= hypovolemické stavy — ↓CTV, ↓ECT a ↓/↑/norm. ICT (vše záleží na buňkách)

- příčinou je vždy negativní vodní bilance, avšak ta je prakticky vždy spojena i s negativní bilancí Na
- pak-li, že by došlo ke **ztrátám čisté vody, nastane hyperosmolární stav → ten stimuluje ADH + zvyšuje žízeň → euvolemie**
- naprostá většina dehydratací vzniká na základě nedostatku vody i soli

Klinický obraz

- KVS — ↑TF (tachykardie), ↓TK (hypotenze), ortostatické poruchy, ↓plnění žil
- kůže — ↓turgor, studená cyanotická → hypertermie z nedostatečného výdeje tepla pocením
- svaly — slabost
- ledviny — oligurie → vysoce koncentrovaná moč (s nízkou koncentrací Na^+!), aktivace RAA, přesto nejsou ztráty K^+ (protože je snížen průtok v dist. tubulech a sběrných kanálcích — toto neplatí při předávkování diuretiky)
- krev — ↑hematokrit
- CNS — aktivace ADH, neklid, poruchy vědomí, bolesti hlavy, křeče, kóma
  - adaptace mozku na dlohodobé změny osmolarity — při ↑osm buňky soluty↓, při ↓osm soluty přijímají → uzpůsobit léčbu, aby se stihly adaptovat

A) Izoosmolární dehydratace

- obecná příčina — **ztráta izoosmolární tekutiny**
  z příčin:
  1. **ztráta krve** (zevní i vnitřní)
  2. **ztráta plazmy** (u popálenin)
  3. **po punkci ascitu** (ascitická tekutina je izoosmolární, po punkci může dojít k rychlému znovuvytvoření ascitu, a tím k izoosm. dehydrataci)
  4. **pooperační drén**
  5. **při těžkých průjmech** (průjem obvykle hypoosmolární)
  6. **po předávkování diuretiky**
- kompenzace — osmolarita ICT i ECT je stená (**nedochází k přesunům vody z ICT do ECT, protože není osmotický gradient**), **aktivace RAA**, **ADH → tvorba vysoce koncentrované moči (s nízkou koncentrací Na^+)**
- budou hemodynamické příznaky — **↑TF, centralizace oběhu, ↑hematokrit** (ale pokud je ztráta krve, je normální, nebo nižší)

  Klinický obraz
  - rozvoj šoku rychlejší
  - není žízeň

B) Hyperosmolární dehydratace

a) hypernatremická (↑Na^+)

b) non-hypernatremická (jiný solut)

- obecná příčina — **ztráta hypoosmolární tekutiny** (tj. **pot**, **žaludeční šťáva**, **průjmovitá stolice;** větší ztráta vody než solutů)
- osmolarita je zde vyšší než 300 mmol/l

- příčiny hyperosmolární dehydratace:
  1. **zvracení**
  2. **průjmy**
  3. **profúzní pocení** (například při horečce)
  4. **hyperventilace** (například při horečce či jako kompenzace MAc)
  5. **porucha tvorby moči**
     a) **polyurie při akutním selhání ledvin** — v dist. tubulech se nestačí vstřebávát ionty → osmotická diuréza
     b) **osmotická diuréza u DM** — glukóza strhává vodu
     c) **centrální i periferní diabetes insipidus** — při centrálním se kvůli poruše v hypothalamu netvoří ADH, při periferní ledviny nereagují na ADH
  6. **snížení příjmu vody** — osoby v bezvědomí, neschopné komunikace (kojenci), osoby bez pocitu žízně (u starších lidí)
- kompenzace — 3 mechanismy:
  1) přesun vody z ICT do ECT → v buňkách CNS se kompenzačně zvýší osmolarita → nasání vody zpět do buněk
  2) pocit žízně (z angiotenzinu II)
  3) maximální zvýšení koncentrační schopnosti ledvin
- rozvoj šoku je pomalejší
- terapie — při hypovolemických hyponatremiích doplnit Na^+ infuzí; při hypovolemických bez hyponatremie 5% glukózu, pití čisté vody (ale pomalo — riziko edému mozku)

C) Hypoosmolární dehydratace

- vede k otoku buněk, otoku mozku
- výsledná osmolarita je pod 280 osm/l
- obecná příčina — zvýšené ztráty hyperosmolární tekutiny (vyšší ztráty solutů než vody)
  příčiny:
    1. **při dehydrataci, která je kompenzována pitím čisté vody**
    2. **polyurická fáze akutního renálního selhání** — v tubulech je porušena resorpce a soluty strhávají vodu
    3. **primární nedostatek mineralokortikoidů** = porucha funkce aldosteronu
    4. **předávkování diuretiky** (kličkovými, například furosemid)
    5. **Bartterův syndrom** (vz Nečas obecka str. 235)
- kompenzace — **přesun vody do buněk** (ale hlavně buňky CNS se proti tomu brání snížením osmolarity ICT)
    - akutní hyponatremie — během 48 h klesne pod 125 mmol/l, projevem je zvracení, nauzea, bolesti hlavy, porucha vědomí až kóma — léčba musí být agresivní
    - chronická hyponatremie — léčba velmi konzervativní, agresivní by vedla k demyelinizaci v CNS (**osmotický demyelinizační syndrom**) a tedy k postupu *non lege artis*

Hyperhydratace

= hypervolemické stavy — ↑CTV, přesun vody z plazmy do intersticia

- zdravé ledviny vyloučí i extrémně velký objem přijaté tekutiny i sodíku — nedojde k retenci v extracelulárním prostoru
- příčina:
    1. **přesun tekutin z intravazálního prostoru do intersticia** → následný pokles efektivního cirkulujícího volumu V_{ef} → stimulace sympatiku a RAA → resorpce vody a Na^+
        - k tomu dochází při:
            1. **městnavém srdečním selhání**
            2. **onemocnění jater (cirhóza)** — kvůli hypoalbuminemii a ascitu
            3. **nefrotickém syndromu** — kvůli albuminurii (a tedy hypoalbuminemii)
    2. **retence sodíku a vody ledvinami**
        - k tomu dochází při:
            1. **selhání ledvin** — kvůli ↓GF
            2. **patologicky zvýšenému RAA či aldosteronu**

    Klinický obraz

    - **otoky**
    - **polyurie**
    - **cefalea, nauzea, neklid, křeče, zvracení**

A) Izoosmolární hyperhydratace

- obecná příčina — nadměrná retence izoosmolární tekutiny
  příčiny:
    1. předávkování izoosmolární infuzí
    2. městnavé srdeční selhání
    3. cirhóza jater
    4. nefrotický syndrom
    5. farmaka, které snižují natriurézu (například NSAID indometacin)

- zadržování izoosmolární tekutiny (bez přesunu mezi ICT a ECT), ↑je hlavně intersticiální tekutina

Klinický obraz

- otoky podkoží a plic, hydrothorax, ascites
- ↑hmotnost
- ↓ nebo norm diuréza
- anemie (↓hematokrit i ↓Hb), ↓celková bílkovina

B) Hyperosmolární hyperhydratace

- obecná příčina — nadměrná retence hyperosmolární tekutiny (větší zadržování solutů)
  příčiny:
  1. předávkování hyperosmolární infuzí
  2. masivní pití mořské vody (člověk, co se topí v moři)
  3. primární nadybtek mineralokortikoidů
  4. akutní selhání ledvin — kvůli ↓GF

  → zde však povede hyperosmolarita k žízni a přijem tekutin povede k přechodu na hypoosmolární hyperhydrataci

Klinický obraz

- žízeň
- otoky podkoží a plic
- neklid až kóma
- ztráta K+ z buněk
- ↑náplň krčních žil
- ↓diuréza
- anemie (↓hematokrit i ↓Hb), ↓celková bílkovina
- může být i **falešně zvýšený centrální žilní tlak** vzhledem k výrazné vazokonstrikci, a tedy zvýšeném odporu v plicním řečišti → při první dávce infuze dojde k rapidnímu poklesu CŽT → pokud klesá, zrychlíme přívod tekutin, pokud neklesá, bude se jednat o hypervolemií a může dojít ke vzniku edému plic

C) Hypoosmolární hyperhydratace

- obecná příčina — nadměrná retence hypoosmolární tekutiny (větší zadržování vody)
  příčiny:
  1. **psychogenní polydypsie** (nadměrné pití vody)
  2. **nadměrná tvorba ADH** — z hypothalamu i ektopicky (například bronchogenní karcinom)
  3. **porucha ledvin** — renální anurie
     - **syndrom nepřiměřené sekrece AHD (SIDAH)** — maligní tumory, plicní infekce, onemocnění CNS
     - **syndrom mozkového plýtvání vodou (CSWS)** — zvýšené renální vylučování, u některých mozkových tumorů
- **velké riziko otoku mozku**, hemolýza

Klinický obraz

- **hypotenze**
- **bradykardie**
- **koma**
- **abdominální křeče**

15 — Poruchy iontové bilance a rovnováhy

NA+, K+, PŘÍČINY, NÁSLEDKY PRO FUNKCE ORGANISMU.

Obecně k poruchám iontové rovnováhy

- většinou se nevyskytují samostatně, ale jsou spjaty s poruchami objemu, osmolarity i ABR
- dobrým příkladem je zvracení, to vede k:
  1) hypochloremii
  2) hyperosmolární dehydrataci (žaludeční šťáva je hypotonická)
  3) metabolické alkalóze

Natrium, sodík Na^+

= **hlavní iont ECT (140 ± 5 mmol/l, 50%)**, v ICT (10 mmol/l, 10%), v kostech (40%)

- klíčový pro **tonicitu ECT** (90%) — nezbytný pro **udržení objemu ECT, IVT**
- koncentrační gradient ECT → ICT
  elektrický gradient ECT → IC
- 40% celkového Na v kostní tkáni — není k dispozici pro rychlé přesuny
- spolu s dalšími silnými ionty je **nezávislou proměnnou v regulaci ABR**
- **důležitý pro elektrickou aktivitu NS, a tím i pro svaly a srdce**

Bilance Na^+

- příjem — 100-300 mmol (potravou, tekutinami) = 2,3—3 g/den
  → 0,8 l fyzáku + zbytek nahradit glukózou
- výdej — 100-300 mmol (močí 30-280 mmol, stolicí 10 mmol, potem 10 mmol)
  - značné množství Na se secernuje + zpětné vstřebávání v GIT → proto při zvracení, průjmech či po odsávání obsahu GIT drénem ztráta Na^+
- fyziologická potřeba NaCl je 0,5 g/den, ale v ČR je průměrný denní příjem 12-15 g/den
- při hypovolemických hyponatremických stavech dopolnění Na infuzí!
- při hypovolemických stavech s norm. Na omezujeme vodu a navozujeme vodní diurézu

Poruchy bilance Na^+

- **vždy vedou ke změně objemu ECT**
- **mohou** (ale nemusí, a to častěji) **vést ke změně natremie** → ta je pouze ukazatelem poměru Na k vodě v plazmě, nikoliv obsahu Na v těle

Deplece Na^+

A. ze sníženého příjmu — u nás prakticky nemožný

B. **ze zvýšené ztráty** — to už je jiná 🙂

1. **renální ztráty**
   1) **osmotická diuréza** — osmoticky aktivní látky strhávají nejen vodu, ale i soluty, a proto nastane deplece Na
      a) **u DM kvůli glykosurii**
      b) **u chronického selhávání ledvin**
      c) **u polyurické fáze akutního selhání ledvin** — například dojde k ischemii → vznikne akutní renální selhání → obnoví se perfuze ledvin → obnoví se GF → ledviny nestíhají přefiltrovaný Na^+ vstřebávat
   2) **hypoaldoteronismus** (Addisonova choroba)
2. **extrarenální ztráty**
   3) **průjem**

4) **protrahované zvracení**

5) **odsávání šťáv drénem**

6) **profuzní pocení,** které je kompenzováno pitím čisté vody (zvláště náchylní jsou jedinci s cystickou fibrózou)

7) **punkce ascitu** — k depleci dojde při novotvorbě ascitu

- při depleci Na se ↓celkové zásoby, natremie se měnit nemusí!
- vě většině případů se při deficitu Na ↓objem ECT a natremie zůstává normální (izoosmolární dehydratace)
- proto má deplece Na^+ hlavní projevy spjaty s hypovolemií → při větších ztrátách až projevy oběhového selhání

Retence Na^+

- zdravý dospělý organismus je schopen dostatečně zvýšit ztráty Na^+ močí až za několik dní

A. ze zvýšeného příjmu:
   1. rychlá i.v. infuze s vysokým obsahem Na
   2. vysoký příjem p.o. v potravě — v kombinaci s ↓vylučováním Na (při poruchách ledvin) — ↑zásob Na → zadržování vody → koncentrace Na v ECT se příliš nemění → hlavním projevem je edém (↑hmotnosti) a ↑celkové ECT → u zdravého jedince se za několik dní dostatečně rozvine kompenzace ve smyslu zvýšených ztrát sodíku močí

B. ze sníženého vylučování:
   3. primární hyperaldosteronismus
   4. sekundární hyperaldosteronismus
      ten nastává při:
      a) pravostranném srdečním selhání
      b) cirhóze jater
      c) nefrotického syndromu
         - při těchto stavech se přesouvá intravazální tekutina do intersticia — pokles efektivního cirkulujícího volumu a důsledkem je aktivace RAA → retence Na a vody
   5. insuficience ledvin — v terminálních stádiích, kdy je velmi nízká GF

- důsledky retence jsou hlavně **zvýšení ECT**, k hypernatremii nemusí vůbec dojít
- projevy — **edém** (+ vzestup hmotnosti), ascites

Hyponatremie

= S-Na < 135 mmol/l — koncentrace pod 120 mmol/l už ohrožuje na životě

- 3 obecné příčiny:
   1. deficit Na^+ a vody (ale deficit sodíku je větší)
   2. nadbytek čisté vody
   3. nadbytek Na^+ a vody (ale nadbytek vody je větší)
- **buňky budou edematózní**, projevy jako zmatenost, křeče
- léčba u akutní hyponatremie musí být rychlá, u chronické pomalá (hrozí akutní demyelinizační syndrom)

Hypernatremie

= S-Na > 145 mmol/l — koncentrace nad 160 mmol/l spojena s vysokou letalitou

- 3 obecné příčiny:
   1. deficit Na^+ a vody (ale deficit vody je větší)
   2. deficit čisté vody
   3. nadbytek Na^+ a vody (ale nadbytek sodíku je větší)
- buňky budou dehydratované, bude ↓turgor, projevy jako bolesti halvy, poruchy CNS, křeče, kóma, zvracení

Kalium, draslík K^+

= hlavní ICT iont (155 mmol/l a hodně kolísá, 98%), v ECT (3,8–5,4 mmol/l, 2%)

- v ECT závislost na pH — při Ac vstupují H^+ do buněk → hyperkalemie, při Al naopak) → i malé změny mohou vyvolat velké kolísání K^+ v plazmě

Bilance K^+

- příjem — 80-160 mmol/l v závisloti na složení potravy (zelenina, vnitřnosti)
- výdej z 90% ledvinami, 10% stolicí
- náhrada infuzí — nesmí přesahovat 40 mmol/l → max rychlost podání 20 mmol/h!

Regulace hladiny K^+

1) **distribuce K^+ mezi ICT a ECT — zajištěna aktivitou Na^+/K^+ pump**
   - aktivitu sodnodraselných pump zvyšuje:
     1. **↑[K^+] v ECT**
     2. **inzulin**
     3. **adrenalin**
     4. **aldosteron**
     5. **pH** (chronická Ac povede k depleci → pamatovat při alkalizační terapii)
   - K^+ je v buňkách vázán na bílkoviny a glykogen → při katabolismu se ↓K^+ v buňkách
2) **vylučování ledvinami**
   - resorpce ⅔ profiltrovaného K v proximálním tubulu a dále v asc. raménku Henleovy kličky → do distálního tubulu přichází jen $\frac{1}{10}$ profiltrovaného množství
   - **hlavní buňky ledvin — pod vlivem aldosteronu secernují do tubulů K^+**
     - lumen tubulu je zápornější než intersticium, proto K^+ opouští hlavní buňky více na luminální straně
   - α-interkalární buňky ledvin — aktivně resorbují K^+ (při hypokalemii)

Faktory ovlivňující sekreci K^+

- **aldosteron — ↑resorpce Na^+ a ↑sekrece K^+** → tzn. retence Na^+ a ztráta K^+
- **↑nabídky Na^+ v lumen tubulů** (například při osmotické diuréze, diuretika) → ↑vylučování K^+ — proč RAA nevede k depleci K^+?
- ↑rychlost toku moči v tubulech → ↑vylučování K^+
- změny efektivního cirkulujícího objemu — ovlivňují všechny 3 předchozí zmíněné
- ICT koncentrace K^+ — čím vyšší, tím větší vylučování K
- nabídka chloridů — ↓Cl^- → vylučování K^+
  (protože bude méně Cl- doprovázet Na+ při jeho zpětné resorpci, a tím se při resorpci Na+ posilní elektrochemický gradient pro prostup K+ do lumen — jinými slovy Cl vždy následuje Na, no a když není Cl, Na neprostupuje, takže ani K nejde naproti)
- sekreci K může každá buňka zvýšit max 10x, poklesne-li GF na $\frac{1}{10}$ normální hodnoty, ledviny nestačí vylučovat K → hromadí se

Deplece K^+

A. **ze sníženého příjmu** — malnutrice, alkoholici, staří lidé, anorexie, bulimie
B. **ze zvýšených ztrát**
   1. **renální ztráty**
      1) **osmotická diuréza a diuretika**
      2) **primární hyperrenismus**
      3) **primární hyperaldosteronismus**
      4) **Bartterův syndrom**

2. **extrarenální ztráty**
    5) **pocení**
    6) **průjmy**

- **pozor** celková deplece K může být provázena i hyperkalemií — například u diabetické KAc

Retence K^+

A. **ze zvýšeného příjmu** — zvětšení zásob při normální funkci ledvin vzácné
B. **ze snížených ztrát**
    1. **poruchy funkce ledvin**
        1) **náhlé selhání ledvin**
        2) **tubulární poruchy**
    2. **hyperkortikalismus (Addisonova choroba)**
    3. **hyporeninismus**
    4. **hypoaldosteronismus**
    5. **diuretika šetřící K**

Hypokalemie

= **pokles K pod 3,5 mmol/l** → to ale neznamená, že zároveň došlo k poklesu zásob — část zásob EC K může být přesunuto do buněk s následnou hypokalemií, aniž by se celková zásoba K snížila = u alkalózy výměnou za H^+, dále u katabolismu

- naopak celková deplece K může být provázena hyperkalemií (například diabetická KAc) — vylučování K z buněk vedou ke ztrátám K močí s hyperkalemií, ale se snížením celkových zásob

Klinický obraz

- neuromuskulární — svalová slabost, únava, zácpa až paralytický ileus, při těžších formách riziko paralýzy
- **KVS — tendence k vazodilataci → ↓TK**
- **EKG — prodloužení RT, deprese ST, oploštění T, zvýraznění U**
- renální — ↓citlivost k ADH, polyurie (kvůli snížené koncentrační schopnosti ledvin)
- ABR — extracelulární Al a intracelulární Ac
- endokrinní — ↓produkce aldosteronu, nicméně těžká hypokalemie vede k ↑tvorbě PGE2 → ↑renin, ↑AG II, ↑aldosteron, ↓inzulin
    - nezapomeň, že redistribuci K a jeho hypokalemií způsobí zvýšení inzulinu, adrenalinu či aldosteronu z různých příčin (všechny 3 hormony stimulují Na-K pumpy)

Hyperkalemie

= **K nad 5 mmol/l v ECT**, klinicky významné nad 6 mmol/l, nebezpečná nad 7 mmol/l

- při posouzení závažnosti **posuzujeme kalemii vzhledem k pH**
- může se vyvíjet při celkové retenci K nebo i při normální či snížené zásobě
- **distribuční hyperkalemie** — přesun K z buněk do ECT u Ac, hyperosmolarity, deficitu inzulinu…
- **pseudohyperkalemie** — při nesprávném odběru krve při dlouhodobé venostáze, při delším cvičení ischemizované končetiny, kdy dochází k přesunu K ze svalů do krve

Klinický obraz

- **KVS — změny převodu až zástava, bradykardie, smrt**
- **EKG — vysoké hrotnaté T, rozšíření QRS až deformace, vymizení P**
- neuromuskulární — parestezie, svalová slabost, svalové záškuby, ztráta hlubokých svalových reflexů

16 — Patogeneze otoků

PŘÍČINY, PŘÍKLADY, MANIFESTACE, DŮSLEDKY.

- **obecně se v patofyziologii otoků v zásadě uplatňují 3 parametry:**

1. Starlingovy síly

- **na arteriálním konci kapilár převažuje gradient hydrostatických tlaků** (tj. hydrostatický tlak uvnitř kapiláry – hydrostatický tlak v intersticiu) **nad gradientem onkotických tlaků → filtrace vody do intersticiální tekutiny**
- **na venózním konci kapiláry převažuje gradient onkotických tlaků nad gradientem hydrostatických tlaků → voda je nasávána zpět do kapilár** (v intersticiu je onkotický tlak za norm. okolností téměř nulový)

2. Permeabilita cévní stěny

- zvýšení propustnosti vede k otokům kvůli zvýšeném průniku bílkovin, a tím i vody, do intersticia (viz dále)

3. Lymfatická drenáž

- přestože je kapilární stěna málo propustná pro bílkoviny, část plazmatických bílkovin se stejně přefiltruje — z intersticia jsou pak odváděny lymfatickými cévami (za den odvedou asi 2 l, což tvoří 10%)

Otok (edema)

= obecně nahromadění tekutiny v intersticiu nebo v tělní dutině

- objem intersticiální tekutiny musí být navýšen až o několik litrů (2-4 l), aby byl zjistitelný fyzikálním vyšetřením
- dělení dle lokalizace:
  - **A. lokalizovaný**
    - při zánětu
    - při trombóze a tromboflebitidě
    - při ztížení odtoku lymfy
  - **B. generalizovaný**
    - při srdečním selhávání
    - při jaterní insuficienci a cirhóze
    - při nefrotickém syndromu
- **anasarka** = rozsáhlé generalizované otoky, hromadění v podkoží i v dutinách
- dělení dle příčiny:
  - **I. primární** — prvotně z renálních příčin, neschopnost vyloučit vodu a soluty, teorie doplnění
  - **II. sekundární** — ledviny fungují dobře, ale zadržují vody a soluty na základě kompenzační odpovědi, teorie přeplnění
    - selhávání srdce
    - jaterní onemocnění — netvoří proteiny, neodbourávají hormony → ↑aldosteron, ADH → otoky (+ estrogen → gynekomastie → sekundární hyperaldosteronismus)

- dělení dle přítomnosti v buňkách:
  1) **intracelulární — zvětšování objemu buněk**
     1. hypotonicita ECT — při hyponatremii ECT či při neadekvátní léčbě hypoosmolárními roztoky
     2. deplece IC zásob ATP — hypoxie, ischemie, hypoglykemie → vázne činnost Na-K pump a hromadí se soluty v buňkách
     3. ↑permeabilita cytoplazmatické membrány — prozánětlivé cytokiny (IL-6, TNF-α) a serotonin
  2) **extracelulární — hromadění vody v intersticiu nebo ve třetím prostoru filtrace převažuje nad resorpcí**
     1. **zvýšení permeability kapilár**
        - příčiny — **zánět, alergie**, popáleniny, prolongovaná ischemie
        - důvod — zvýšená permeabilita pro proteiny a vodu → snížení onkotického gradientu + zároveň dochází ke snížení onkotického tlaku z důvodu hromadění produktů zánětlivé reakce
        - může dojít k dilataci kapilár a přetížení lymfatického systému a následnému narušení drenáže
     2. **zpomalení odtoku moku lymfatickými cévami**
        - příčiny — **zánět lymf. cév, ucpání nádorem, lymfangiomy**, ozařování oblastí s uzlinami, ucpání vlasovcem mízním (elefantiáza)
        - důvod — nedostatečná drenáž bílkovin z intersticia — porušení onkotického gradientu (zpravidla lokální otoky)
        - **primární lymfedém** — vrozená porucha lymfatického systému
        - **sekundární lymfedém** — po poškození lymfatického systému v rámci jiného onemocnění (například nádor)
     3. **zvýšení hydrostatického tlaku**
        - příčiny — **pravostranné srdeční selhání** (zprvu budou perimaleolárně), **žilní obstrukce** (nádorem, flebotrombózou), **žilní insuficience** (varixy, imobilizace, myopatie, svalová paralýza — zhoršení svalové pumpy), **akutní a chronické selhání ledvin, arteriolodilatace** (léky, insuficience sympatiku, toxiny, horečka, horko)**, portální hypertenze** (například u jaterní cirhózy, kde se ale podílí i hypoalbuminemie)
        - důvod — gradient hydrostatických tlaků převáží ve směru filtrace — tím, jak se sníží efektivní cirkulující objem, se aktivuje RAA, který jej zase zvýší — zvýšený intersticiální tlak otokem pak zabraňuje další filtraci neboli ustanoví se nový rovnovážný stav na kapiláře (aktivace RAA bude samozřejmě i v případě otoků kvůli snížení onkotického gradientu)
     4. **snížení osmotického tlaku krve (hypoproteinemický edém)**
        - příčiny:
          a) **↑ztráty bílkovin — nefrotický syndrom**, **popáleniny** (ztráta plazmy), **exsudativní enteropatie**
          b) **↓syntéza bílkovin — jaterní onemocnění**, **proteinová malnutrice** (tj. těžký nedostatek proteinů v potravě), hypothalamo-hypofyzární osa
        - otoky se budou tvořit zejména **v očních víčcích** (tam je totiž málo elastického vaziva, a tak tkáň nabývající intersticiální tekutině ustupuje, a tedy zvýšení intersticiálního hydrostatického tlaku se neuplatní tak rychle v zastavení filtrace)

5. **zvýšení osmotického tlaku v intersticiu**
    - nastává například při hromadění bílkovin **v zánětlivém exsudátu**, k podobným stavům dochází například z důvodu selhání jater, podvýživě nebo nefrotického syndromu, dále při destrukci a rozpadu tkáně (**trauma**, **ischemie**, **toxický vliv**)
    - hydrothorax — tekutina v hrudní dutině
    - hydroperikard — tekutina v osrdečníkové dutině
    - ascites — tekutina v dutině břišní
    - hydrops — tekutina v tělních dutinách a tkáních
6. **zvláštní případy…** následující

Edém plic

- je třeba odlišit edém plic vznikající z poškození plic nebo srdce! — metodou odlišení je měření **tlaku v zaklínění** (v těch nejužších cévách, kam se dostaneme sondou)
    - plicní edém z postkapilární plicní hypertenze (selhání LS) má ↑tlak v zaklínění
    - při poškození z jiné etiologie je tlak v zaklínění normální
- příčiny:
    1. postkapilární plicní hypertenze — kardiální edém (viz výše)
    2. poruchy permeability kapilár způsobené toxiny (norm. tlak v zaklínění)
    3. ↓onkotický tlak — součást celkových onemocnění
    4. poruchy lymfatické drenáže plic — nádory, silikóza
    5. ↓nitrohrudní tlak — atelektáza, ↑transpulmonální tlak po rychlém odstranění výpotku
- normálně levá komora pojme 200 ml krve než end-diastolický tlak stoupne k 30 mm Hg → **kritická hodnota vzniku edému**
    - koncentricky hypertrofovaná komora dosáhne kritické hodnoty již při 130-140 ml = diastolické selhání
    - dilatovaná komora pojme až 250 ml než dosáhne kritické hodnoty = systolické selhání

Stadia plicního edému

1) stadium intersticiální — ztluštění AK membrány až 10x
2) stádium alveolární — hromadění tekutiny v alveolech → ztluštění bariéry, další prodloužení difuzní dráhy, omezení dýchací plochy

Edém mozku

- mozek je obklopen pevným kostěným obalem, který nedovolí zvětšení
    - vtlačení do zářezu tentoria (herniace tentoriální, temporální konus), vtlačení mozečku (okcipitální konus)
- příčiny různé — malacie, krvácení

Myxedém

- těstovitý otok převážně v obličeji, extenzorové plochy předloktí
- je důsledkem hromadění mukopolysacharidů v kůži a podkoží

Ascites

= nahromadění tekutiny v peritoneální dutině při postižení jater

- vzniká v důsledku:
    1. zvýšení hydrostatického tlaku v portálním řečišti (portální hypertenze)
    2. snížení tvorby plazmatických bílkovin (hypoalbuminemie)
    3. snížené odbourávání aldosteronu a ADH

- 1. a 2. mechanismus vedou k nahromadění vody v peritoneální dutině, pokles cirkulujícího volumu vede k aktivaci RAA a vyplavení ADH (které mají za cíl obnovit objem intravazální tekutiny), játra je ale méně odbourávají, a proto se uplatňují více
- ascitická tekutina je izoosmolární, má prakticky stejné složení jako plazma, protože se promíchává s intravazální tekutinou (tak jako všude jinde se promíchává intersticiální tekutina)
- punkce ascitu moc nepomůže, protože se peritoneální dutina rychle naplní znovu — může vést až k šokovému stavu, even. k izoosmolární dehydrataci a depleci Na

Klinická manifestace otoků

- kůže nad otokem napjatá, lesklá, při nezánětlivém otoku většinou bledá
- v místě tlaku vklesliny, při zatlačení vznik důlku (chronické otoky — sklerotická indurace podkoží — zatvrdnutí tkáně zhmožděním vaziva → vznik důlku méně patrný)
- u chodících lokalizace retro- a perimaleolárně, pretibiálně; u ležících lokalizace lumbo-sakrálně

Důsledky

- tekutiny v otoku pochází z krve → klesá objem krve i MSV → snížení průtoku krve ledvinami → zvýšení filtrační frakce → aktivace RAA → retence Na a vody → stoupá ECV → objem krve to sice zvyšuje, ale podporuje otoky

17 — Poruchy ABR

KLASIFIKACE VČETNĚ ROZDĚLENÍ NA PROSTÉ A KOMBINOVANÉ, DIAGNOSTIKA PORUCH VČETNĚ ZÁKLADNÍCH LABORATORNÍCH UKAZATELŮ, KOMPENZACE A KOREKCE.

Acidobazická rovnováha (ABR)

= dynamická rovnováha mezi kyselinami bazemi v organismu, která je nezbytná pro urdžení rovnováhy

Laboratorní parametry

- veličiny, které definují ABR, můžeme rozdělit na:

I. primární — nezávislé veličiny — jsou regulovány nezávisle na ABR, jejich nastavení potom určuje ABR

1. **p_aCO_2**
2. **SID** (rozdíl koncentrací silných kationtů a silných aniontů v krvi)
3. **koncentrace nětěkavých slabých kyselin**
4. **reziduální ionty**

II. sekundární — závislé veličiny

1. **pH**
2. **HCO_3^-**
3. **BB** (buffer base)
4. **BE** (base excess)
5. **AG** (anion gap)

- ABR má 2 základní složky:

1) respirační — dána **p_aCO_2**

2) metabolická — dána **BE** (base excess)

Parametr	Referenční rozmezí
pH	7,36 až 7,44 (7,4 ± 0,04)
p_aCO_2	4,8 až 5,8 (5,3 ± 0,5) kPa
Akt. HCO_3^-	22 až 26 (24 ± 2) mmol l^{-1}
BE_{ECT}	–2,5 až +2,5 (0 ± 2,5) mmol l^{-1}
AG	14–18 mmol l^{-1}
SID_{eff}	37–41 mmol l^{-1}
Cl^-, Cl^-_{kor}	102–105 mmol l^{-1}
UA^-, UA^-_{kor}	6–10 mmol l^{-1}
Alb^{x-}	11,2 mmol l^{-1} (pro pH 7,4 a albumin 40 g l^{-1})
P_i^{y-}	1,8 mmol l^{-1} (pro pH 7,4 a fosfáty 1 mmol l^{-1})

1. Metabolické složky ABR

1.1) BB (*buffer base*, pufrové nárazníkové baze)

= 42 mmol/l

- sekundární veličina zahrnující konjugované baze slabých kyselin plazmy (slabé anionty)
- udává **součet koncentrací všech nárazníkových bazí v 1 l krve nebo plazmy**
- je součtem hydrogenuhličitanů a nehydrogenuhličitanových bazí (pufrů — Hb v ery, proteiny a fosforečnany v plazmě)
  - **$[HCO_3^-]$ = 24 mmol/l**
  - **$[non\text{-}HCO_3^-]$ = 18 mmol/l = <u>AG</u>**

BB = $[HCO_3^-]$ + $[non\text{-}HCO_3^-]$ = 24 mmol/l + 18 mmol/l

BB_{plazmy} = 42 mmol/l = <u>SID</u>

BB_{krve} = 42 mmol/l + Hb = 48 mmol/l

1.2) NBB (*normal buffer base*)

- hodnota pufrovacích bazí **při normálním pH (tj. 7,4) a při dané koncentraci Hb**
  - při Hb 150 g/l **(norm.) = 48 mmol/l**
  - při Hb 80 g/l **(anémie) = 45 mmol/l**
  - při Hb 200 g/l (**polyglobulie) = 50 mmol/l**
- **anémie a polyglobulie** jako takové ABR neovlivňují, ale ovlivňují NBB

1.3) BE (*base excess*, přebytek bazí)

= [aktuální BB] − [NBB] = 0 ± 2 mmol/l

- dle výše uvedené definici NBB můžeme říct, že pro pacienta s anémií může být aktuální BB 45 mmol/l považováno za normální stav, neboť má BE 0 mmol/l — ale pro pacienta s normální koncentrací Hb 150 g/l může aktuální BB 45 mmol/l znamenat nedostatek bazí, neboť má BE -3 mmol/l, a pro pacienta s polyglobulií bude znamenat, že má ještě větší nedostatek bazí
- BE je **koncentrace bazí, které chybí (—) nebo přebývají (+) v plazmě (ECT)**
- pokud je porucha v metabolické složce, zobrazí se to v BE — tzn. **vypovídá o metabolické složce ABR**
- hodnota BE pouze ukazuje, že v ECT došlo ke změně pufrů oproti normě
- **odchylky** od BE mohou značit jak **primární poruchu metabolické složky ABR**, tak i **protichůdné kompenzační mechanismy metabolické složky ABR** — proto se prvně musíme dívat na pH, neboť pokud bychom začali upravovat BE bez ohledu na pH, mohl by se pacient dostat do nebezpečných hladin pH (jinými slovy BE může být abnormální, ale pH normální) — dosáhnout normálního pH úpravou BE na normu lze jedině při normálním p_aCO_2 a HCO_3^-
  - první se tedy díváme na pH — to určí, jak vážné je poškození a jak moc je porucha kompenzovaná či dekompenzovaná
  - BB a BE jsou nezávislé na hodnotě CO_2, jejich hodnoty jsou ukazatelem retence/deplece silných kyselin = metabolická složka

1.4) SID (*strong ion difference*)

= $([Na^+] + [K^+]) - [Cl^-]$ = (137 + 5) − 100 = **42 mmol/l** (= BB_{plazmy})

→ zvývá 42 mmol/l — to je vyrovnáno do neutrality pomocí BB

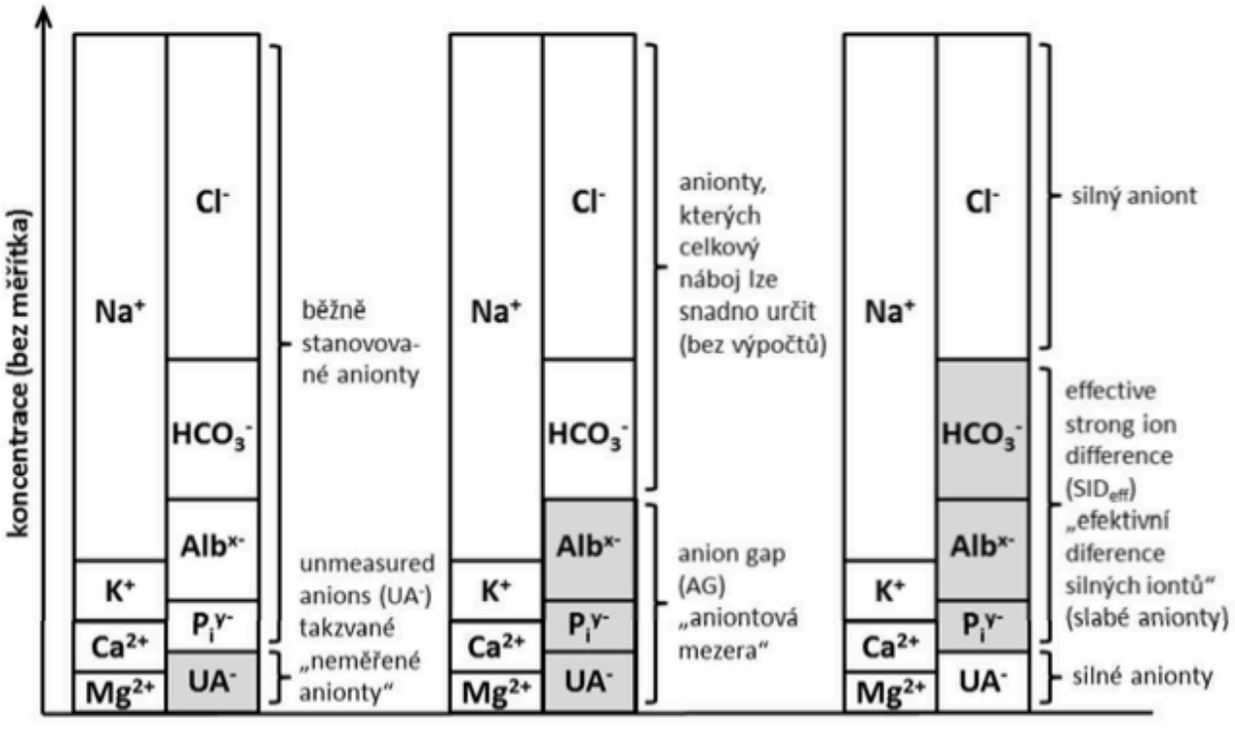
- SID je primární veličina — tzn. koncentrace výše uvedených iontů plazmy je regulována nezávisle na ABR a naopak ABR se odvíjí od koncentrace těchto iontů

- **$[Na^+] + [K^+] = [Cl^-] + [HCO_3^-] + AG$** → zvětšení rodílu silných iontů (zvědšení SID) vede k alkalóze (tzn. když ubyde Cl^-, přibudou HCO_3^-)
- v plazmě je vlastně převaha Na^+ (140 mmol/l) oproti Cl^- (100 mmol/l) — tzn. poměr Na:Cl = 1,4:1 → tzn. fyziologický roztok (kde je poměr Na:Cl 1:1) není z hlediska ABR fyziologický

1.5) AG (*anion gap*, schodek aniontů)

= **$([Na^+] + [K^+]) - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$** = (137 + 5) – (100 + 24) = **18 mmol/l**

- anionty představující AG:
  - **a) anionty netěkavých slabých kyselin — proteiny a fosforečnany**
    - proteiny to hrají na obě strany — z -COOH skupiny mohou odštěpit H^+ a chovat se jako kyseliny, nebo mohou na $-NH_3$ skupinu navázat H^+ a chovat se jako zásady
      — **při normálním pH se většina proteinů chová jako slabá kyselina (anionty)**
    - **↑albumin = ↓pH, hypoproteinemie** vede ke zvýšení HCO_3^- → alkalóza
  - **b) reziduální anionty** — běžně se nestanovují — **fosforečnany**, **SO_4^-, anionty silných organických kyselin** (vzniklé metabolismem cukrů, tuků, proteinů nebo intoxikací)
    - jejich normální koncentrace je < 10 mmol/l
    - zde je důležité pamatovat na potenciální hydrogenuhličitany (viz dále)
- AG nám pomáhá v diferenciální dg. ABR poruch:
  - **↑AG → Ac**
  - **↓AG → Al**



Obr. 2. Gamblegram s grafickým vysvětlením pojmů „unmeasured anions“ (UA^-, neměřené anionty), „anion gap“ (AG, aniontová mezera) a „effective strong ion difference“ (SID_{eff}, efektivní diference silných iontů)

1.6) Potenciální HCO_3^-

= **anionty silných organických kyselin** — například laktát

- když se hromadí v těle, dochází k ↑AG — ↓HCO_3^- → normochloremická **Ac**
- název podle jejich metabolizace, která je spjata se spotřebou H^+, neboli s poklesem AG, a tedy se vstupem HCO_3^- → jejich rychlá metabolizace je riziková, protože může dojít ke smrtelnému zvratu z Ac do Al
- řadíme zde:
  1. **laktát (kys. mléčná)**
  2. **ketokyseliny (acetoacetát, β-hydroxybutyrát)**
  3. **citrát** (například z krevní konzervy)
- př. 1 — oxygenoterapie u laktátové acidózy
- př. 2 — u diabetika nastane ketoacidóza → podáme inzulin → pokud však nepočítáme s tvorbou HCO_3^- a podáme velké množství inzulinu, může se snadno dostat z acidózy do alkalózy (již během několika minut), což může způsobit smrt
- př. 3 — krevní transfuze

Pufry

= konjugované báze slabých kyselin — charakterizují metabolickou složku reakcí ABR (hlavně jejich výchylka)

1. bikarbonátový pufr — $H_2O + CO_2 \rightleftarrows \mathbf{H_2CO_3} \rightleftarrows H^+ + \mathbf{HCO_3^-}$

- **53% — 24 mmol/l — v plazmě 35%, v ery 18%**
- důležitost spočívá v relativně vysoké koncentraci HCO_3^- v ECT — ta je **regulována plícemi** (dýcháním) i **ledvinami** (vylučováním) a jako jediný nárazníkový systém je přítomen **v likvoru** (změna pH **reguluje aktivitu dechového centra** a změny koncentrace HCO_3^- proto vedou k hypo- či hyperventilaci)

2. hemoglobinový pufr — $\mathbf{HHb} + O_2 \rightleftarrows \mathbf{HbO_2} + H^+$

- **35% — 6 mmol/l (150 g/l)**
- Hb má **kyselou povahu** — oxyHb je silnější kyselina než deoxyHb
- **v periferních tkání** HbO_2 odevzdá O_2, stane se silnější bazí a naváže H^+ (pozn.)
  $\mathbf{HbO_2 + H^+ \rightleftarrows HHb}$
- v plicích Hb naváže O_2, stane se silnější kyselinou a odštěpí H^+ — ten se sloučí s HCO_3^- → rozpad H_2CO_3 na vodu a CO_2 — H^+ je odstraněn a CO_2 vydýchán
  $\mathbf{HHb + O_2 \rightleftarrows HbO_2 + H^+}$

  $\mathbf{H^+ + HCO_3^- \rightleftarrows H_2CO_3 \rightleftarrows H_2O + CO_2}$
- Hb je **sekundárně ovlivněn respirační složkou ABR — $\mathbf{p_aCO_2}$** (resp. p_aO_2)

3. fosfátový pufr — $\mathbf{HPO_4^{2-}} + H^+ \rightleftarrows \mathbf{H_2PO_4^-}$

- 5% — 2 mmol/l
- nejdůležitější v tubulární tekutině

4. plazmatické proteiny — $\mathbf{R\text{-}COO^-} + H^+ \rightleftarrows \mathbf{R\text{-}COOH}$ — $\mathbf{R\text{-}NH_3} + H^+ \rightleftarrows \mathbf{R\text{-}NH_4^+}$

- 7% — 16 mmol/l
- hlavně v ICT

Změny pH

- pH je záporný dekadický logaritmus koncentrace H_3O^+ iontů (resp. H^+ iontů)
- **normální pH plazmy 7,40 ± 0,04**

	pH	Respirační porucha	Metabol. Porucha
Nižší než norma	Acidémie	Hypokapnie(↓paCO2)	Hypobazémie (-BE)
Vyšší než norma	Alkalémie	Hyperkapnie(↑paCO2)	Hyperbazémie(+BE)

- **odpověď na změnu pH je okamžitá nárazníková reakce (pufry)**
- důležitou metabolickou složkou je produkce H^+

a) proton-neutrální reakce

1. **přeměna glutamátu Glu** (-COOH) **na glutamin Gln** (-NH_3) **— preferována při Ac**
   Gln je poté transportován do ledvin, kde proběhne opačná reakce, Glu je zpět přenesen do jater a NH_4^+ je vyloučeno močí
2. **aerobní glykolýza**

b) proton-produktivní reakce

1. **anaerobní glykolýza → laktát + H^+**
2. **ketogeneze**
3. **syntéza močoviny z NH_4^+ — preferována při Al**
   $CO_2 + 2\ NH_4^+ \rightarrow O{=}C{-}(NH_3)_2 + H_2O + 2\ H^+$

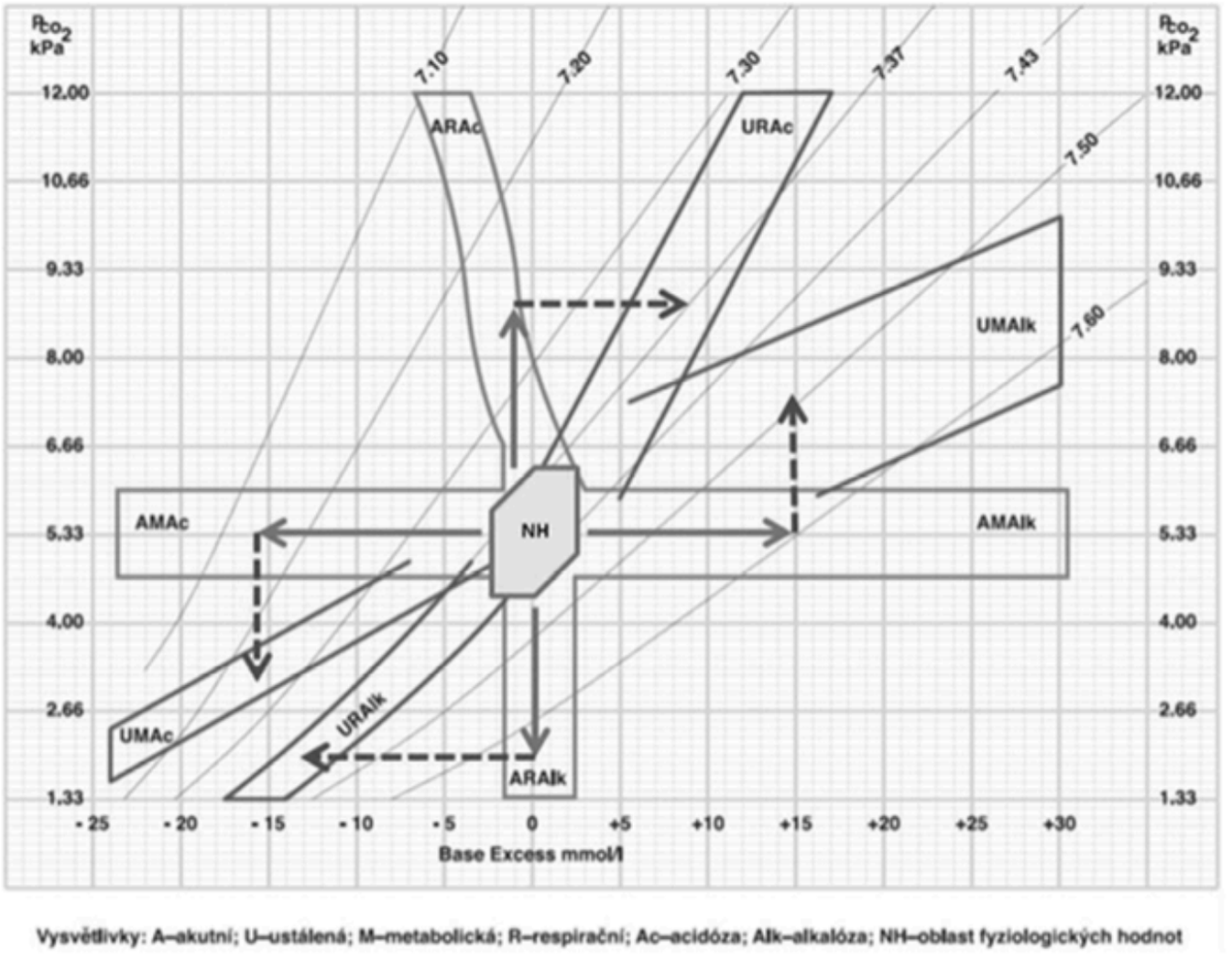
c) proton-konzumpční reakce

1. **oxidace laktátu a ketokyselin**
2. **glukoneogeneze — laktát + H^+ → glukóza**

- zdroje H+ v organismu:
  1) **těkavé kyseliny** — vylučujeme plícemi
     - H_2CO_3
  2) **netěkavé kyseliny** — vylučujeme ledvinami
     - H_3PO_4 (fosforečná), H_2SO_4 (sírová), močová

Klasifikace poruch ABR

- poruchy ABR dělíme na:
  1. **acidóza (Ac)** = stav organismu, kdy dochází k hromadění kyselin, či ztrátám bazí
     - hranice těžké acidózy — **pH 7,1**
     - krajní hodnota acidózy — pH 6,8 — slučitelná s životem pokud není výchylka náhlá a netrvá dlouho
     - acidóza končí **kómatem**
  2. **alkalóza (Al)** = stav organismu, kdydochází k hromadění bazí, či ztrátám kyselin
     - krajní hodnota alkalózy — pH 7,7 — slučitelná s životem pokud není výchylka náhlá a netrvá dlouho
     - alkalóza končí **tetanickými křečemi**
- **tělo snáší lépe acidózu**
- acidemie a alkalemie nám říkají, jaké je aktuální pH krve — pH krve může být normální, ale přitom je přítomna porucha ABR
  1. **acidemie** = $pH_{krve} < 7{,}4$
  2. **alkalemie** = $pH_{krve} > 7{,}4$



Obr. 1. Graf acidobazické regulace (Jabor, Vnitřní prostředí, 2008, upraveno). Plné šipky označují průběh akutních poruch, přerušované šipky rozvoj kompenzace směřující k ustáleným poruchám.

Metabolické poruchy ABR

1) Změny v BE nebo v SID

- ↓ BE nebo SID → MAc
- ↑ BE nebo SID → MAl

1. **Izotonická iontová nerovnováha**
    1. **Zvýšené reziduální anionty** = **<u>MAc z hromadění H^+</u>** = ↑AG
        - **laktátová acidóza**, **diabetická ketoacidóza**, **intoxikace ethanolem** (metabolizuje se na kys. octovou)
        - ale taky **selhání ledvin** — vede ke sníženému vylučování silných kyselin (kys. sírové, fosforečné a močové)
    2. **Hyperchloremie** = **<u>hyperchloremická MAc</u>** (pokles HCO_3^-) — ↓ BE nebo ↓ SID, norm. AG
        - GIT — **průjem** (ztráta HCO_3^-), **ztráty střevní nebo pankreatické šťávy drénem**
        - kůže — **popáleniny** (ztráta HCO_3^-)
        - ledviny — **proximální tubulární acidóza**, **diuretika** (inhibitory karboanhydrázy)
    3. **Hypochloremie** = **<u>hypochloremická MAl</u>** (hromadění HCO_3^-) = ↑ BE nebo ↑ SID, norm. AG
        - **protrahované zvracení**, **nadměrný příjem HCO_3^- infuzí**
        - **hypokalemie** (například při paradoxní acidurii ledvin), **saluretika** (ztráty Cl^- ledvinami)
2. **Neizotonická iontová nerovnováha** — nadbytek či nedostatek čisté vody
    1. **Diluce (nadbytek) = <u>diluční acidóza</u>** = ↓ BE nebo ↓ SID, nezvýšený AG
        - **nadměrný přísun čisté vody, nadměrný přívod fyzáku** → relativní přebytek Cl^- nad HCO_3^-
    2. **Koncentrace (nedostatek)** = **kontrakční alkalóza** = ↑ BE nebo ↑ SID, nesnížený AG
        - ztráty čisté vody

2) Změny v koncentraci netěkavých slabých kyselin

1. Zvýšení (hyperfosfatemie, hyperproteinemie) = MAc, ↓BE, ↑AG
2. Snížení (hypoproteinemie) = MAl, ↑BE, ↓AG

Respirační poruchy ABR

1. Hyperkapnie

- **nastává při hypoventilaci → RAc**
- příčiny:
    1. **útlum dechového centra**
    2. **postižení hrudní stěny (pneumotorax)**
    3. **myopatie dýchacích svalů (asi i myastenia gravis)**
    4. **postižení plic a dýchacích cest (CHOPN, astmatický záchvat)**
    5. **poruchy poměru ventilace/perfuze**

2. Hypokapnie

- **nastává při hyperventilaci → RAl**
- příčiny:

1. **dráždění respiračního centra**
2. **dráždění chemoreceptorů velkých cév, či intratorakálních a plicních mechanoreceptorů**
3. **psychogenní hyperventilace (hysterie)**
4. **nepřiměřená umělá plicní ventilace**

Kompenzace poruch ABR

- nastává vždy **v opačném systému**, než tam, kde vznikla primární porucha — tzn. například kompenzací RAc je RAl
- je zprostředkována hlavně **plícemi** a **ledvinami**
- nekompenzodaný stav nastane tehdy, pokud se ještě nerozvinula žádná kompenzační reakce, a není tedy přítomen žádný kompenzační efekt (změn BE, p_aCO_2)
- **maximálně kompenzovaná porucha** je ta, u níž se plně rozvinul kompenzační mechanismus (u ledvin 5-7 dní)
- **úplně kompenzovaná porucha** je ta, u níž se vrátilo pH k normě
- metabolické korekční a kompenzační odpovědi — pomocí ledvin, jater, kostí, ostatních tkání — tento systém reaguje pomaleji, ale je výkonnější

Korekce

- nastává ve stejném systému, v jakém vznikla primární porucha (například diabetická ketoacidóza — ledviny vylučují méně HCO_3^-)
- také infuzní léčba je korekcí metabolických poruch, umělá ventilace je korekcí respiračních poruch

Odpověď systému na poruchu ABR

Plíce

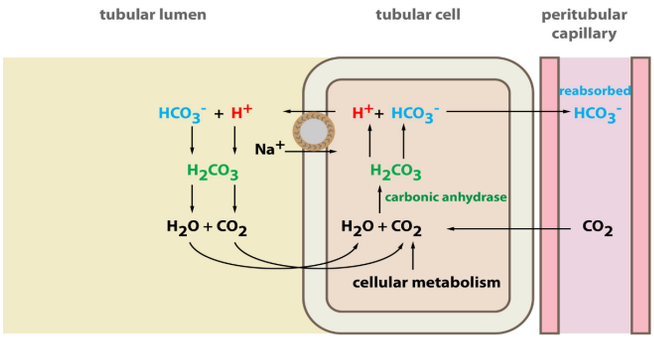
- **kompenzace MAc** se děje **hyperventilací** a sekundární **hypokapnií** s RAl
  — Ac má stimulační vliv na dechová centra
- **kompenzace MAl** se děje **hypoventilací** a sekundární **hyperkapnií** s RAc
  — není nikdy kompletní
- **plný rozvoj** respirační odpovědi na primární poruchu trvá **12-24 h, stejný čas je potřeba k odeznění** — tzn. **kdybychom rychle upravili** (například diabetickou ketoacidózu podáním inzulinu, anebo rychle upravili laktátovou acidózu oxygenoterapií), mohlo by nastat to, že by **hyperventilace přetrvávala** a došlo by ke zvratu z acidózy do alkalózy

Ledviny

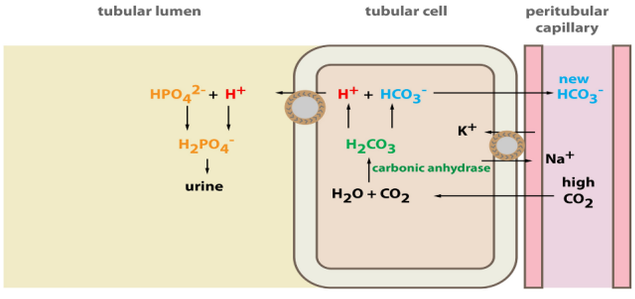
- **rozvoj plné metabolické odpovědi trvá 5-7 dní a stejná doba je nutná k vyhasnutí mechanismů**
- 3 hlavní role ledviny:
  1. **očista krve od netěkavých (metabolických) kyselin (kys. fosforečná, sírová, močová)**
  2. **resorpce, sekrece či tvorba HCO_3^-**
  3. **vylučování či tvorba H^+**
- **pouze ledviny se umí účinně vypořádat s alkalózou** (jinak by zbylo jen nedýchat)

Procesy při acidóze

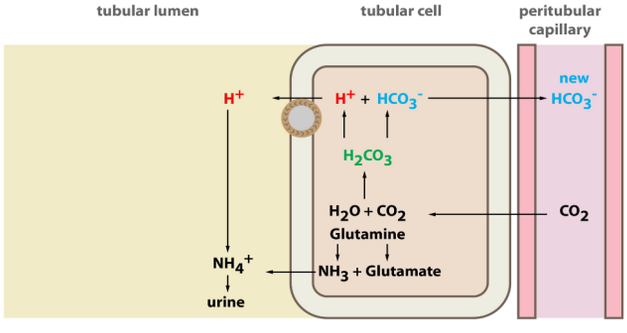
1. **resorpce HCO_3^-**



2. **tvorba HCO_3^- spojená s exkrecí H^+**



3. **exkrece H^+ aneb vylučování amonného iontu**



Procesy při alkalóze

1. **exkrece HCO_3^- spojená s resorpcí H^+** — uskutečňuje se vmezeřenými buňkami typu B v distálním tubulu

Játra

- **při acidóze** je upřednostňována **metabolizace NH_3 s tvorbou glutaminu Gln** —jednak proto, že se jedná o **proton-neutrální rekaci**, jednak proto, že je Gln v ledvinných využíván k tvorbě **amonného pufru**
- **při alkalóze** je upřednostňována **metabolizace NH_3 s tvorbou močoviny**, protože se jedná o **proton-produkční reakci**

Prosté a kombinované poruchy

Prosté poruchy

- **porucha jen v jedné složce** — jen jedna abnormální hodnota (například jestliže máme MAc a respirační složka je normální, mluvíme o prosté MAc)
- v praxi se používá pojem **akutní** porucha

Kombinované poruchy

- k primární poruše se přidá kompenzační děj → u MAc jako kompenzační děj bude RAl (↑nahromadění H^+ dráždí respirační centrum a to odpoví hyperventilací s hypokapnií) → pacient má už nejméně 2 poruchy (primární a sekundární) = přechod prosté poruchy v kombinovanou (chronickou)
- pokud je pacient dále sledován, odezva respiráčního systému je vystupňována až do maxima — tento kompenzační děj má své limity — na grafu pás maximálně kompenzované MAc = ustálená metabolická acidóza UMAc
- pokud jsou pacienti maximálně kompenzování, nemusí být děj úplně kompenzovaný (pás hodnot normálního pH se nepřekrývá s pásem hodnot maximální kompenzace) → smyslem kompenzace je přiblížit se k pásu normálních hodnot pH

Rozdělení kombinovaných poruch

A) současné kombinace

1. **stejnosměrné** — kombinace respirační a metabolické poruchy téhož směru — respirační insuficience při obstrukci dýchacích cest
   - RAc a současná hypoxie → laktátová MAc
   - RAc + MAc — CHOPN + renální selhání
   - RAl + MAl — zvracení těhotných (včasná gestóza)
2. **protichůdné** — například úporné zvracení a průjem
   - RAc + MAl — onemocnění plic + diuretická terapie
   - RAl + MAc — intoxikace salicyláty, sepse
3. **sdružené** — poruchy ABR a elektrolytový rozvrat — např intenzivní průjem (Ac + ztráta vody a elektrolytů)

B) následné kombinace

A) přirozené z terapie

- kompenzační děj po vymizení příčiny přestřelí
- například cvičení u osob s mitrální stenózou → laktátová MAc z fyzické zátěže a hypoxie, u některých navíc RAl z hyperventilace

B) iatrogenní (nesprávná léčba)

- například diabetická Ac léčená inzulinem a hydrokarbonáty a vypočítané BE = 0 — po nástupu účinku inzulinu oxykyseliny nahrazeny hydrokarbonáty — MAl, hyperventilace RAl, výsledkem kombinovaná Al

18 — Akutní a chronická acidóza

U PACIENTŮ S PORUCHAMI LEDVIN, ENDOKRINNÍHO A RESPIRAČNÍHO SYSTÉMU.

Akutní a chronická MAc

- je **nejčastější poruchou ABR**
- ↓pH, primární pokles HCO_3^- (vysoká endogenní produkce kyselin v organismu)
- převaha kyselin nad bázemi (↓BE) = přísun H^+ do vnitřního prostředí je větší než přísun bikarbonátů

Příčiny acidózy

A) zvýšený přísun H^+ (kyselých látek)

1. **zvýšený přísun per os či parenterálně**
   a) acidifikace chloridem amonným NH_3Cl
   b) léky (salicyláty)
   c) intoxikace kyselinamia (ethanol, léky)
2. **endogenní tvorba**
   a) ketolátky — ketoatcidóza — hladovění, alkohol, DM
   b) laktát — laktacidóza — hypoxie, bez hypoxie
   c) intoxikace methanolem

B) zvýšená ztráta HCO_3^-

1. **renální tubulární acidóza** (primární typ) → snížená resorpce HCO_3^- natolik, že se objevují v moči
2. **diuretika** (inhibitory karboanhydrázy)
3. **průjmy, ztráty pankreatické, střevní nebo žlučové šťávy při drénování, nebo působením laxativ** → ledviny pracují normálně, ale přítok HCO_3^- do ECT se celkově sníží, protože se ztrácejí v GIT
4. kůže — **popáleniny** (spjaté se ztrátou HCO_3^-)

C) nedostatečná exkrece H^+

1. **renální insuficience** (akutní, chronická) — v těle se hromadí kys. fosforečná, sírová a močová
2. **renální tubulární acidóza (distální typ)** — neschopnost vyloučit H^+ (vmezeřenými buňkami typu A) v distálním tubulu
3. **pokročilejší jaterní léze** (porucha močovinového cyklu)

D) diluční acidóza

- **podání roztoku bez pufrů s pH 7,4 nebo méně** (fyzák nebo čistá voda) → **zředění vnitřního prostředí** → relativní pokles koncentrací bikarbonátových i non-bikarbonátových pufrů, v ECT relativní přebytek Cl^- nad HCO_3^-
- nejčastěji infuze NaCl nebo KCl → po vyloučení vody a nadbytečného Cl^- úprava stavu, fungují-li ledviny normálně (během 2 h)

Kompenzační mechanismy

1. Biochemické procesy

- **zvýšení hladiny H^+ facilituje jeho vstup do buněk**, kde se váže na **proteiny** a **fosfátový nárazník** — v zájmu zachování elektroneutrality **z buněk vystupuje do ECT K^+** → intracelulární hypokalemie

2. Aktivace pufrů

- okamžitá odpověď na zvýšení množství H^+ je aktivace **hydrogenuhličitanového nárazníku**, HCO_3^- váže H^+ a důsledkem je snížení plazmatického HCO_3^-

3. Zapojení respiračního systému a ledvin

- **respirační kompenzace** — zvýšená hladina H^+ **stimuluje centrální chemoreceptory** s následným ↑alveolární ventilace (více CO_2 může být vydýcháno)
- **renální korekce** (nastupuje za několik dní) — spočívá ve zvýšené resorpci HCO_3^- nebo s novotvorbou HCO_3^-, které navrací do plazmy

Ac u pacientů s poruchou ledvin

1. Renální insuficience (renální selhání) = uremická acidóza

- pro selhání ledvin charakteristický ↓GF pod 20 ml/min → z těla nedostatečně odstraňovány silné kys. (fosforečná, sírová, močová) → hromadění v těle → MAc
- vlastně se jedná o typ **<u>normochloremické MAc s ↑AG</u>**

2. Renální tubulární acidóza proximálního typu — typ I

- důvodem je **snížená reabsorpce HCO_3^- v proximálním tubulu** — nejčastěji kvůli poruše H^+/Na^+ antitransportéru; **Fanconiho syndrom** — porucha kotransportu Na s fosfáty, AMK či glukózou
- **snížení reabsorpce HCO_3^- způsobí zvýšenou reabsorpci Cl^-** → výsledkem je **<u>hypercholermická MAc</u>**
- dostane se **více HCO_3^-** (se záporným nábojem) **do distálního tubulu** → zvýšený elektrochemický gradient → **sekrece K^+ do tubulu** → výsledkem je **<u>hypokalemie</u>**
- diuretika — inhibují karboanhydrázu → zabraňují reabsorpci HCO_3^-

3. Renální tubulární acidóza distálního typu — typ II

- důvodem je **snížená sekrece H^+ v distálním tubulu** — je **postižena acidifikace moči**, a tedy pH moči bude zásaditější, vyšší než obvykle (více jak pH 5,5)
- také **v distálním tubulu** je **snížená reabsorpce HCO_3^-**, které se zde normálně reabsorbuje jen z 10%
- snížení reabsorpce HCO_3^- způsobí zvýšenou reabsorpci Cl^-
- **snížení exkrece H^+ vede ke zvýšení exkrece K^+ do moči** (mezi nimi je kompetice)
- **<u>hyperchloremická hypokalemická MAc</u>**

4. Renální tubulární acidóza typu III

- příčinou je ↓GF pod 20 ml/min (u selhání ledvin) nebo při postižení intersticia ledvin
- důsledkem je snížená dostupnost **amoniaku NH_3** pro distální tubulus, kde NH_3 plní roli močového pufru s NH_4^+ → tedy kvůli sníženému vychytávání H^+ iontů nastane **porucha elektrochemického gradientu pro H^+, a tím jeho snížená sekrece do moči (postižena acidifikace moči)**

5. Generalizovaná renální tubulární acidóza — typ IV (porucha endokrinního systému)

- příčinou je **hypoaldosteronismus** — aldosteron **stimuluje exkreci H^+** (jednak přímo aktivací H^+-ATPázy, jednak nepřímo zvýšením resorpce Na^+, což zlepšuje elektrochemický gradient pro exkreci H^+
- nedostatek aldosteronu vede k **hyperchloremické acidóze** (HCO_3^- je vstřebáván normálně) s **hyperkalemií** (aldosteron zvyšuje exkreci K^+ do moči)

6. Diabetická nefropatie, hypertenzní nefroskleróza, tubulointersticiální nefritida

- všechny vedou k **poruše sekrece reninu → sekundární hypoaldosteronismus → hyperchloremická acidóza a hyperkalemie**

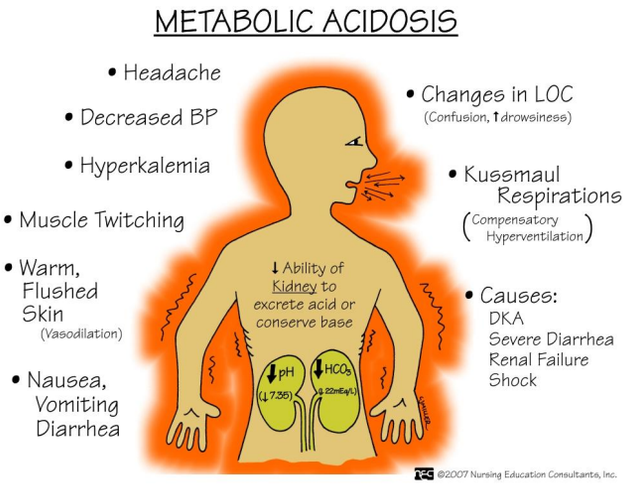
Ac u pacientů s poruchou endokrinního systému

1. **hypoaldosteronismus** — primární i sekundární
2. **všechny endokrinní poruchy, které povedou k hypertenzi, a ty vyústí v hypertenzní nefrosklerózu**
3. **diabetické ketoacidózy (prostě DM)**

- **chronická acidóza** bude stimulovat uvolňování Ca^{2+} z kostí, které se pak budou vyplavovat z ledvin → **deficit Ca^{2+}** (**hypokalcemie**) a o**steoporóza**
- **alkalóza** vede k tomu, že se **z proteinů snáze uvolňují H^+ ionty** a na obnažené negativní skupiny **AMK se pak váží Ca^{2+}**, vzniká akutní ↓ **Ca^{2+} → tetanie a křeče → smrt**

Důsledky acidózy na organismus

- **finálním stádiem Ac je acidotické kóma**
- **Kussmaulovo dýchání** — prohloubené rychlé dýchání (kompenzační vydýchávání CO_2) + zápach po acetonu (foetor acetonicus ex ore)
- **↓kontraktilita myokardu** — H^+ vstupují do kardiomyocytů a vytěsňují Ca^{2+} z vazby na kontraktilní bílkoviny
- **vazodilatace v arteriálním řečišti** — prokrvená teplá kůže, zvýšené pocení
- konstrikce ve venózním řečišti
- **aktivace sympatického VNS, nauzea, zvracení**
- **hyperKalemie** — riziko vzniku **arytmií a paralýzy svalstva**
- **neurologické projevy** — letargie, poruchy vědomí kvantitativní i kvalitativní
- **posun disociační křivky Hb doprava** — lépe uvolňuje kyslík ve tkáních



Akutní a chronická RAc

- **nedostatečné vydýchávání CO_2** — převaha tvorby nad vylučováním → **p_aCO_2 > 5,8 kPa**

Ac u pacientů s poruchou respiračního systému

A) Nervově-regulační poruchy

1. **útlum dýchacího centra,** například farmaky (morfin, barbituráty)
2. **vysoké koncentrace vdechovaného CO_2**
3. **poruchy CNS**
4. **poruchy vedení nervového vzruchu (léze míchy, neuritidy, obrny)**

B) Svalové poruchy

1. poruchy nervově-svalového přenosu — například **myastenia gravis**
2. po farmacích (**kurare**)
3. intoxikace — **nikotin**, **botulin**
4. svalové **dystrofie**, **myopatie** svalů

C) Onemocnění respiračního systému

1. CHOPN, astma, aspirace předmětu — obstrukční onemocnění
2. pneumonie (i pneumotorax, resekce) — restrikční onemocnění
3. těžká bronchitida
4. nádory plic

D) Defekty hrudníku vedoucí k poruše dýchání

1. pneumotorax
2. kyfoskolióza

E) Porucha poměru ventilace/perfuze

Projevy RAc

1. Projevy hypoxemie

- akutní či chronické — bolesti hlavy, poruchy činnosti CNS, kompenzace ze strany transportu kyslíku — ↑činnost srdce, posun křivky Hb doprava, ↑ 2,3-BPG v ery, polyglobulie

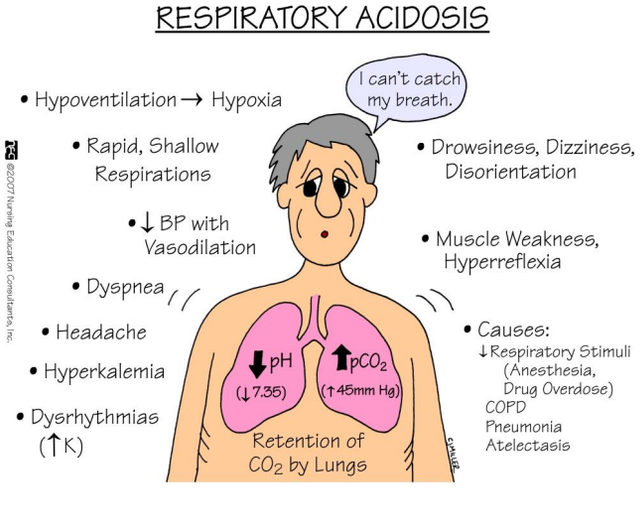
2. Poruchy funkce CNS

- dezorientace, spavost, spánková inverze, při vzestupu p_aCO_2 nad 60 mm Hg objeví somnolence, sopor, eventuelně kómy

3. Dilatace mozkových cév

- ↑intratorakální tlak, bolest hlavy, edém terče zrakového nervu, zvýšení prokrvení spojivek

- chronická RAc je lépe tolerovaná než MAc



Základní terapie respirační insuficience

- u RAc bývá přítomna hypochloremie, podobně jako u MAl
- **základ kauzální léčby kombinované Ac z chronické respirační insuficience** — opatrné zlepšování ventilace O_2 spolu s podáním Cl^-, aby se zabránilo hromadění HCO_3^- z metabolizovaného laktátu — jinak hrozí následná MAl, hypoKalemie a tetanie (podání HCO_3^- je postup *non lege artis* — fatální následky)
- pozor na odstranění hypoxie jako hybného faktoru ventilace (**pacient je adaptován na vysoké p_aCO_2**)
- během dobře vedené léčby může odeznít působení kompenzačních mechanismů RAc
- pacient je pak ale po léčbě při recidivě respirační insuficience znova ohrožen prudkou kombinovanou MAc a RAc, protože kompenzační mechanismy nejsou přítomny a musí se znovu rozvinout (12-24 h pro respirační, 2-7 pro metabolické)
- **pacienti s chronickou RAc** vyžadují speciální terapeutickou úvahu — podání O_2 bez zajištění řízené ventilace může u pacientů odstranit poslední stimul pro udržení spontánní ventilace a vést ke kritickému zhoršení stavu — cílem léčby je návrat k jejich normální p_aCO_2, pokud bychom se snažili vrátit k fyziologickým hodnotám p_aCO_2, bylo by následkem vznik RAl

19 — Symptomy poruch ABR, příčiny smrti

Acidóza

- finálním stádiem acidózy je **acidotické kóma** — často mu přispívají i další faktory, jako například dehydratace a selhání oběhu u diabetických hyperosmolárních stavů

Klinický obraz MAc

- obvykle projevy určuje základní choroba
- vlastní acidóza způsobuje:

A. Změny KVS

1. Srdce

- **↓TF**, výrazně zeména při poklesu pH pod 7,2 → bezprostředně ohrožuje život
- **↓kontraktilita** — H^+ vstupují do kardiomyocytů a vytěsňují Ca^{2+} z vazby na kontraktilní bílkoviny → ↓SV
- částečně kompenzováno vyplavováním **katecholaminů** (vlivem sympatiku)

2. Cévy

- **vazodilatace v arteriálním řečišti** → dobře prokrvená teplá kůže, zvýšené pocení
  - vazodilatace včetně CNS → **edém mozku**
- **vazokonstrikce ve venózním řečišti** → **↑žilní návrat** — důsledek pro infuzní terapii — podání infuze vede k ↑objemu intravazální tekutiny → volumové přetížení srdce → **levostranné srdeční selhání** → **plicní edém** → smrt

B. Zmeny CNS (neurologické)

- kvantitativní i kvalitaticní poruchy vědomí, letargie, poruchy reflexů
- bolesti hlavy
- neklid, třes
- **edém mozku**
- H^+ působí denaturaci proteinů → změna funkce transportních systémů, signálních soustav a enzymů → **deprese mozkových funkcí**
- **poruchy reflexů** → **maximální útlum pacienta = kóma**
- projevy deprese CNS většinou méně vyznačené ← **pomalá difuze HCO_3^- přes HEB**

C. Změny plic

- acidóza stimuluje centrální chemoreceptory → **hyperventilace** — odpověď se rozvíjí 12-24 h a stejná doba je potřeba k odeznění

D. Změny krve

- **leukocytóza** až nad $30 \cdot 10^9$/l
- acidemie (pokud není úplná kompenzace) → **posun křivky Hb doprava**

E. Změny pohybu iontů

- **Kalium K^+** — H^+ vstupují do buněk a vytěsňují K^+ → při hypoaldosteronismu dojde k hyperkalemii — K^+ odchází močí → deficit K^+ → **hypokalemie**
- **Calcium Ca^{2+}** — při chronické acidóze dochází k uvolnění Ca^{2+} z kostí (vyplavují se spolu s HCO_3^-) výměnou za fosforečnany → **osteoporóza**

F. Změny GIT

- **zvracení** → zčásti vyrovnává těžkou acidózu → deficit Cl^-

Klinický obraz RAc

A. Projevy hypoxemie

B. Poruchy orientace až hluboké bezvědomí

a) akutní poruchy → **ztráty vědomí rychlé** → **CO_2 volně difunduje přes HEB** → ↓pH liquoru → deprese mozkových funkcí → acidotické kóma

b) pomalejší rozvoj a kompenzace → **vazodilatační účinek zvýšeného CO_2** → spavost, malátnost, bolesti hlavy, změny nálady, třes, neklid, škubavé pohyby, **edém mozku**, **městnavá papila** na ošním pozadí, somnolence až **kóma**

C. Stejný účinek na KVS, krev, Hb, GIT, pohyb iontů

Alkalóza

- finálním stádiem alkalózy je excitace = **křeče a smrtící asfyxie**
  - způsobuje disociaci H^+ iontů z proteinů → na obnažené negativní skupiny proteinů nasedají Ca^{2+} → akutní ↓ionizovaného Ca^{2+} → excitace elektrických projevů na membránách → tetanie, křeče, asfyxie z křečí dýchacího svalstva

Klinický obraz MAl

- nemá charakteristický klinický obraz — určuje základní choroba

A. Pohyb iontů

- **↓koncentrace ionizovaného Ca^{2+} → ↑neuromuskulární dráždivost → tetanie** (latentní/manifestní)

B. Kardiální projevy

- **↑kontraktilita → rizika anemií a extrasystol** zejména při zátěži

C. Metabolické projevy

- posun křivky Hb doleva → ↑afinita Hb k O_2 → snížené uvolňování O_2 tkáním
- ↓K^+ a jeho ↓resorpce v ledvinách → únava, snížení motility GIT (riziko ileu), ovlivnění EKG, kaliopenická nefropatie
- stimulace glykolýzy

Klinický obraz MAl

A. Alkalemie + hypokapnie → ↑neuromuskulární dráždivost → cirkumolární a digitální parestezie

B. Karpopedální spazmy až tonicko-klonické křeče tetanického charakteru

C. Hypokapnie → centrální vazospasmus → bolesti hlavy, závratě, světloplachost

D. Nauzea až zvracení

E. Vazokonstrikce v mozku → projevy možné hypoxie → točení hlavy, závrať

20 — Infuzní terapie v kontextu vnitřního prostředí, ABR a výživy

PATOFYZIOLOGICKÉ ASPEKTY KOMPLIKACÍ A RIZIK.

Princip

= nitrožilní podání (**parenterální**) roztoků nebo emulzí o velkém objemu (nad 100 ml) v delším časovém úseku

- **nepodléhá first-pass effectu**, tedy presystémové eliminaci — pro parenterální podání
- roztok musí být **apyrogenní** a **sterilní**
- indikace:

a) diagnostický účel — roztok je nosičem diagnostické látky

b) terapeutický účel — roztok je nosičem léčivé látky, nebo je sám léčivou látkou

- terapeutické účely infuzních roztoků:
  1. vyrovnání rovnováhy vody a elektrolytů
  2. úprava ABR
  3. doplnění cirkulujícího objemu (dextran, albuminů tzv. volumexpandérů)
  4. vyvolání osmotické diurézy (manitol)
  5. zajištění energetických potřeb organismu (z bílkovin nutramin, z cukrů glukóza a z tuků intralipid, nutralipid)

Komplikace a rizika

1. Objemové přetížení levého srdce se vznikem plicního edému

- hlavně při Ac (protože je při ní **venokonstrikce** (tzn. ↑žilní návrat) + ↓**TF** a ↓**kontraktilita** myokardu)

2. Edém mozku

- při rychlé úpravě hyperosmolarity (DM KAc kóma) nebo podání hypoosmolárních roztoků — hyperosmolarita za HEB přetrvává déle, než může trvat terapeutická úprava osmolarity plazmy → voda se osmoticky pohybuje za HEB a vyvolává edém s herniací a útlakem nervové tkáně

3. Zvrat v opačné poruchy ABR

- například při podání bikarbonátů u MAc zvrat v MAl (viz potenciální hydrogenuhličitany)

4. Nebezpečí iontových zvratů

- **<u>hypokalemie</u> z následného přesunu K^+ do buněk** při úspěšném postupu léčby acidózy — deprese myokardu, smrtící arytmie, snížení citlivost myokardu na digitalis z hypokalemie
- **snížení hladiny ionizovaného Ca^{2+} při zvratu do alkalózy** — riziko **tetanie** a **spazmů** a riziko asfyxie spojené se spazmy dýchacího svalstva, smrtící arytmie

→ nebezpečí arytmií u obou právě uvedených důvodů navíc zvyšuje aktivace sympatiku (pozitivní dromo- i batmotropní účinek)

- **hypomagnesemie**, **hypofosfatemie**

5. Infekce

- kožní mikroflóra, sterilní absces, flebitis (> 800 mosm/l centrální žíla)

6. **Krvácení, hematom**
7. **Alergie**
8. **Zhoršení koagulace** (všechny koloidy), naředění krve, konstrikce kapacitních vén (↑žilní návrat)

- prevence komplikací — monitoring v průběhu léčby ABR, bilance tekutin, denní pohyb hmotnosti, koncentrace iontů K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}, fosfátů

Základní terapie ABR poruch

- pořadí důležitosti úkonů:
  1. **obnovení funkce životně důležitých orgánů — srdce a plíce**
  2. zajistit a/nebo ostranit přičinu poruchy, nebo aspoň zmírnit její působení
  3. pečovat o okysličování krve v plicích, dobrou funkci oběhu a výživu
- základní pravidlo — **terapie musí být kauzální**
  - pokud nerespektujeme, vzrůstají rizika:
    - **přetížení oběhu** — riziko hyperosmolární dehydratace — edém, hypoosmolární hyperhydratace
    - **náhlé zvraty** — souvisí s potenciálními hydrogenuhličitany a rozvinutou kompenzací (jedné ABR poruchy v opačnou, z manifestace poruch iontového hospodářství)
  - pacienta „**netritrujeme**" — proto korekční terapii hydrogenuhličitany nasazujeme jen tam, kde jde skutečně o deficit, a korekční terapii chloru jen tam, kde jde o deficit

Prevence zvratů

- naprosto nezbytné je při i.v. léčbě monitorovat:
  a) parametry ABR
  b) bilanci tekutin, denní pohyb hmotnosti
  c) rovnováhu ostatních iontů, zejména K^+ a Ca^{2+}
- **náhlé zvraty** a problém potenciálních hydrogenuhličitanů:
  - náhlý zvrat do alkalózy hrozí zejména při alkalizační terapii acidóz způsobených hromaděním potenciálních hydrogenuhličitanů
  - **u těchto poruch je podání hydrogenuhličitanů kontraindikováno**
  - základem terapie zde musí být opatrné odstranění příčin poruchy za neustálé kontroly parametrů vnitřního prostředí

Příklady chyb MAc

1. hrubá chyba, kdy terapeut **podal celou dávku chybějících bazí** → pacient rychle prošel z acidemie pásem normálních hodnot pH 7,4 ± do alkalemie → došlo ke zvratu v opačnou poruchu
2. hrubá chyba, kdy sice terapeu podal jen malou dávku chybějících bazí, ale **další báze vznikly z potenciálních hydrogenuhličitanů** → došlo k akutnímu smrtícímu zvratu v poruchu opačnou
3. hrubá chyba, kdy terapeut sice nepodal HCO_3^- a respektoval vznik bazí kompenzačních a korekčních mechanismů, ale **opominul účinky rozvinutých kompenzačních a korekčních mechanismů** → došlo k akutnímu smrtícímu zvratu v poruchu opačnou

- výjimky použití hydrogenuhličitanů:
  1. otravy tricyklickými antidepresivy nebo salicyláty
  2. protrahovaná oběhová zástava, postresuscitační acidóza

3. chornická renální insuficience s MAc a insuficientní endogenní produkcí uhličitanů v ledvinách
4. anaerobní laktátová acidóza

Základy terapie RAc

- u RAc bývá přítomna hypochloremie (hromadí se HCO_3^- na úkor Cl^-), podobně jako u MAl
- základem kauzální léčby kombinované Ac z chronické respirační insuficience proto je:
  1. opatrné zlepšování ventilace O_2 spolu s…
  2. podáním Cl^-, aby se zabránilo hromadění HCO_3^- z metabolizoavného laktátu
  - jinak hrozí následná alkalóza, hypokalemie a tetanie
- podání hydrogenuhličitanů by bylo hrubou chybou s fatálními následky
- pozor na odstranění hypoxie jako hybného faktoru ventilace (pacient je adaptován na vysoké p_aCO_2)
- během dobře vedené léčby může odeznít působení kompenzačních mechanismů RAc
  - pacient je pak ale po léčbě při recidivě respirační insuficience zznova ohrožen prudkou kombinovanou MAc a RAc, protože kompenzační mechanismy nejsou přítomny a musí se znovu rozvinout
  - 12-24 h pro respirační kompenzační mechanismy
  - 3-7 dnů pro metabolické kompenzační mechanismy

Základy léčby alkalóz

1. **substituce Cl^-**
   - podání NaCl, je-li současně deplece Na^+ anebo ECT
   - podání KCl, je-li současně deficit K^+
   - podání $MgCl_2$ či $CaCl_2$, je-li současně deplece těchto iontů
2. **NH_4Cl**
   - podávání i.v. je kontraindikováno pro nebezpečí encefalopatie z vysoké hladiny NH_3
   - nesmí být podána u hrozícího jaterního selhání
   - při předávkování chloridem amonným hrozí MAc z nepřiměřených ztrát HCO_3^-:
     - NH_4^+ se matabolizuje a hromadí se Cl^- → přitom z důvodu elektroneutrality zanikají HCO_3^-
3. **HCl**
   - jestliže hrozí nebezpečí komplikací z nadměrného zvětšení objemu ECT, lze podat HCl zředěnou v roztoku dextranu do některé z centrálních vén

Infuzní roztoky

1. Krystaloidy

- roztoky elektrolytů; malé molekuly; prochází volně
- nevhodné na doplnění ztrát tekutin — pouze nosný roztok, nebo korekce metabolických poruch

A) Nebalancované

- pouze NaCl — fyziologický roztok (0,9% roztok NaCl)
  - není fyziologický — poměr Na:Cl je 1:1, v plazmě 1,4:1
- nosný roztok pro parenterální podání léčiv, léčba ztrát vody a Na

B) Balancované

- navíc i jiné ionty, laktát nebo bikarbonáty
- **Hermannův roztok** — alkalizační účinky (laktát se metabolizuje na CO_2), korekce ztrát vody a elektrolytů
- **Ringerův roztok** — léčba nezávažné MAI, ztráta Na a vody
- **Darrowův roztok** — hypokalemie, acidóza
- ***Kalii chloridum*** (chlorid draselný) — závažná hypokalemie
- ***Infusio natrii hydrogencarbonatis*** — deficit HCO_3^-, intoxikace (acetylsalicylová, barbituráty)
- ***Ammonii chloridum*** (chlorid amonný) — MAI
- ***Calcii gluconas*** (glukonát vápenatý) — hypokalcemie
- ***Magnesii sulfas*** (sulfid hořečnatý) — hypomagnesemie

2. Koloidy

- velké molekuly; vhodné pro doplnění intravazálního objemu

A. roztoky cukrů

- **5% roztok glukózy** — nosný roztok, náhrada ztrát vody bez deplece elektrolytů
- **více jak 5% roztok glukózy** — energetický zdroj
- **dextran** — makromolekulární sacharid, dnes HES Gelofusine, **volumexpandér** → hypovolemie, akutní náhrada krevních ztrát do doby krevní transfuze
- **manitol** — osmotické diuretika špk oligurie, edém mozku

B. roztoky tuků

- **zdroj E a esenciálních MK — ω-3 a ω-6**
- Nitrolipid, Lipofundin, Evelip

C. roztoky aminokyselin

- **nezbytná součást dlouhodobé parenterální výživy**
- léčba specifických klinických stavů → malnutrice, popáleniny, selhání jater, ledvin, pediatrie — zajištění přírůstku hmotnosti novorozencům s nízkou porodní hmotností
- Nutramin, Neo, Aminoplasmal

roztok	Na^+	K^+	HCO_3^-	Cl^-	Ca^{2+}	Mg^{2+}	laktát$^-$
F1/1	154			154			
H1/1	129,7	5,4		111,8	0,9	1	27
R1/1	147,1	4		155,6	2,3		
D1/1	121,3	35,8		104,2			52,9
KCl 7,5%		1000		1000			
$NaHCO_3$ 8,4%	1000		1000				

21 — Stres a všeobecný adaptační syndrom

CHARAKTERISTIKA, FÁZE, REGULAČNÍ MECHANISMY, METABOLICKÉ, KVS A DALŠÍ ZMĚNY PŘI STRESU, EUSTRES, DISTRES.

Všeobecný adaptační syndrom

- organismus odpovídá na podněty prostředí stereotypní reakcí (stresem), jež je do určité míry nespecifická (nezávislá na kvalitě podnětu)
- Hans Selye — zobecnil vztah mezi podnětem a odpovědí organismu v koncepci všeobecného adaptačního syndromu (general adaptation syndrome, GAS)

Stres

= jakákoliv zátěž organismu vyvolaná změnou zevních nebo vnitřních podmínek

- stresová reakce je fyziologická — připravuje organismus pro akci
- nezbytná součást adaptace, umožňuje přežití organismu v nepřátelském prostředí

- **stresor** = patogenní podnět, patologický proces nebo i silná reakce organismu (bolest)
  - nejčastěji jsou to infekce, fyzikální podněty, traumata, operace, intoxikace, emoce
- **adaptační syndrom** = nespecifická, uniformní reakce organismu na stres
  - dělí se na několik částí:
    1) **poplachové (alarmující) stádium** — charakterizováno aktivací kůry nadledvin a zvýšením sekrece katecholaminů (adrenalin) a glukokortikoidů (kortizol), hyperglykemií, katabolismem bílkovin a lýzou lymfocytů
    2) **stadium rezistence** — charakterizováno zvýšenou rezistencí orgánů proti stresu — setrvá sekrece glukokortikoidů, katabolismus bílkovin, glukoneogeneze; brzdí se zánětlivé a imunitní pochody; zvyšuje se vyplavování STH (somatotropin), aktivuje se výdej mineralokortikoidů (aldosteron) s retencí soli a vody, postupně ale převládá proteoanabolický vliv hormonů kůry nadledvin
    3) **stadium vyčerpání** — postupně se vyčerpávají rezervy organismu, nastává stav podobný poplachovému stádiu
- **Eustres** (pozitivní stres) — omezené trvání; pomáhá překonat každodenní zátěžové situace a docílit překonání překážek k dosažení dílů → stimulace výkonnosti, která vede k následnému uspokojení (vyplavení dopaminu)
- **Distres** (negativní stres) — pokud je kompenzace nedostatečná, nepřiměřená, nebo stresor působí příliš dlouho, reakce vede k rozvoji poruch a nemocí

Cesty aktivace

- působení stresu převáděno nervovou i hormonální cestou do hypothalamu
  a) část vzruchů putuje do oblongaty, spinální míchy a sympatickými a parasympatickými drahami k orgánům
  b) část vzruchů aktivuje hypofýzu a nadledviny (dřeňovou i korovou oblast) → uvolnění katecholaminů, glukokortikoidů, později i mineralokortikoidů
    - **katecholaminy** (adrenalin, noradrenalin NA) — v důsledku vyplavení se aktivuje cAMP ve tkáních → ↑TF, ↑MSV, ↑TK, působí redistribuci krve, zvyšuje MK v krvi, zvyšuje přísun glukózy do srdce a mozku, prokogaulační
      - mohou samy vyvolat šok (pozor, adrenalinem se léčí anafylaktický šok)
    - **glukokortikoidy** — vyvolávají hyperglykemii, snížení odbourávání lysozomů a taky ↑cAMP → ↑proteokatabolismus, atrofuje lymfatická tkáň, uvolňují se MK

- **nadledviny mají tedy základní význam při stresu** → odstranění u zvířat vede ke zvýšení citlivosti vůči stresu až 100x
  - u pacienta **s insuficiencí nadledvin** (**Addisonova choroba**) může dojít k rozvoji **Addisonské krize** až s fatálními následky i po relativně malém stresu, jakým je extrakce zubu nebo autonedoba bez zranění — není vytvářen kortizol

Orgánové změny při stresu

- v důsledku chronického stresu jsou postiženy funkce různých orgánů — při delším trvání stresu mohou tyto původně funkční poruchy přejít ve fixované organické změny
- postihuje častěji funkce určitých orgánů a vyvolává příslušnou klinickou symptomatologii:
  - CNS — insomnie, deprese
  - srdce — funkční poruchy prokrvení
  - krev — sklon k trombózám
  - žaludek — gastritis, vředy
  - žlučník — dyskinéze
  - colon — colitis
  - plíce — dyspnoe, hyperventilace
  - svaly — zvýšený tonus, spazmy
  - kůže — vznik ekzémů (pozn. herpes zoster)

22 — Psychosomatické poruchy

PODÍL STRESU, DIETY, ŽIVOTNÍHO STYLU NA VZNIK CIVILIZAČNÍCH CHOROB, IATROGENNÍ NEMOCI A POŠKOZENÍ.

Psychosomatika

- psychosomatika je pohled na zdraví a nemoc, který předpokládá, že **za řadou poruch stojí psychické prožitky** a naopak tělo při onemocnění ovlivňuje psychiku
- pojem **somatizovat** pak označuje ztělesňování psychických prožitků
- psychosomatické poruchy jsou **funkční poruchou** v této rovnováze, kdy se **psychické problémy** (třeba i nenápadné či zdánlivě zcela skryté) **projeví navenek** jako tělesné nemoci
- jinými slovy to znamená, že duševní neklid a napětí mozku se intenzivně promítá do orgánů, které s naší duší zdánlivě nemají žádnou souvislost
- **předpoklad** pro rozvoj psychosomatické poruchy je **existence určitého (specifického) konfliktu** (například chci se věnovat kariéře, ale zároveň se chci věnovat rodině), psychický konflikt pochází často z dětství
- konflikt může:
  - být **potlačený nebo skrytý**
  - projevit se **neurotickým** příznakem
  - vést k **poruše vnitřních orgánů**
- tvorba příznaku je výsledkem nedokončeného obranného mechanismu jako reakce na působení stresoru
- etiologie:
  - po vystavení stresoru je tělo připraveno na útok či na útěk — v dnešní době však není společensky ani lidsky přijatelné ze stresující situace utéct či zaútočit na toho, kdo nám stres způsobuje — psychická i hormonální reakce tedy nastane, rozum však zabrání pokračování nastartovaného procesu a zrealizování fyzické akce, to je podstatou **chronického působení stresu na tělo**
  - navenek je vše v pořádku, avšak **uvnitř těla dojde k přerušení procesu**, který měl pokračovat — **nedojde k využití hormonů**, které byly vyplaveny, aby upozornily tělo na to, že se něco děje a je potřeba jednat — přirozeně by byly metabolizovány pomocí akce svalů — v našich podmínkách, kdy se stresové situace obvykle odehrávají v zaměstnání a většina zaměstnání je dnes sedavého charakteru, ke svalové akci nedojde a **hormony zůstanou v organismu**
    - je-li v zaměstnání (či ve vztahu nebo jiných situacích, které mohou být zdrojem stresu) navíc žádoucí nevyjadřovat své případné rozhořčení či nespokojenost, dojde **navíc** k **záměrnému potlačení vzniklé emoce** — jelikož emoce nezmizí, pouze je přesunuta jinam, mimo obzor našeho vědomí
  - co se v těle děje do té chvíle, než nastane somatická obtíž, zatím nejsme schopni přesně vysvětlit
  - psychosomatické choroby (nemoci) postihují vnitřní organické systémy nebo kůži a přes počáteční **funkční narušení** orgánu vedou nakonec k **morfologickým poškozením** orgánů
  - při svém vzniku mají **většinou delší nabíhací čas** — psychické napětí se nepřemění v symptom přímo, nýbrž přes vzájemně spojené vegetativní a humorální mezičlánky

Podíl stresu

- stres vyvolaný stresorem fyzickou námahou nebo **psychickou zátěží** stimuluje prostřednictvím hypothalamu **↑uvolňování CRH** (kortikoliberinu) a zároveň aktivuje SNS
- CRH stimuluje uvolnění ADH a posléze kortizolu, SNS přímo ovlivňuje cílové orgány a vyplavuje katecholaminy
- vyplavované hormony nejsou metabolizovány ve svalech, protože je vědomě potlačena přirozená odpověď na stres, kterým by byl útěk
- dlouhodobě zvýšený stres, pak vede k zvýšení hladiny hormonů, která je patologická a uplatňuje se v etiologii následujících onemocnění:
    1. **vředová choroba** — glukokortikoidy oslabují ochranu žaludeční sliznice (↓prokrvení), takže vysoké dávky kortizolu nebo silný stres znamenají nebezpečí žaludečních vředů
        - při vzniku vředou jsou často v popředí psychické faktory
    2. **asthma bronchiale**
    3. revmatická artritida
    4. **ulcerózní kolitida**
    5. esenciální hypertenze
    6. neurodermitida
    7. **obezita**, **metabolický syndrom** — steroidní diabetes, dopady hyperkortizolismu
    8. funkční neplodnost

Podíl diety a stravování

- stravování ovlivňuje energetiku a funkčnost celého organismu
- základem je přijímat vyváženou stravu, která by měla obsahovat především zeleninu
- už tak v ČR přijímáme v moc soli a málo K^+
- nedostatek i nadbytek byť jediné složky potravy se projevuje patologií
- psychosomatické onemocnění může být komplikováno malabsorpčním syndromem ať už primárním či sekundárním — anorexie, bulimie, obezita, extrémní diety

Podíl životního stylu

- základem je dobře a dostatečně se stravovat, vykonávat pohybovou aktivitu (sport), mít spánkový režim, vyvarovat se alkoholu a kouření
- vyvarovat se stresu, resp. naučit se s ním žít (a prostě nestresovat)

Civilizační choroby

- skupina neinfekčních nemocí, která se **častěji vyskytují ve vyspělých zemích než v zemích třetího světa —** předpokládá se, že jsou **důsledkem moderního městského životního stylu** zahrnující:
    1. nedostatek fyzické aktivity
    2. chronický stres
    3. alkohol, kouření
    4. nedostatek spánku
    5. nevhodná strava
- řada těchto faktorů přispívá k nahromadění ROS, ale i k dalším patogenetickým stavům, jejichž důsledkem jsou civilizační choroby
- mezi civilizační choroby řadíme:
    1. **ateroskleróza**
    2. **infarkt myokardu (IM)**
    3. **cévní mozková příhoda (CMP)**
    4. **systémovou arteriální hypertenzi**
    5. **obezita**
    6. **diabetes mellitus (DM)**
    7. **rakovina, nádory**
    8. **revmatické nemoci**
    9. **Alzheimerova choroba**
    10. **chronický únavový syndrom**
    11. **vředová choroba, zácpa**
    12. **syndrom vyhoření**
    13. **deprese, úzkosti**



Iatrogenní poškození

= **poškození** způsobená lékařem, jeho zásahem či jeho intervencí, zpravidla **chybnou**

- je způsobené:
  1. **chybným** chirurgickým zákrokem, přístupem či nevhodným chováním (nedodržení sterility, aseptických postupů)
  2. **chybným** předepsáním léku
  3. v důsledku nežádoucích účinků (**správně předepsaného**) léku (například antibiotik)
  4. **chybnou** diagnózou a nesprávným postupem léčby
  5. **psychická újma** z nevhodného přístupu lékaře k pacientovi (zlehčování problémů, hrubé chování)
- příklady:
  - při rychlé úpravě akutní hypernatremie můžeme pacientovi způsobit **akutní demyelinizační syndrom**
  - zanesení infekčního agens do otevřené zlomeniny může vést až k rozvoji **osteomyelitidy**, která je závažnou komplikací a může vést až ke smrti pacienta
  - v praxi se setkáváme také s tzv. iatrogenně způsobeným **pneumothoraxem**
    - jedná se o relativně častou komplikaci při zavádění CŽK (pro aplikaci léčiv, měření žilního tlaku apod.) do v. subclavia — vzhledem k anatomickým poměrům může dojít k napíchnutí v oblasti cupula pleurae, která zasahuje až ke klavikule (poloha katetru se vždy kontroluje pod RTG)
  - častou komplikací pooperačních ran jsou **sekundární bakteriální infekce**
  - poměrně vzácným iatrogenním postižením může být **Creutzfeld-Jacobova nemoc** při neurochirurgických operacích (meningy,…), či při podávání růstového hormonu, který byl získáván z drti hypofýzy lidských kadaverů (dnes obsolentní)
  - k iatrogennímu poškození může vést i podávání léků typicky **opiáty a opioidy**, kde nežádoucími účinky při nevhodném dávkování jsou zácpa a euforie, dále pak podávání **barbiturátů a benzodiazepinů**, které utlumují dýchací centrum + četné jsou i nežádoucí účinky při užívání ATB

23 — Patofyziologie stáří a stárnutí

TEORIE STÁRNUTÍ A SOUVISEJÍCÍ ZMĚNY ORGÁNŮ

Stáří

= plynulý proces v průběhu života, kdy se snižuje vitalita a zvyšuje zranitelnost tkání vedoucí ke smrti jedince

- změny spjaté se stárnutím jsou zpravidla ireverzibilní
- mortalita téměř u všech onemocnění je vyšší ve stáří než v mladém věku
- problémem je odlišit změny způsobené stárnutím od změn způsobených patologickým procesem

Teorie stárnutí

- každý druh má v genomu zapsanou charakteristikou délku života
- řada teorií považuje za příčinu stárnutí **defektní syntézu proteinů** (genových produktů) a kumulace somatických mutací
- **teorie vývoje imunitního systému** říká, že zvyšující se počet mutací (mutací imunokompetentních buněk) vede ke zhoršenému rozeznávání buněk vlastního těla, a to vede k autoimunitním procesům — důkazem je to, že i když je ve stáří snížená imunitní odpověď těla, frekvence AIO je vyšší
- **teorie cytokinů** — ↑produkce IL-1, IL-6, TNF-α, PDGF, bFGF apod. vede k opakovaným až chronickým zánětům
- **↓produkce heat shock proteinů** (chaperonů) — ty chrání proteiny před sgregací, brání vzestupu IC Ca^{2+}, omezují produkci ROS, chrání cytoskelet, brání zlomům DNA a urychlují její opravy, podílejí se na udržování hladiny ATP
- další teorie vychází ze skutečnosti, že jednotlivé buněčné populace mají naprogramovanou délku života, a ta může být zkrácena hromaděním ROS nebo jiných látek (Ca, cholesterol, lipofuscin…)

Somatické změny

- ztenčení meziobratlových plotének → ↓výška
- snížení počtu buněk, ztráta vody, osteoporóza → ↓hmotnost

Buněčné změny

- **klesá počet postmitotických buněk** (tj. buňky, které se dále nedělí) + **akumulace pigmentů** (například lipofuscin) → úbytek neuronů, hromadění lipofuscinu v kardiomyocytech
- dělící se buňky mají **omezenou dělící kapacitu** (souvislost se zkracováním telomer; například buňky epitelové a hemopoetické)
- u obou typů (jak u dělících se, tak postmitotických) dochází k **degeneraci organel**

Tkáňové změny

- jednotlivé buňky se zvětšují, ale celkový počet buněk se změnšuje → narušení pravidelnosti struktury tkáně
- ↑ukládání tuku, kolagenu a elastinu — ale je méně rozpustného kolagenu a elastin ztrácí svou elasticitu, protože obsahuje více vápenatých solí
- více kolagenu → tlustší intersticium → zhoršená difuze kyslíku a živin k buňkám → ↑náchylnost k hypoxii

Orgánové změny

- **Srdce**
  - hypertrofie a fibróza myokardu
  - ztráta elasticity chlopní
  - ↓SV
- **Cévy**
  - ↑rigidita (tuhost) arterií → ↑PCR → ↑DTK
  - ↑rigidita souvisí s ↑ukládáním kolagenu a elastinu s vápenatými solemi
- **Krev**
  - anemie z ↓resorpce Fe
  - ↑sedimentace
  - ↑adhezivita trombocytů, ↑fibrinogen
  - na zánět nereaguje organismus tak vysokou leukocytózou a takovým zvýšením hladiny Ig jako v mládí
- **Ledviny**
  - mezi 25.-85. rokem se sníží počet nefronů o 30-40%
  - rovnoměrně ↓GF a průtok krve ledvinou → očekáváme ↑kreatinin v plazmě, ale jeho koncentrace zůstává stejná, protože kromě ↓GF dochází i k úbytku svalové hmoty
- **Respirační systém**
  - ↓poddajnost hrudníku a ↓VC (TLC se nemění, protože se současně ↑RV)
  - ↓reflexní kašel, protože ↓pohyblivost řasinek → snažší infekce DC
  - ↑rozdíl mezi pO_2 v alveolech a arteriální krvi -- tzn. zvýšená diference O_2
- **GIT**
  - častější dysfagie, žlučové kameny, hiátové hernie, divertikulóza
  - involuce appendixu
  - ↓motilita žaludku i střev
  - ↓resorpce Fe a Ca
  - atrofie jater → ↓albumin
- **Endokrinní systém**
  - ↓STH
  - ↓produkce estrogenů po menopauze → ↑aktivita osteoklastů → ↑odbourávání kostí → vyšší riziko osteoporózy
  - ↓tolerance glukózy → častější výskyt DM 2
  - ↓aldosteron o 50% → snížená schopnost reakce na depleci Na^+
  - TSH, ACTH, ADH se nemění
- **Pohybový systém**
  - ↓svalová hmota
  - ↓kloubní povrchy (kvůli ↓regeneraci klouních chrupavek) → degenerativní artróza
  - osteoporóza → ↑fraktury krčků, obratlů, kyčlí a předloktí

- **Kůže**
  - snížení počtu buněk a ztráta vody → ztenčení epidermis, snížení počtu i funkce žláz + málo podkožního tuku, zmnožení kolagenu a ztráta struktury elastinu → suchá vrásčitá kůže
  - snížená produkce melaninu → šediny
  - pomalé hojení ran
- **Nervový systém**
  - ztráta celkové hmoty mozků zúžením mozkových cév → ↓průtok krve a dodávka O_2
  - ↓rychlosti motorického vedení až o 15%, aferentního vzruchu až o 30%
  - mentální choroby jako apatie, demence, deprese, Alzheimer, Parkinson atd.
  - změny spánku — stoupá frekvence a doba period buzení
    btw to, že nemůžou dospat, je většinou z toho důvodu, že podřimují přes den u televize
  - redukce krátkodobé paměti při zachování dlouhodobé
- **Smysly**
  - zhoršení vidění a rozsahu zrakového pole, zhoršuje se adaptace na tmu
  - ↓percepce vysokých tónů
  - ↓hmat, chuť, čich i vnímání bolesti



2. Patofyziologie **metabolismu**



24 — Patofyziologie regulace příjmu potravy a tělesné hmotnosti

MENTÁLNÍ ANOREXIE, BULIMIE.

Regulace příjmu potravy a tělesné hmotnosti

- příjem potravy je neurohumorálně regulován 2 složkami:
  1. **centrální** — regulace z centra sytosti a centra hladu (centra příjmu potravy) v hypothalamu
  2. **periferní** — regulace přes glykemii, inzulinemii, celkovou tukovou masu, aferentaci z GIT

1. Centrální složka

- centrum hladu vysílá stimulační podněty do kůry (přes neuropeptid Y), centrum sytosti inhibuje centrum hladu
- hypothalamická centra představují tzv. adipostat (něco jako termostat akorát s tukem), a ten je nastavený na dosažení určité masy tělesného tuku

Aferentní ovlivnění centra hladu

- humorálně se uplatňuje zejména hormon **leptin** — produkován v adipocytech, a tedy jeho tvorba je přímo úměrná množství tukové tkáně v těle
- leptin se váže na **specifický leptinový receptor**, které mají různé buňky v hypothalamu → po navázání **inhibuje centrum hladu**
- vzniká tak **negativní zpětná vazba**: hlad → příjem potravy → hromadění tuků → zvýšení koncentrace leptinu → inhibice hladu → snížení příjmu potravy
- **u všech typů obezit byla zjištěna vysoká koncentrace leptinu — v patofyziologii obezity se uplatňuje leptinová rezistence**

Aferentní ovlivnění centra sytosti

a) **krátkodobé** — distenze žaludku, CCK, vzestup glykemie nebo postprandiální vzestup inzulinemie → aktivace centra sytosti

b) **dlouhodobé** — příjem proteinů (cukry a tuky mají jen krátkodobý efekt)

Hormony ovlivňující příjem potravy

A. **orexigenní — ghrelin, somatoliberin, neuropeptid Y, orexin A a B, endokanabinoidy**

B. **anorexigenní — leptin, adiponektin, CCK, peptid YY, GLP (glukagon-like peptid)**

Co ještě ovlivňuje příjem potravy…

1) **změny teploty** zevního prostředí
2) **změny TT** — horečka vede k anorexii (větší spotřeba energie, ale nechutenství)
3) **menstruace** — zvýšené požadavky na příjem Fe
4) **nemoci** — například poruchy ledvin → poruchy hydroxylace 25-hydroxycholekalciferolu na 1,25-dihydroxycholekalciferol
5) **léky**
6) **chemické látky — alkohol**

Poruchy příjmu potravy (malnutrice)

1) **nadvýživa** (nadměrný příjem jedné, nebo více živin)
   a) **nadváha**
   b) **obezita**
   c) **hypervitaminóza**
2) **podvýživa**
   a) **marasmus**
   b) **proteo-energetická malnutrice**
   c) **kwashiorkor** (snížený příjem bílkovin, energie v menší míře)
   d) **kwashiorkor-like** (stresové hladovění)
   e) **kachexie** (nádorová vyhublost)
   f) **karence** (hypovitaminózy)
3) **deficit mikronutrientů** (nevyvážený příjem)

Obecné příčiny podvýživy

- nedostatečný příjem živin z potravy
- porucha trávení a vstřebávání živin
- porucha schopnosti živiny metabolizovat
- zvýšená spotřeba živin na energii, která není dostatečně kompenzována

Diagnostika podvýživy

- zhodnotit tukové zásoby lze:
  1) **antropometricky** — BMI, měření tloušťky kožní řasy, obvod pasu, obvod paže
  2) **bioimpedancí**
  3) **ultrazvukem**

Malnutrice

= špatné složení stravy s ohledem na kvalitativní stránku — tzn. například nedostatečné zastoupení makroživiny (proteinu — Kwashiorkor)

= obecně porucha vyvolaná nedostatkem živin ze stravy

Marasmus

= **prosté dlouhodobé hladovění** způsobené nedostatečným přívodem jak energie, tak i bílkovin **u dětí do 1 roku**!!, BMI < 19 kg/m^2

- příčina — **nedostatek stravy → spotřeba vznitřních zásob** (glykogen, tuk, svalové bílkoviny) — například i kvůli mentální anorexii
- následek — **ztráta tělesné tuku a svalstva** (projevem ztráta hmotnosti) → hubnutí, svalová slabost, apatie → úmrtí na orgánové selhání nebo infekční komplikace (z imunodeficitů) — nepozorujeme otoky
- terapie — **nutriční podpora** → schopna obnovit anabolismus

Proteo-energetická malnutrice (PEM)

= obdoba předchozího jen u starších dětí a dospělých

- **hypothalamus při dlouhodobém hladovění:**
  - T_4 → rT_3 namísto T_3 → ↓termogeneze a ↓metabolismu
  - ↓katecholaminy produkované nadledvinami → bradykardie, ↓TK, ↓termogeneze
  - → → ↓REE (klidový energetický výdej, prevence nutnosti proteolýzy)
- **důsledky dlouhodobého hladovění (marasmus, PEM):**
  - hmotnost — úbytek (ztráta 40% je závažná)
  - svaly — atrofie, slabost
  - KVS — ↓srdeční činnost → ↓SV, ↓TK (nakrmení → převrat v hypertenzi)
  - respik — ↓kontraktilita dýchacích svalů → ↓ventilace a ↓dechové objemy
  - GIT — ↓střevní motilita → atrofie střevní sliznice, zácpa + ↓sekrece pankreatické šťávy → malabsorpční syndrom
  - imunita — leukopenie a leukocytární dysfunkce → časté infekce
  - krev — anemie, trombocytopenie
  - ledviny — ↓koncentrační schopnost ledvin
  - hojení — zpomaleno a zhoršeno

Kwashiorkor

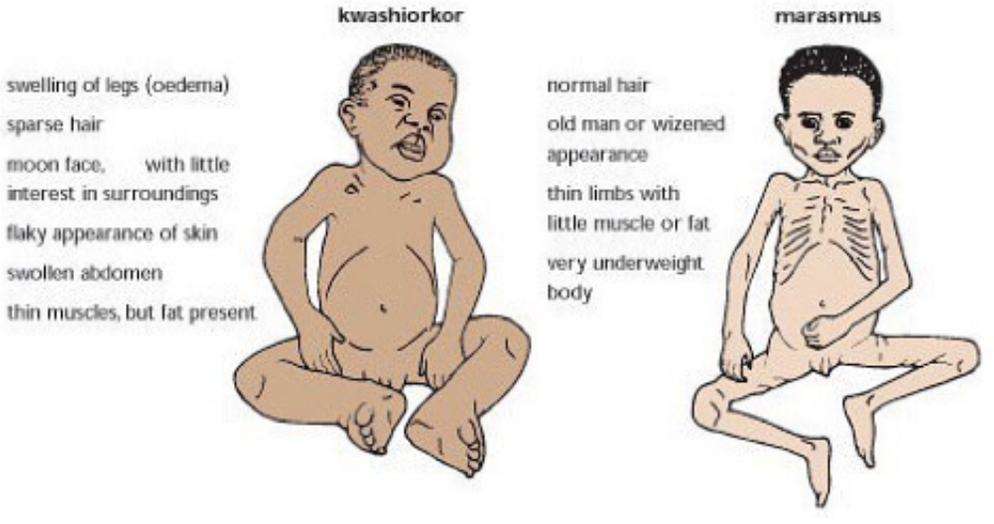
= nedostatečný příjem bílkovin při dostatečném krytí energetických požadavků

- zpravidla u dětí v Africe po časném odstavení od prsu
- důsledky vychází z **<u>hypoproteinemie</u>**:

  →**otoky**, **hepatomegalie**, změny na kůži a vlasech

  →zvýšená náchylnost k infekcím respiračním a alimentárním

  →poruchy růstu
- příznaky — **steatóza jater**, poruchy kůže a CNS, bývá **anemie**, **hypokalemie**, **hypofosfatemie**, **hyperchloremická MAc**, **hypotenze**, **bradykardie**, **hypotermie**



Kwashiorkor-like (stresové hladovění)

- rozeznáváme 3 stupně:
  0. stupeň — mentální anorexie
  1.stupeň — deprese, demence, většina chirurgických zákroků
  2.stupeň — traumata, popáleniny, sepse
- přítomny **otoky**
- **hypermetabolismus**
- **negativní dusíková bilance** (nastupuje dříve než u marasmu, u marasmu celou akci proteolýzy brzdí hypotalamus)

Kachexie (nádorová vyhublost)

- problematika je komplexní
- ↑potřeba příjmu živin a energie
- produkce cytokinů nádorovou tkání (TNF, IL-1, IL-6, proteolýzu indukující faktor) → anorexie
- účinky protinádorové léčby — zvracení, průjem

Mentální anorexie (anorexia nervosa)

= chronické onemocnění charakterizované cílevědomým snižováním tělesné hmotnosti, a to nejčastěji tak, že jedinci výrazně omezují příjem potravy

- někdy je omezení příjmu potravy doprovázenou nadměrnou fyzickou aktivitou, zneužíváním projímadel / diuretik, vyvoláváním zvracení
- důsledky — **metabolické, endokrinní a jiné změny**
- prevalence — **zejména mezi mladými ženami** (nejčastěji puberta a dospívání)
- etiologie — zejména **psychosociální** (šikana apod.)

Důsledky mentální anorexie

- stejné jako u sekundární proteinové a energetické malnutrice

1) **vycházející z malnutrice (nedostatek proteinů či energie)**
   - **hmotnost — úbytek (ztráta 40% je závažná)**
   - **svaly — atrofie, slabost**
   - **KVS — ↓srdeční činnost → ↓SV, ↓TK (nakrmení → převrat v hypertenzi)**
   - respik — ↓kontraktilita dýchacích svalů → ↓ventilace a ↓dechové objemy
   - GIT — ↓střevní motilita → atrofie střevní sliznice, zácpa + ↓sekrece pankreatické šťávy → malabsorpční syndrom
   - imunita — leukopenie a leukocytární dysfunkce → časté infekce
   - krev — anemie, trombocytopenie
   - ledviny — ↓koncentrační schopnost ledvin
   - hojení — zpomaleno a zhoršeno
2) **sekundární endokrinopatie**
   - **↓gonadotropin** → ↓LH, FSH → ↓libido a amenorea
   - **↑kortikotropin**
   - **↓ILP (inzulin-like growth factor)** → ↑lipolytický efekt růstového hormonu (ten má zachovalou normální hladinu) → ztráta tukové tkáně a svalů
3) **metabolické poruchy**
   - **hypoosmolarita ECT** (přesuny tekutin do ICT → edém buněk)
   - hypotermie, vypadávání vlasů

Mentální bulimie

= chronické onemocnění, pro které jsou charakteristické epizody přejídání po nichž následují výčinky, které vyústí v cílenou vůli snížit svou hmotnost — nejčastěji zvracením (volním či i farmakologicky vyvolaným), diuretiky nebo projímadly, zvýšenou fyzickou aktivitou

- **tělesná hmotnost bulimiček je většinou normální!**
- prevalence — hlavně mladé ženy
- etiologie — psychosociální X ↓produkce některých neuropeptidů
- v patogenezi epizod přejídání se podle některých teorií uplatňuje snížená sekrece CCK → vede k nedostatečné inhibici centra hladu

Důsledky mentální bulimie

- v podstatě důsledky protrahovaného zvracení anebo abúzu diuretik či projímadel
  1) **MAl — hypochloremická hypokalemická** MAl → možný vznik arytmií a kaliopenické nefropatie
  2) **záněty jícnu**
  3) **degenerace plx. myentericus** ve střevě v důsledku abúzu projímadel
- **úbytek váhy a amenorea nebývají přítomny**

Refeeding syndrom

= soubor metabolických abnormalit vznikajících jako důsledek obnovení příjmu potravy — modelová situace při osvobození vězňů z koncentračních táborů (umřeli na srdeční selhání)

- nejrychleji se vstřebávají do krve cukry → **rostoucí glykemie + inzulin → obnova funkce ATP pump** → ovlivnění iontových kanálů — masivní přestup Mg, fosfátů a K+ do ICT

→ **hypokalemie**, **hypomagnesemie**, **hypofosfatemie**

Projevy

- svalová slabost
- retence Na a vody
- psychické změny až parestezie
- z hypokalemie — až maligní arytmie a srdeční selhání

25 — Poruchy metabolismu lipoproteinů

HYPERLIPOPROTEINEMIE, HYPOLIPOPROTEINEMIE PRIMÁRNÍ A SEKUNDÁRNÍ — PŘÍČINY, PREVENCE, DŮSLEDKY.

Metabolismus lipoproteinů

Lipoproteiny

- **lipoproteiny** = částice s vysokým obsahem lipidů, které v plazmě zajišťují transport MK, cholesterolu a esterů, fosfolipidů — tyto látky jsou silně hydrofobní, ale právě uspořádání lipoproteinu umožňuje jejich transport i přes hydrofobitu
  = transportní formy lipidů
  - jádro tvořeno hydrofobními látkami, tj. estery cholesterolu a TAG
  - obal tvoří hydrofilní vrstva z cholesterolu a fosfolipidů
  - mezi sebou se liší poměrem obsaženého TAG a cholesterolu + typem apoproteinu
- pro vstřebávání z GIT a metabolismus je nezbytné:
  a) **dostatek lipáz** (linguální, žaludeční, pankreatikcká, fosfolipázy, cholesterolesteráza)
  b) **dostatek žluči** (žlučových kyselin) **pro emulgaci** tuků ve střevě
  c) **dostatečná koncentrace lipoproteinové lipázy LPL** (**pod vlivem inzulinu**) — uvolnění TAG z chylomikronů, VLDL
  d) **dostatečná produkce jaterní lipázy** (rozkládá TAG v játrech)
  e) **LDL-receptor** (ligandem APO B100)
- obecné složení lipoproteinové částice:
  1) jádro — hydrofobní — cholesterolester, TAG, MK
  2) zevní vrstva — hydrofilní — cholesterol, fosfolipidy
  + na povrchu **apolipoproteiny** (APO):
  - **APO C-II** — aktivuje LPL (lipoproteinovou lipázu)
  - APO A-I — aktivuje LCAT (lecitin-cholesterol-acyl-transferáza)
  - APO E — ligand pro LRP receptor v játrech
  - **APO B100** — ligand LDL částic pro LDL-receptor na buňkách
  - APO B48 — strukturní protein chylomikronu

typ lipoproteinu	zdroj	významné apoproteiny	transportují hlavně
chylo-mikróny	střevo	B-48, C-II, E	TAG z potravy do extrahepat. tkání
VLDL	játra	C-II, B-100	nově syntetizované TAG do tkání
IDL	VLDL	B-100	zbytky VLDL do tkání
LDL	VLDL	B-100	cholesterol do tkání
HDL	játra	A-I, E, C-II	cholesterol z tkání zpět do jater

- dělení lipoproteinů dle místa vzniku:
    1. **chylomikrony** — tvorba ve střevě — **nascentní chylomikron** → lymfa → krev → v krvi přes APO C-II aktivují LPL endotelu → LPL odštěpuje MK z TAG chylomikronu → glycerol + **chylomikronový zbytek** putují do jater → v játrech se chylomikronový zbytek váže přes APO E na LRP → endolýza → lysozomální degradace
    2. **VLDL** — tvorba v játrech — **nascentní VLDL** → do krve → pomocí APO C-II rovněž **aktivace LPL → vzniká IDL → při styku s HDL** je APO C-II a APO E přeneseno na HDL a naopak z HDL se přenese cholesterolester → **vzniká LDL s APO B100**
    3. **LDL** — vzniká v plazmě z VLDL, IDL — v periferii se váže na buňky obsahující **LDL-receptor pro APO B100 → uvolnění cholesterolu** (nezbytné pro tvorbu steroidních hormonů, ale jinak je součástí všech buněk)
    4. **HDL** — vzniká v játrech (obsahuje APO A-I a CETP — **nascentní HDL** → v krvi HDL přes APO A-I **aktivuje LCAT**, díky níž přenese acyl na cholesterol za vzniku cholesterolesteru a lysolecitinu — takto **vychytává volný cholesterol** → při střetu s IDL **přenese přes CETP cholesterolester na LDL a sama přijme APO C-II a APO-E → putuje do jater**
- důležité proteiny — enzymy a receptory:
    - **lipoproteinová lipáza (LPL)** — uvolňuje MK z TAG v chylomikronech nebo VLDL, obsažena v endotelových buňkách, aktivována APO C-II
    - **jaterní lipáza** — hydrolyzuje TAG v játrech (konverze IDL na LDL), aktivace APO E
    - **LDL-receptory** — ligandem APO B100 — po navázání endocytóza → lysozomální hydrolýza CHE na CH a E → zabudování CH do membrány nebo tvorba steroidních hormonů
        - nachází se na různých buňkách, hojně na hepatocytech
        - při oxidačním stresu dochází k **lipoperoxidaci** (**modifikaci**) **APO B100** → receptor jej nerozezná, rozeznají jej speciální receptory (**scavenger receptory**) makrofágů — ty se přemění v pěnité buňky (lipofágy) → **ateroskleróza**
- vliv hormonů na metabolismus tuků:
    1. **inzulin** — aktivuje LPL, stimuluje **lipogenezi**, inhibuje lipolýzu
    2. **kortizol** — vysoké hladiny → ↑lipolýza
    3. **STH** — vysoké hladiny → útlum inzulinu → ↑lipolýza
    4. **prolaktin** — vysoké hladiny → ↑lipolýza
    5. **hormony štítné žlázy** — v závislosti na hladině — stimulace syntézy, mobilizace i degradace tuků, převládá katabolismus
    6. **adrenalin** — lipomobilizační účinky v tukové tkáni

Poruchy metabolismu lipoproteinů

- správný metabolismus lipoproteinů vyžaduje souhrn všech výše zmíněných faktorů
- porucha metabolismu může být:
  A) vrozená — defektní geny pro apoproteiny, enzymy či receptory
  B) multifaktoriální — genetické predispozice + životní styl (hlavně výživa)
- z hlediska patofyziologie dělíme poruchy na:
  1. **hyperlipoproteinemie**
  2. **hypolipoproteinemie**
- hyperlypidemie = zvýšení koncentrace TAG nebo CH v krvi

Referenční hodnoty

- celkový cholesterol **< 5,0 mmol/l**
- LDL-cholesterol **< 3,0 mmol/l**
- TAG **< 1,7 mmol/l**
- HDL-cholesterol **> 1,0 mmol/l (muži), > 1,2 mmol/l (ženy)**
- Aterogenní index (=celkový cholesterol / HDL-cholesterol) **< 5**

Hyperlipoproteinemie

= zvýšení koncentrace jednoho i více typů lipoproteinů v plazmě

- dělení podle etiologie:
  I. **primární** = geneticky podmíněné poruchy (asi 60%)
  II. **sekundární** = důsledky jiných chorob či poruch (asi 40%)
- dělení podle typu zvýšeného lipidu:
  a) hypercholesterolemie
  b) hypertriacylglycerolemie
  c) kombinované poruchy
- dělení podle zvýšeného lipoproteinu (**Fredericksonova klasifikace**):
  typ 1 — ↑chylomikrony
  typ 2a — ↑LDL
  typ 2b — ↑LDL i VLDL
  typ 3 — ↑IDL a chylomikronové zbytky
  typ 4 — ↑VLDL
  typ 5 — ↑VLDL a chylomikrony
- dělení podle dané choroby:
  1. familiární kombinovaná hyperlipidemie
  2. familiární hypercholesterolemie
  3. familiární hypertriacylglycerolemie
  4. familiární defekt LPL a APO C-II

1. Familiární kombinovaná hyperlipidemie

- **nejčastější primární hyperlipidemie** (výskyt 1:100)
- AD dědičnost
- příčina — zýšená tvorba APO B100 / zvýšená sekrece VLDL játry → fenotypy 2a, 2b nebo 4
- bývá spojena s **obezitou, hypertenzí, inzulinorezistencí, metabolickým syndromem, vysokých rizikem ICHS**

2. Familiární hypercholesterolemie

- výskyt 1:500
- AD dědičnost
- příčina — **mutace genu pro LDL-receptor → ↑LDL v plazmě** (typ 2a) → výrazně urychlený vznik a rozvoj **aterosklerózy** → výskyt ICHS v mladém věku (často už po 40. roku)
  - homozygoti pro toto onemocnění umírají bez léčby už ve 20 letech
- příznaky — **arcus lipoides corneae**, **šlachová xantomatóza** (depozita cholesterolu ve šlachách)
- dg. je častá u jedinců s celkovým cholesterolem 8-9 mmol/l a LDL 6-7 mmol/l
- terapie — hypolipidemika (doživotně)
- existuje i **polygenní hypercholesterolemie (nejčastější příčina hypercholesterolemie),** která je výsledkem genetické predispozice a zevních faktorů — většinou u ní nenacházíme xantomy

3. Familiární hypertriacylglycerolemie

- relativně častá
- projevuje se ↑VLDL (typ 4) a často i ↓HDL

4. Familiární defekt LPL a APO C-II

- vzácné AR onemocnění
- defekt LPL způsobuje hromadění chylomikronů (typ 1) → vede k ukládání TAG ve tkáních (k tvorbě xantomů a k hepatosplenomegalii) a k vysokému riziku akutní pankreatitidy
- defekt APO C-II způsobuje hromadění VLDL i chylomikronů (typ 5)

Sekundární hyperlipoproteinemie

= hyperlipoproteinemie, která provází jiné onemocnění

- léčba tedy spočívá hlavně v terapii primárního onemocnění
- nejvýznamnější příčiny sekundární hyperlipoproteinemie:
  1. **obezita** — až 50% obézních, terapií je zejména úprava životosprávy (nízkoenergetická strava a omezení alkoholu)
  2. **DM — inzulin inaktivuje LPL** (→ snažší odbourání TAG) + **inhibuje HSL** (hormon-senzitivní lipáza, → ↓lipolýza)
     - **I. typ = absolutní nedostatek inzulinu** → lipolýza a snížené vychytávání TAG z cirkulace → **hromadění MK v játrech → zvýšená tvorba VLDL**
     - **II. typ = relativní nedostatek inzulinu** — hyperglykemie také vede ke glykaci apolopoproteinů → **defektní LDL i HDL → pěnité buňky**
  3. **alkoholismus —** alkohol-dehydrogenáza spotřebovává NAD+ za vzniku NADH → vlivem ↓NAD+ dochází k inhibici citrátového cyklu, což vede k hromadění acetyl-CoA +

upřednostnění reakce spotřebovávající NADH jako například syntéza MK → zvýšená tvorba VLDL (+ steatóza jater)

4. **cholestáza / primární biliární cirhóza** — vede k hypercholesterolemii, protože ve žluči se vyplavuje cholesterol z těla
5. **nefrotický syndrom a chronické selhání ledvin**
6. **endokrinopatie**
   a) **hypotyreóza**
   b) **hyperkortizolismus (Cushingův syndrom)**
   c) **nadbytek estrogenu**
7. **vlivem léků** — například p.o. antikoncepce, β-blokátory
8. **stres** — stresem navozená hyperlipoproteinemie

Hypolipoproteinemie

= vzácná AR onemocnění

1. Tangierova choroba

- defekt APO A — ↓HDL → vyšší riziko aterosklerózy

2. familiární α-β-lipoproteinemie

- defekt APO B → ↓chylomikrony, VLDL i LDL → nedostatek tuků → nervové a další poruchy

Lipidózy

= geneticky podmíněné enzymopatie, které způsobují poruchu metabolismu lipidů a jejich střádání v různých orgánech, což vede k poškození těchto orgánů

- některé lipidózy mají častější výskyt v židovské populaci

1. Gaucherova choroba (cerebroidóza)

- AR onemocnění — defekt lysozomové β-glukózocerebrosidázy — glukocerebrosid se hromadí ve slezině, játrech, kostní dřeni → **hypersplenismus, spontánní fraktury, hematologické komplikace (pancytopenie)**
- 3 formy dle období manifestace — 1) infantilní (nejtěžší, těžká retardace), 2) juvenilní, 3) adultní

2. Nieman-Pickova choroba (sfingomyelinóza)

- hromadí se sfingomyelin v lysozomech makrofágů → organomegalie, nervové (již v dětství smrtelné) poruchy

3. Tay-Sachsova choroba a Sandhoffova choroba (gangliosidózy)

- akumulace gangliosidů → těžké mozkové poruchy (časná detská úmrtí), slepota

26 — Poruchy metabolismu bílkovin

DUSÍKOVÁ BILANCE, PORUCHY DETOXIKACE A VYLUČOVÁNÍ DUSÍKU, FENYLKETONURIE, HOMOCYSTINURIE — PREVENCE, DŮSLEDKY.

Metabolismus proteinů

- **trávení začíná v žaludku** — **HCl** denaturuje bílkoviny a aktivuje pepsinogen na **pepsin** (endopeptidázy), který štěpí při pH 2-5 proteiny v místě AMK Tyr nebo Phe
- **v tenkém střevě** — přitéká žluč a pankreatická šťáva — ta při pH 7-8 (HCO_3^-) inaktivuje pepsiny a aktivuje pankreatické prekurzory proteáz (**trypsin**, **chymotrypsin**, **elastáza**) → rozklad peptidů na kratší peptidy
- **karboxypeptidáza A** i **B** (pankreatická), **dipeptidázy** a **aminopeptidázy** (na kartáčovém lemu) — štěpí peptidy na tri- a dipeptidy a dále jednotlivé AMK → takto mohou být resorbovány…
  - dipeptidy a tripeptidy — resorbovány jako intaktní molekuly pomocí **symportního nosiče** poháněného gradientem H^+ směřujícím do buňky (**udržován sekrecí H^+**) — jsou vstřebány rychleji než samostatné AMK (difuzí?), poté hydrolyzovány na volné AMK
- **stimulace** glukokortikoidy, **inhibice** inzulinem

Dusíková bilance

= poměr (rozdíl) mezi příjmem a ztrátou dusíku

- protože je dusík hojně zastoupen v AMK, dusíková bilance **odráží metabolismus proteinů**
- normálně je vyrovnaná (tj. příjem N = výdej N)
- doporučený příjem proteinů pro dospělého je 1-2 g/kg/den (pro 70 kg jedince 70-140 g/den — závislost na fyzické aktivitě a konstituci těla)
- příjem — potravou
- **výdej — močí 3-10 g N/den (urea, kreatinin)**, **stolicí** 1-3 g N/den (odloupané epitelie, trávicí enzymy, nestrávené dietní bílkoviny), **kůží** 1-2 g N/den (odloupané epitelie)
- **pozitivní N bilance — převládá příjem**; pozorujeme, když je ↑**spotřeba** bílkovin (tzn. ↑**anabolismu obecně**) — růst, těhotenství, rekonvalescence po nemoci (↑**STH, androgeny**)
- **negativní N bilance — převládá výdej**; pozorujeme, když je ↑**degradace** bílkovin (tzn. ↑**katabolismu obecně**) — poruchy výživy (nedostatečný příjem), katabolické stavy jako poranění a stresová reakce (↑**kortizol, T_4**)

Poruchy detoxikace a vylučování N

- **při metabolismu AMK** (ale také při syntéze hemu, metabolismu purinů a pyrimidinů či činností střevních bakterií) **vzniká amonik $\underline{NH_3}$**
- **NH_3 je výrazně toxický** (hlavně pro mozek), proto musí být dále **metabolizován játry v močovinovém cyklu na močovinu $O=C-(NH_3)_2$** — močovina (urea) je **netoxická a rozpustná ve vodě → snadno se vylučuje močí**
  - močovinový cyklus je energeticky nenáročný
  - močovinový cyklus sehrává roli při alkalóze, naopak syntéza glutaminu z NH_3 převládá při acidóze
- **poruchy močovinového cyklu vznikají v důsledku vrozených enzymopatií:**
  1. **kongenitální hyperamonemie**
  2. **kongenitální citrulinemie**
  3. **kongenitální argininemie**
- poruchy mohou nastat i **při jaterním selhání** — důsledkem je hyperamonemie → NH_3 poškozuje mozek — vzniká **jaterní encefalopatie**
- **při renální insuficienci** — hromadění urey

Poruchy proteinemie

- fyziologický význam plazmatických bílkovin:
  1) **udržování onkotického tlaku plazmy**
  2) **transportní funkce** (hypoalbuminemie může vést k tomu, že je méně léčiva navázáno na albumin, a je tedy zvýšená volná frakce léčiva → ↑účinek léčiva → u těchto stavů nutno podávat nižší dávky)
  3) **imunitní funkce** (komplement, protilátky…)
- koncentrace sérového albuminu představuje 60-70% z celkové bílkoviny (celkem je v krvi asi 70-80 g/l)
  - **albumin — negativní protein akutní fáze** (tzn. klesá při zánětu, infekci, stresu)
  - **prealbumin** — podobný albuminu, jen má **kratší poločas** — díky tomu lze rychleji rozpoznat určité změny
  - **transferrin** — negativní protein akutní fáze, **transportní bílkovina pro Fe** → při nedostatku Fe jeho hladina stoupá → **využívá se k diferenciální dg. anémií**
    → při nadbytku Fe jeho hladina klesá — například při **hemochromatóze** (pozor, když je celková hypoproteinemie, tak je jeho hladina nízká i přes nedostatek Fe v organismu)
- patologické změny:
  a) **hyperproteinemie** — vzniká při čisté dehydrataci
  b) **dysproteinemie** = zmnožení jedné nebo více plazmatických bílkovin
  c) **hypoproteinemie** — mnoho příčin:
     - ↓syntéza — primárně jaterní choroby, sekundárně při malém příjmu AMK (kwashiorkor)
     - ztráty bílkovin — močí (proteinurie — nefrotický syndrom), DM, lupus, stolicí, kůže (významné při popáleninách)
     - ↓vstřebávání v GIT — malabsorpce
     - sekvestrace albuminu do 3. prostorů → ascites

     → důsledkem jsou **otoky** a **ascites** (ze snížení onkotického tlaku)
  d) **paraproteinemie** — nastává při **plazmocytomu** (nádor vycházející z plazmatických buněk) → nadprodukce **monoklonálních imunoglobulinů** (nebo jen lehkých či jen těžkých řetězců Ig) — tzv. paraproteinů
     - paraproteiny v krvi → **hyperviskózní syndrom** → trombózy, neurologické příznaky (poruchy zraku)
     - paraproteiny v moči (precipitace) = **Bence-Jonesova bílkovina** → poškozuje ledviny

Fenylketonurie

= AR dědičné onemocnění — **příčinou je porucha mutace genu pro fenylalaninhydroxylázu**

→ **Phe není možné hydroxylovat na Tyr → Phe se hromadí v těle → poškození myelinizace nervových vláken → mentální retardace batolete**

- z Tyr se tvoří melanin → **protože je nedostatek Tyr, je i nedostatek melaninu** → narušení pigmentace (fotosenzibilita)
- uplatňuje se jiná cesta metabolismu Phe (normálně je minoritní), a to přes **fenylalanin-transferázu**, která dává vzniknou **fenylpyruvátu → fenylpyruvát, fenyllaktát, fenylacetát se nachází v moči (proto název fenylketonurie) → zápach moči po myšině**
- terapie — dieta bez Phe
- po porodu se provádí screening novorozenců, aby se zabránilo jejich mentální retardaci

Alkaptonurie (ochronóza)

= AR onemocnění, **porucha metabolismu Tyr kvůli defektu oxidázy kys. homogentisové**

→ hromadění kys. homogentisové v těle → homogentisát se oxiduje na pigment alkapton → ten je tmavý → **způsobuje zmavé zbarvení moči, potu, skler a chrupavek ušních boltců + poškození chlopní, kloubních chrupavek (artróza), ledvin**

Homocystinurie

= porucha metabolismu Cys a Met (AMK se sírou)

- **typ I — defekt cystationsyntázy** (kofaktor vitamin B_6) — ↑↑**homocysteinemie** — poruchy oka, cévn komplikace (ateroskleróza, trombózy)
- **typ II — defekt resyntézy Met z homocysteinu** (účast B_{12})
- hromadění homocysteinu = **hyperhomocysteinemie** — jeden z rizikových faktorů vzniku a rozvoje **aterosklerózy** (homocystein poškozuje endotel)

Albinismus

= chybění melaninu v kůži, kožních adnexách (vlasy, chlupy, nehty) a oku

- příčinou je **defekt tyrozinázy**, která hydroxyluje Tyr na DOPA (3,4-dihydroxyfenylalanin)
- komplikace — **citlivost k UV** (↑riziko bazocelulárních karcinomů), poruchy zraku, světloplachost

27 — Poruchy metabolismu purinů, pyrimidinů a sacharidů

HYPERURIKEMIE A DNA, GLYKOGENÓZY, GALAKTOSEMIE — PŘÍČINY, PREVENCE, DŮSLEDKY.

Metabolismus purinů

- puriny i pyrimidiny jsou heterocykly, které jsou součástí nukleotidů (resp. nukleových kys.)
- mezi puriny patří **adenin A a guanin G**
- tvoří se **z ribóza-5'-fosfátu** — inhibice metotrexátem, azaserinem
- **degradace** — enzym **xantinoxidáza** zajišťuje jak přeměnu **hypoxantinu** na **xantin**, tak i xantinu na **kys**. **močovou**
- část **hypoxantinu** a xantinu je přeměněna zpět na nukleotidy a využita, jen část je degradována na kys. močovou

adenin → **hypoxantin**
↓
guanin → **xantin** → **kys. močová**

Poruchy metabolismu purinů

1. Hyperurikemie

= ↑koncentrace kys. močové v krvi

- **kys. močová** je jednak konečným produktem metabolismu purinů, jednak pochází z potravy (hlavně maso a vnitřnosti) — nerozpustná slabá kyselina, má antioxidační charakter; dostává se přes GF, ale z 90% se zpětně resorbuje
- hyperurikemii dělíme na:
  1. **primární** — nemá jednoznačně známou příčinu
  2. **sekundární** — má jednoznačně známou příčinu
- k hyperurikemii dochází při:
  a) zvýšeném katabolismu nukleotidů
     1. **cytostatická léčba** — rozpad nádorových buněk včetně jejich DNA
     2. **těžké katabolické stavy**
  b) sníženém vylučování kys. močové
     1. **renální insuficience**
     2. **vlivem thiazidových diuretik**
- **kys. močová se lépe vylučuje v alkalickém prostředí** — proto se při léčbě urolitiázy (způsobena solemi kys. močové, uráty) se moč uměle alkalizuje
- hyperurikemie často **doprovází metabolický syndrom**

2. DNA (pakostnice)

= klinická manifestace hyperurikemie — onemocnění způsobené poruchou metabolismu purinů

- v 90% jsou postižení muži
- dělíme podle příčiny:
  1. **primární** (**idiopatická**, **90%**) — příčina není známa
  2. **sekundární** (10%) — hyperurikemie je důsledkem jiného onemocění (popř. léčby)

- hyperurikemie vede k **tvorbě mikrokrystalů kys. močové** → fagocytóza leukocyty a aktivace zánětu → **fagocyt není schopen krystaly rozložit → rozpadá se a tím uvolňuje hydrolytické enzymy**
- **dnavý záchvat** — vzniká, když se mikrotofy (nahromaděné krystaly urátu v kloubech) rozpadnou (například traumatem) → vzniká **akutní aseptický zánět kloubu**
- krystaly kys. močové se lépe tvoří v chladu — proto snáze vznikají na periferii

Projevy

1. **postižení kloubů** — ve 2 formách:
    1. **chronická dnavá artritida**
    2. **dnavý záchvat** (akutní aseptická artritida)
    - postižené klouby nejčastěji zduřelé, oteklé, bolestivé, kůže teplá, zarudlá a napjatá
    - nejčastěji proximální kloub palce nohy
    - v synoviální tekutině nacházíme mikrotofy (nahromaděné krystalky kys. močové)
2. **postižení ledvin**
    - **urátová nefrolitiáza** (močové kameny z krystalků urátu)
    - **tubulointersticiální nefritida** → vyústí někdy až v ledvinné selhání
    - může dojít i k **akutní dnavé nefropatii** (při náhlém vzrůstu kys. močové v moči → tvorba krystalů → ucpání sběrných kanálů)tak, jako dochází k dnavému záchvatu kloubu,
3. **postižení cév** — akcelerace aterosklerózy

Rizikové faktory

1. **nadpříjem masa a vnitřností, fruktózy**
2. **obezita**
3. **alkohol** (zvyšuje obrat nukleotidů)
4. **některé léky**

3. Lesh-Nyhanův syndrom

- vrozená metabolická porucha — **nedostatek nebo defekt enzymu zajišťujícího regeneraci nukleotidů z purinových bazí** → je zapotřebí zvýšená syntéza purinů → zvýšený metabolismus purinů → důsledkem je **projev hyperurikemie**
- projevy — encefalopatie, spastické obrny, sebepoškozování (okusování nehtů…)

4. Deficit xantinoxidázy

- AR dědičnost — neprodukuje se kys. močová jako konečný produkt metabolismu purinů a je nahrazena hypoxantinem a xantinem — to způsobuje **xantinurii**, ze které vznikají **xantinové kameny**
- doporučuje se vynechání stravy bohaté na luštěniny

Metabolismus pyrimidinů

- puriny i pyrimidiny jsou heterocykly, které jsou součástí nukleotidů (resp. nukleových kys.)
- mezi pyrimidiny patří **cytosin C, uracil U a thymin T**
- inhibice tvory metotrexátem, fluorouracilem
- **degradace** — v játrech na produkty dobře rozpustné ve vodě (kys. β-aminomáselná, NH_3, CO_2, alanin Ala)

Poruchy metabolismu pyrimidinů

- poruchy mají menší význam

1. Hereditární orotacidurie

- AR onemocnění — hromadění kys. orotové (prekurzor pyrimidinů)
- projevy — megaloblastová anemie rezistentní na léčbu vit. B12 a kys. listovou, těžké postižení vývoje

Poruchy metabolismu sacharidů

- většinou jsou včas podchyceny a léčeny dietním omezením

1. DM — viz otázky 122-125

2. Laktózová intolerance

= **deficit** (dospělí) **či úplný defekt** (u dětí, AR) enzymu **laktázy**, přechodně při léčbě širokospektrými ATB

- nerozštěpená laktóza působí v tlustém střevě osmoticky a strhává s sebou vodu → **průjem**, malabsorpce + štěpení střevními bakteriemi → **plynatost**, **malabsorpce**
- prevence — omezit sýry, mléko, tvaroh apod., příp. bezlaktózové potraviny

3. Deficit fruktóza-1,6-bisfosfatázy

= AR onemocnění — vzniká **porucha glukoneogeneze** a **intolerance fruktózy**

4. Intolerance fruktózy

= **enzymopatie** — po požití fruktózy nastává **zvracení**

- protože se hromadí fruktóza-1-fosfát, je **inhibována glukoneogeneze a glykogenolýza → hypoglykemie**

5. Galaktosemie

= různé enzymopatie (například deficit galaktokinázy) s neschopností metabolizace galaktózy → galaktóza či galaktóza-1-fosfát se hromadí v buňkách jater, ledvin, oční čočky a erytrocytů
→ důsledkem je jaterní selhání, tubulopatie (porucha tubulární resorpce), hemolýza, katarakta

- terapie — vyloučení galaktózy ze stravy

6. Glykogenózy

= různé enzymopatie charakteristické neschopností metabolismu glykogenu → glykogen se hromadí v buňkách svalů, srdce, jater (hepatomegalie), ledvin a střeva

- nedostatečná glykogenolýza → hypoglykemie → pro zajištění energie se více využívá lipolýza → hyperlipidemie a ketogeneze → → KAc
- příznaky — rychlá únava svalů

28 — Poruchy metabolismu vitaminů

PATOFYZIOLOGICKÉ ASPEKTY JEJICH PŮSOBENÍ NA ORGANISMUS

Vitaminy

= esenciální složky potravy nezbytné pro normální průběh řady biochemických reakcí

- mnohé jsou součástí koenzymů nebo prostetických skupin enzymů

a) rozpustné v tucích — D E K A

- lipofilita umožňuje jejich skladování v organismu, proto není potřeba jejich každodenní přísun, ale na druhou stranu se špatně vylučují → možná toxicita
- jejich vstřebávání je vázáno na vstřebávání tuků → z toho plyne patologie — když je porucha vstřebávání tuků (nedostatečná sekrece lipáz, nedostatečná emulgace tuků) → porucha vstřebávání vitaminů rozpustných v tucích
- působí prostřednictvím stimulace transkripce jaderné DNA — jejich efekt proto nastupuje s určitou latencí a účniky jsou déletrvající

b) rozpustné ve vodě — B C

- při nadměrném příjmu rychle vylučovány, nedochází k jejich kumulaci

Hypervitaminóza

= nadbytek vitaminů — při nadbytečném příjmu — projevuje se pouze u lipofilních

Avitaminóza

= nedostatek vitaminů

A) absolutní avitaminóza

- vzniká při nedostatečném příjmu v potravě, anebo při poruše jejich vstřebávání (resp. při poruše vstřebávání tuků)

B) relativní avitaminóza

- vzniká při zvýšené spotřebě vitaminů v metabolismu, která není hrazena zvýšeným přívodem v potravě, například **chronická hemodialýza**, **malnutrice** (a jiné katabolické stavy), déle trvající parenterální výživa

Hypovitaminóza

= neúplně krytá potřeba, nebo dočasná karence

- nedostatek v potravě je vzácný (převážně v rozvojových zemích), u nás spíše hypovitaminózy (nedostatek vitaminu C na jaře, při vysokém přívodu sacharidů stoupá potřeba vitaminů B, při užívání hormonální antikoncepce stoupá potřeba vitaminů B, obecně zvýšená potřeba vitaminů v těhotenství)
- ohroženou skupinou jsou **alkoholici** a **toxikomani** — u nich hraje roli jednak snížený přívod vitaminů v potravě a jednak postižení jater
- obecné příčiny hypovitaminózy:
    1. **nedostatek v potravě** — u nás hlavně vitamin D
    2. **porucha vstřebávání**
        1. **obstrukce žlučových cest**
        2. **malabsorpční syndrom** (například nádorové stavy)
        3. **střevní záněty — celiakie, MC**
        4. **onemocnění pankreatu** — nedostatečná sekrece pankreatické lipázy

5. **porucha tvorby vnitřního faktoru** (žaludek) **pro vitamin B_{12}**

3. **zvýšená potřeba**
    1. **těhotenství**
    2. **období růstu**
    3. **nádorová onemocnění**
4. **nedostatečná endogenní tvorba** — při dysmikrobii (K) či nedostatku UV (D)
5. **porucha metabolismu** (vrozená či získaná) **na úrovni skladování, transportu nebo přeměny do aktivní formy** (například defekt hydroxylace 25-hydroxycholekalciferolu na 1,25-dihydroxycholekalciferol v ledvině)
6. **farmakologicky navozená** — ATB dysmikrobie, !pozor antikoagulační léčba warfarinem (cílená hypovitaminóza K)!

Vitamin A (retinol)

- vitamin A_1 (retinol), vitamin A_2 (dihydroretinol)
- provitaminem je žlutý pigment kardotenoid β-karoten, dále likopen

Význam a patogeneze

1. **nezbytný pro syntézu očních barviv — rhodopsin a iodopsin**
    - nedostatek — **šeroslepost** → degenerativní změny sítnice, rohovky i spojivek → zánět až slepota
2. **podporuje normální dělení a diferenciaci epitelu**
    - nedostatek — **metaplazie epitelu**, **keratinizace epitelu**
        a) keratinizace rohovky a spojivek → suchost (**xeroftalmie**) a degenerace (**keratomalacie**) → porucha až ztráta zraku
        b) keratinizace respiračního epitelu → ztráta čistící schopnosti → vyšší náchylnost k infekcím dýchacích cest (**bronchitidy** a **bronchopneumonie**)
        c) keratinizace urotelu → vyšší náchylnost k tvorbě močových kamenů (**urolitiáza**)
3. **nepostradatelný pro dělení a zrání buněk imunitního systému**
    - nedostatek — **imunodeficience** → vyšší náchylnost k infekcím obecně
4. **antioxidační účinky — chrání MK před lipoperoxidací**
    - nedostatek — vyšší míra **oxidativního stresu**

Hypervitaminóza A

- zbarvuje kůži do žluta (**pseudoikterus**)
- akutní projevy — bolesti hlavy, zvracení
- chronické projevy — hubnutí, zvracení, bolesti kloubů a kostí, **hepatomegalie**
- v těhotenství je **teratogenní**

Vitamin D (kalcitriol)

- jednak **přijímán v potravě**, jednak se **syntetizuje v kůži vystavené UV** záření z prekurzoru 7-dehydrocholesterolu
  - v játrech 1. hydroxylace → 25-hydroxycholekalciferol
  - v ledvinách 2. hydroxylace → 1,25-dihydroxycholekalciferol
    — tato hydroxylace je **stimulována hypokalcemií** (ta vede k **vyplavení parathormonu** → ten **aktivuje 1-α-hydroxylázu**) **a hypofosfatemií**
- **příčiny hypovitaminózy:**
  1. nedostatek v potravě
  2. nedostatek UV
  3. porucha absorpce — celiakie, cholestáza, insuficience pankreatu
  4. **jaterní insuficience, porucha ledvin**
  5. **vrozený deficit 1-α-hydroxylázy**

Význam a patogeneze

1. **udržuje rovnováhu Ca^{2+} a fosfátů v plazmě** tak, že **zvyšuje resorpci ve střevě a v ledvinách** a koordinuje resorpci **v kostech**
   - nedostatek:
     a) **u novorozenců — tetanie**
     b) **v dětství — rachitis (křivice)** — porucha vývoje kostí, otevřené fontanely, deformace skeletu (rachitický růženec žeber, změny tvaru tibie, pánevních kostí…), měkké kosti
     c) **u dospělých — osteomalacie** — defekt mineralizace kostí → **patologické fraktury**
     d) **hypokalcemie a hypofosfatemie → křeče**
2. **imunomodulační účinky** — podporuje proliferaci a diferenciaci imunitních buněk
   - nedostatek — **snížená činnost imunity**

Hypervitaminóza D

- akutní — anorexie, poruchy GIT, kachektizace, bolesti svalů a kloubů
- chronická — ektopické kalcifikace v cévách a ledvinách → vyšší riziko aterosklerózy a ICHS, urolitiázy

Vitamin E (tokoferol)

- 8 přirozených sloučenin — α, β, γ a δ tokoferol a α, β, γ a δ tokotrienol

Význam a patogeneze

1. **antioxidační účinky — chrání MK před lipoperoxidací**
   - reaguje s peroxydovým radikálem za vzniku hydroperoxidu a tokoferolového radikálu, který je následně regenerován nějakým donorem H^+ (například vitamin C)
   - zabraňuje lipoperoxidaci LDL či membrány erytrocytů
   - nedostatek — **poruchy NS — parestezie, poruchy reflexů, poruchy čití, zraku, svalová slabost**, vyšší riziko aterosklerózy, nižší přežívání ery
2. **preventivní vliv na riziko nádorů, aterosklerózy a předčasný porod**
   - nedostatek — vyšší riziko těch zmíněných

Hypervitaminóza E

- **výjimečná** (GIT potíže, slabost)

Vitamin K

- vitamin K_1 (**fytomenadion**), vitamin K_2 (**menachinon**), vitamin K_3 (**menadiol**, syntetický)
- K z německého *die Koagulation*
- nezbytný pro **K-dependentní koagulační faktory — II.** (**protrombin**)**, VII.** (**prokonvertin**)**, IX.** (**Christmasův**)**, X.** (**Stuart**-**Prowerové**)**, protein C a S**
- zdroj — listová zelenina (obecně rostliny s fytochinony), střevní mikroflóra

Význam a patogeneze

1. **kofaktor jaterní karboxylázy** — zajišťuje karboxylaci (aktivaci) K-dependentních faktorů — **faktory II, VII, IX, X, protein C a S — přirozené inhibitory koagulace** (jejich nedostatek vede k trombofilním stavům — tzn. protrombogenní)
   - nedostatek — vzácný (po ATB terapii, jaterním selhání, kumarinové terapii) — **hypotrombinemie** (prodloužení protrombinového času) → **vyšší krvácivost**
   - warfarin je inhibitor epoxireduktázy (= enzym regenerující vitamin K)

Hypervitaminóza K

a) **blokuje antikoagulancia (pro trombogenitu)**

b) **hypervitaminóza u těhotných vede k novorozeneckému ikteru**

Vitamin C (kys. L-askorbová)

- většina živočichů si umí vitamin syntetizovat sama — kromě člověka (nemáme L-glukonolakton-oxidázu) → jsme závislí na příjmu potravou, resp. suplementací

Význam a patogeneze

1. **syntéza kolagenu** — kofaktor enzymu účastnícího se syntézy
   - nedostatek — **kurděje (skorbut)** — defekty dásní, zubů, kostí, poškození endotelu kapilár, špatné hojení ran; u dětí **Möller-Barlowova nemoc** — porucha tvorby kostí a subperitoneální krvácení)
2. **antioxidační účinky** — **regeneruje vitamin E, chrání před lipoperoxidací MK**
   - nedostatek — vyšší náchylnost k infekcím
3. **imunomodulační účinky**
   - nedostatek — vyšší náchylnost k infekcím
4. **ovlivňuje vstřebatelnost Fe** — redukuje ho z Fe^{3+} na Fe^{2+}
   - nedostatek — **sideropenická anémie**
5. **chrání před tvorbou nitrosaminů**

Hypervitaminóza C

- dlouhodobě je rizikem pro vznik **urolitiázy**
- při užívání sulfonamidů je kontraindikována suplementace vitaminu C — rovněž to zvyšuje riziko oxalátových močových kamenů

Vitamin B_1 (thiamin)

- nedostatek u alkoholiků a pacientů na hemodialýze, nedostatek v JV Asii

Význam a patogeneze

1. **prekurzor dekarboxylázy kys. hroznové (pyruvátu)** — tzn. potřeba B_1 je tím vyšší, čím vyšší je příjem sacharidů
   - nedostatek — **beri-beri**

a) **vlhká forma beri-beri** — **kardiovaskulární** — hyperkinetická cirkulace + periferní vazodilatace → nutnost zvýšení SV — **selhávání srdce** (někdy masivní dilatace), otoky

b) **suchá forma beri-beri** — **polyneuropatie** — degradace myelinových pochev motorických i senzorických vláken → **parestezie**, **hyporeflexie**, **svalová slabost**

c) **mozková forma beri-beri** = **Wernicke-Korsakoffův syndrom** — vzácná; u chronických alkoholiků; nystagmus, diplopie, bolesti hlavy, nespavost, ataxie, apatie, dezorientace

d) **infantilní forma beri-beri** — zpomalený růst, zácpa, zvracení, edémy

Vitamin B_2 (riboflavin)

- ve všech buňkách ve formě flavinových proteinů — FMN (flavinmononukleotid), FAD (flavinadenindinukleotid)

Význam a patogeneze

1. **účast v oxidoredukčních reakcích** — tzn. pro zpracování sacharidů, bílkovin i tuků
   - nedostatek —**cheilóza** — **ragády koutků**, které jsou **sekundárně infikované**, poté i atrofická glositida, keratitida, dermatitida

Vitamin B_3 (niacin, vitamin PP)

Význam a patogeneze

1. **účast v oxidoredukčních reakcích** — tzn. pro zpracování sacharidů, bílkovin i tuků
2. normální funkce CNS, kůže a GIT
3. **koenzymy NAD** (nikotinamid-adenindinukleotid), **NADP** (nikotinamid-adenindinukleotid-fosfát) — koenzymy řady dehydrogenáz odpovídající za transport H^+ v buňce

Nedostatek

- u osob s vrozenou poruchou resorpce tryptofanu Trp
- **pellagra — tzv. choroba 4D — dementia, diarrhoea, dermatitis, death**
  - u nás projevy nenápadné a plíživé, zahrnují únavu, olupování kůže, pálení jazyka a průjmy

Vitamin B_5 (kys. pantothenová)

Vitamin B_6

- **pyridoxol**, **pyridoxal**, **pyridoxamin** — v játrech konvertovány do aktivní podoby pyridoxal-5-fosfát
- nedostatek **u alkoholiků** a u pacientů užívající **izoniazid**, **estrogeny**, **penicilamin** (působí jako antagonisté pyridoxinu)

Význam a patogeneze

1. **účast na transaminaci a deaminaci AMK**, ale i metabolismu cukrů a tuků
   - nedostatek — **cheilóza, glositida, dermatitida, periferní neuropatie**

Vitamin B_7 (biotin, vitamin H)

Vitamin B_9 (kys. listová, folát)

- významně zvýšená spotřeba v těhotenství a v období růstu, při nádorových stavech
- nedostatek u akoholiků

Význam a patogeneze

1. **nezbytná pro syntézu NK**
    - nedostatek — **megaloblastická anemie**

Vitamin B_{12} (kobalamin)

- v žaludku se B_{12} váže na R-protein (haptokorin) → **haptokorin** je v duodenu trypsinem rozštěpen a B_{12} se váže na **vnitřní faktor** (IF) → komplex B_{12}-IF se **vstřebává v distálním ileu po vazbě na specifický receptor** → v plazmě se B_{12} váže na glykoprotein **transkobalamin II** a je distribuován do všech tkání (hlavně kostní dřeň), nebo uskladněn v játrech
- **vnitřní faktor (IF) je secernován parietálními buňkami žaludku**
  — příčiny nedostatku:
    1. **autoimunitní gastritida** (nejčastěji u nás) — poškození parietálních buněk → achlorhydrie + ↓sekrece IF → kromě nedostatku B_{12} i riziko karcinomu žaludku
    2. **gastrektomie**
    3. **odnětí distálního ilea** a jiné změny ve střevech

Význam a patogeneze

1. **kofaktor enzymů nezbytných pro syntézu DNA a MK** (nezbytný pro přeměnu homocysteinu na methionin)

Nedostatek

a) **megaloblastická hyperchromní (percinózní) anemie** — viz otázku 48; typ makrocytární anemie s MCV > 95 fl, kostní dřeň je hypercelulární (s nezralými prekurzory ery — megaloblasty)

b) **neurologické projevy** — methionin je nezbytný pro tvorbu myelinu → důsledkem je demyelinizace → parestezie, ataxie, hyporeflexie, psychóza, porucha sfinkterů

29 — Poruchy metabolismu mikronutrientů

FE, I, CU, ZN, SE, MN — PŘÍKLADY, DOPADY PORUCH NA ORGANISMUS.

Ferrum, železo Fe

- v těle jsou asi 3 g Fe — hlavně **v Hb a Mb**
- v plazmě je Fe vázáno na **transferrin**, zásobními bílkovinami jsou **ferritin** a **hemosiderin** (při nadbytku)
- **hladina transferinu stoupá při nedostatku Fe a klesá při nadbytku Fe** — pokud je ale celková hypoproteinemie, tak vzrůst transferrinu nenastane ani při nedostatku Fe
- regulována je pouze resorpce Fe, výdej není regulován a je malý
- **přes buněčnou membránu** prochází Fe výhradně ve formě **Fe^{2+}**
- **v transportních a zásobních bílkovinách** je skladováno výhradně ve formě **Fe^{3+}**
- **HCl resp**. **kyselé prostředí žaludku brání tvorbě nerozpustných komplexů Fe**, které se nevstřebávají
- denně se vstřebá asi 1 mg (což hradí denní ztráty, které jsou velmi malé)
- ztráty Fe:
    1. deskvamace buněk
    2. krvácení
    3. menstruace

Porucha metabolismu Fe

- **transferrin** je **negativní** protein akutní fáze, **ferritin** je **pozitivní** protein aktuní fáze — vliv na změny plazmatické hladiny Fe:
    1. **↓hladiny Fe — ↑transferrin, ↓ferritin**
        - při **zánětech, infekcích**, maligních tumorech, **renálních onemocněních**
    2. **↑hladiny Fe — ↓transferrin, ↑ferritin**
        - při **neschopnosti kostní dřeně utilizovat Fe** — a) při aplazii KD, b) deficit B_{12} a kys. listové — netvoří se erytrocyty
        - při hemolytické anemii
        - při akutním onemocnění jater — porucha membrány hepatocytů (uvolnění Fe ze zásob)
        - při hemochromatóze

Nedostatek (deficit) Fe = sideropenie

- příčiny:
    A) z nedostatečného příjmu:
    1. nedostatek v potravě (vzácně)
    2. **resekce žaludku** — porucha vstřebávání Fe
    3. **nedostatečná produkce HCl** → tvorba nerozpustných komplexů Fe
    4. **nedostatek vitaminu C** — nebude zajištěna redukce Fe^{3+} → Fe^{2+}

    B) z nadměrného výdeje:
    4. **krvácení** (hlavně chronické)
    5. **silné menstruace**

- důsledky:
  1. **hypochromní mikrocytární anemie**
     - hladina ferritinu v plazmě je většinou nízká (odráží zásoby Fe)
     - **anemický syndrom**:
       1. bledost kůže a sliznic
       2. únava, pokles tělesné výkonnosti
       3. zadýchávání při námaze
       4. tachykardie, oběhová insuficience (z hypoxie myokardu)
       5. při hemolýze → hyperbilirubinemie až ikterus, hemoglobinemie a hemoglobinurie
  2. **defekty sliznic dutiny ústní a jícnu (jejich keratinizace)**
     - pro oddělení buněk je totiž Fe nezbytné → **sideropenická dysfagie**
  3. **defekty sliznice žaludku → atrofická gastritida + achlorhydrie**
  4. **parestezie**

Nadbytek Fe

- příčiny:
  A) zvýšená resorpce Fe v GIT
     1. **hereditární a sporadická hemochromatóza** — porucha genu HFE vede k nadměrnému vstřebávání Fe
     2. **zvýšený přívod potravou či suplementy**
     3. **neefektivní krvetvorba**

  B) zvýšený příjem parenterálně
     4. **transfuze krve**
     5. **injekce léčiv s Fe**
- důsledky:
  1. **hemochromatóza** — vede k nahromadění Fe v parenchymatózních orgánech (játra, pankreas, myokard) → poškození funkce buněk a **fibróza**
  2. **přetížení tkáňových makrofágů železem** (hlavně ve slezině a kostní dřeni) — po transfuzích
  3. **Fentonova reakce** → vznik ROS → oxidativní stres

Hereditární hemochromatóza

= AR onemocnění s mutací genu HFE se zvýšeným vstřebáváním, potažmo střádáním Fe v organismu

→ **jaterní cirhóza**, **kardiomyopatie** (srdeční selhání v mladém věku), **hypogonadismus**, **bronzový diabetes** (to je důsledek přetížení pankreatu železem → zničení Langerhansových ostrůvků → snížená sekrece inzulinu)

- terapie — venepunkce

Magnesium, hořčík Mg

- snižuje nervosvalovou dráždivost a svalovou kontraktilitu
- převážně intracelulární (vázáno na ATP)

A) nedostatek Mg

- příčiny:
  1. **nedostatečný příjem**
  2. **porucha vstřebávání**
  3. **alkoholismus**
  4. **endokrinní poruchy (hypertyreóza, hyperaldosteronismus)**
  5. **zvýšené ztráty ledvinami**
  6. **vlivem léků**
- důsledek — obdobné příznaky jako u **hypokalcemie** (↓Ca) → nadměrná svalová dráždivost špk křeče, tetanie, porucha srdeční činnosti, parestezie
- kombinace hypomagnesemie s hypokalemií → závažné arytmie

B) nadbytek Mg

- příčiny:
  1. **renální insuficience**
  2. **výrazný příjem potravou** (i součástí léků)
- důsledek — útlum neuromuskulární dráždivosti, deprese CNS, oběhové poruchy, nedostatečnost nadledvin

Cuprum, meď Cu

- většina vázána na bílkovinu **ceruloplazmin**
- součást řady enzymů — cytochrom c-oxidáza, superoxid-dismutáza
- nedostatek ceruloplazminu → **hypokupremie** (nedostatek Cu v krvi) a akumulace Cu ve tkáních (mozek, játra) → Wilsonova choroba

Wilsonova choroba

= AR onemocnění způsobené defektem genu pro ATP-ázu transportující Cu^{2+} → Cu se méně váže na ceruloplazmin, méně se vylučuje žlučí a ukládá se ve tkáních (mozek, játra, ledviny, rohovka) → zánět jater, cirhóza, poškození extrapyramidového systému CNS, poškození ledvin

- pozorujeme **Kayser-Fleischerův prstenec** — nazelenalý prstenec na okraji rohovky

Zincum, zinek Zn

- kofaktor řady enzymů
- významný pro růst, reprodukční funkce, inzulin v pankreatu skladován v komplexu se Zn

A) nedostatek Zn

- **těžká porucha růstu, hypogonadismus**
- u nás spíše mírnější nedostatek — u chronicky dialyzovaných, cirhotiků, opakované infekce, trvalé průjmy, nefrotický syndrom → poruchy fertility
- kožní poruchy — **alopecie**, **dermatitida**, **keratinizace**
- v těhotenství je Zn významný pro vývoj plodu; jeho koncentrace v krvi matky klesá, protože aktivně přestupuje přes placentu

B) nadbytek Zn

- nadměrný přívod (vdechováním, z dialyzačního zařízení) toxický → horečka, kašel, bolesti hlavy, anemie

Manganum, mangan Mn

- význam pro enzymy
- nedostatek (vzácný) — krvácení — nedostatečný účinek vitaminu K
- toxické účinky (horníci — vdechování) — slabost, anorexie, bolesti hlavy, křeče, dlouhodobé vystavení poruchy extrapyramidového systému

Selenium, selen Se

- součást glutathion-peroxidáz — **nezbytný pro správnou funkci antioxidantů**
- **regulace syntézy hormonů štítné žlázy**
- obsažen v bičíku spermií
- deficit — kardiomyopatie, myopatie

Iodum, jód I

- nutný pro funkci štítné žlázy, součást jejich hormonů
- u nás se nejí tolik mořských ryb, a proto je u nás endemický nedostatek — proto se iodizuje sůl, čímž se zajišťuje suplementace jódem — ten je nezbytný zejména v těhotenství a u kojenců
- nedostatek — struma, hypotyreóza, v dětství kretenismus



3. Patofyziologie
GIT



30 — Patofyziologie jícnu

JÍCNOVÉ SYMPTOMY, GASTROEZOFAGEÁLNÍ REFLUX, MOTORICKÉ PORUCHY.

Fyziologie jícnu

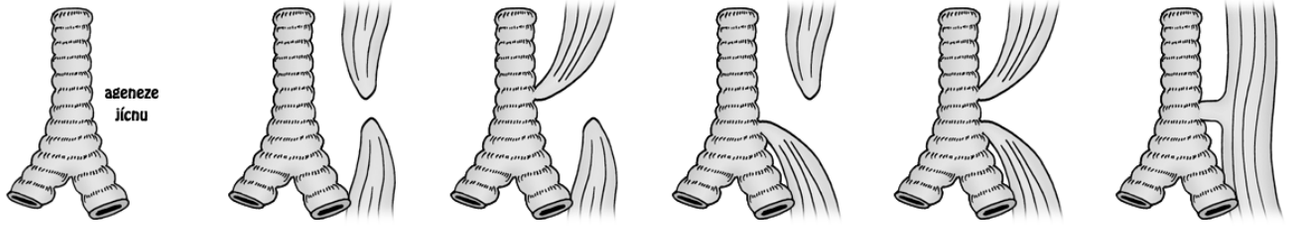
- jícen je asi 30-40 cm dlouhá trubice navazující na hltan a ústící do žaludku
- funckí je posun rozžvýkané potravy peristaltickými pohyby jícnu do žaludku
- horní ⅓ jícnu příčině pruhovaná svalovina, další ⅓ smíšená a poslední ⅓ hladký sval
- horní jícnový svěrač (m. cricopharyngeus) — příčně pruhovaný sval
- dolní jícnový svěrač — hladký sval — těsně předtím, než sousto doputuje do distální části jicnu, se svěrač povoluje, jinak je uzavřený, aby bránil refluxu kyselé žaludeční šťávy
- na správné funkci dolního svěrače se podílí bránice a bráničí hiatus

Vrozené poruchy jícnu

Atrézie jícnu

= vývojová vada jícnu, kdy je **jícen slepě ukončen, a často je píštělí spojen s tracheou — tracheoezofageální píštěl** (až v 90%), díky čemuž vzniká riziko aspirace potravy

- klinický obraz — brzy po narození zahleňování úst a nosu pěnovitou tekutinou, dušnost, cyanóza (dána aspirací slin či potravy)



Jícnové symptomy

- **Odynofagie**

  = bolestivé polykání

  - podezření na:

    a) **přítomnost ulcerací** (následek užívání léků — tetracykliny, NSAID)

    b) **zánět jícnu** (kandidóza u imunodeficitních pacientů)

- **Regurgitace**

  = zpětné pronikání potravy do dutiny ústní

- **Pyróza** (pálení žáhy)

  = nejčastěji důsledek gastroezofageálního refluxu

- **Dysfagie**

  = porucha polykání, obtížné polykání spolu s distenzí jícnu a obtížné polykání s nevolností

  - příčiny:

    A) funkční porucha motility (zeslabení peristaltiky — DM, sklerodermie)
    — tyto dysfagie bývají **intermitentní**

B) mechanická obstrukce
— tyto dysfagie bývají **progredující** (zprvu porucha polykání tuhých soust, později i tekutých)

- dělení dysfagií dle místa postižení:

1. **Orofaryngeální dysfagie** — vzniká při poruše žvýkání, sekrece slin nebo iniciace polknutí → vede k retenci potravy a k riziku aspirace
   - příčiny:
     1. **myopatie žvýkacích svalů**
     2. **poliomyelitida**, **myastenia gravis**
     3. **neurologické poruchy** — úrazy hlavy, léze hlavových nervů, ALS, Parkinson
     4. **Sjörgenův syndrom = chronické zánětlivé AIO exokrinních žláz** (slinných, slzných, pankreatických) → vede k jejich destrukci — destrukce slinných žláz vede k nedostatečné sekreci slin → **xerostomie** a **dysfagie**
     5. **záněty (tonsilitis) či nádory v oblasti hltanu**
     6. **Zenkerův divertikl**
2. **Ezofageální dysfagie** — ztížený transport sousta jícnem, způsobeno mechanickou obstrukcí
   - příčiny:
     1. **slizniční léze jícnu** — peptické jícnové vředy při chronickém gastroezofag. refluxu, tumory jícnu a srýsty vlivem refluxu, Barretův jícen, divertikly
     2. **extraezofageální tlaky** — struma, thymom, lymfogranulom, aneuryzma aorty, nádory
     3. **poruchy motility jícnu** — achalázie, Chagasova nemoc, sklerodermie, difúzní spazmy jícnu

Motorické poruchy motility jícnu

I. Primární

1. Achalázie jícnu

= **neschopnost relaxace dolního svěrače jícnu + zástava peristaltiky → vyšší intraluminální tlak v jícnu než v žaludku → dilatace a prodloužení jícnu → hromadění potravy v jícnu**

- příčinou je **porucha myenterického plexu** (kvůli snížení počtu gangliových buněk) a **porucha n. vagu** (degenerace myelinových pochev) **+ ↓produkce NOS ve stěně jícnu** — NO působí jako inhibiční neurotransmiter — při chybění NO není relaxace svěrače
- projevy — **ezofageální dysfagie**, úbytek hmotnosti, bolesti (z ezofagitidy)
- riziko aspirace potravy a následná pneumonie

2. Chagasova choroba (americká trypanosomiáza)

- způsobena prvokem *Trypanosoma cruzi* (výskyt ve Střední a Jižní Americe)
- **neurotoxin** *Trypanosoma cruzi* **poškozuje axony VNS** → postiženo je hlavně GIT a KVS **→ zvětšení jícnu + megakolon**

3. Difuzní spazmy jícnu

= neznámá etiologie, podobnost s achalázií (ale bez poruchy plx. myentericus)

4. Poruchy vagové inervace

II. **Sekundární** (při systémových onemocněních)

1. **poruchy pojiva** — sklerodermie, amyloidóza, SLE, Raynaudova nemoc
   - postižen je celý GIT, nejčastěji jícen
2. **poruchy nervosvalové ploténky** — myastenia gravis
3. **poruchy NS** — Parkinson
4. **poruchy štítné žlázy, DM**

Gastroezofageální reflux

= **retrográdní posun žaludečního obsahu do jícnu (včetně HCl a pepsinu)**

- fyziologicky je sporadický — při polykání, říhání
- patologicky vede k **refluxní ezofagitidě, ulceracím, krvácení, jizvám a srůstům, Barretově jícnu**
- příčiny:
  1. **porucha antirefluxního mechanismu**
     - antirefluxní mechanismus — zajištěn dolním jicnovým svěračem → klidový tonus musí být větší než tlak v žaludku, roli hraje délka intraabdominálního jícnu s dolním jícnovým svěračem a Hisův úhel
  2. **změna anatomických poměrů na přechodu jícnu a žaludku (hiátová hernie)**
  3. **zpomalení vyprazdňování žaludku**
     - delší stagnace potravy v žaludku → distenze žaludku → dilatace kardie špk zkrácení jícnu s dolním jícnovým svěračem
     - excesivní duodenogastrický reflux → zpomalené vyprazdňování žaludku
  4. **duodenogastrický reflux**
     - může se podílet na vzniku Barretova jícnu i v klidovém stavu (při prázdném žaludku — například v noci) → žluč v žaludeční šťávě → metaplazie
  5. **snížení jícnové očisty (clearence) od potravy a žaludečních šťáv**
     - jícnová clearence zajištěna a) vznikem peristaltické vlny po refluxu potravy zpět do jícnu, b) neutralizací kyselin slinami (sníženo ve spánku, při kouření, xerostomii), c) rezistence sliznice jícnu (krevní zásobení, funkční stav jícnu)
- podpůrné mechanismy — **obezita**, **těhotenství**, **kouření**, čokoláda, česnek, cibule, sladké limonády, léky (antagonisté Ca kanálu, nitráty, β-blokátory, opioidy…)

Gastroezofageální refluxní nemoc (GERD)

= široké spektrum postižení vzniklé kvůli gastroezofageálnímu refluxu

- komplikace vznikají, když se objeví zánět — **refluxní ezofagitida**
- projevy — **regurgitace, pyróza, dysfagie, odynofagie, kašel, laryngospazmus a bronchospazmus, astma bronchiale**

Refluxní ezodagitida

= chronický zánět jícnu vznikající na podkladě GERD

- komplikace zánětu:
  - eroze, ulcerace, striktury a krvácení
  - **Barretův jícen**

    = **metaplazie** — dlaždicový epitel jícnu nahrazen cylindrickým epitelem z žaludku, který je odolnější

= **prekanceróza** → adenokarcinom žaludku

- klinický obraz:
  - **pyróza** — zpočátku jen u některých jídel (káva, alkohol), poloha vleže k ní přispívá (mizí vliv gravitace) → riziko aspirace navrácené potravy → zánět hrtanu a průdušek (způsobený regurgitací i aspirací) — **chronický chrapot, noční kašel, někdy až astmatický záchvat, udušení, rozvoj ARDS** (ohrožení života)
  - **regurgitace** žaludečního obsahu do jícnu
  - **zápach z úst, kazivost zubů**
  - **dysfagie, odynofagie**
  - **říhání, záchvatovité slinění, nevolnost, zvracení**
  - **bolest na hrudi** (df. dg. peptický vřed, angina pectoris)

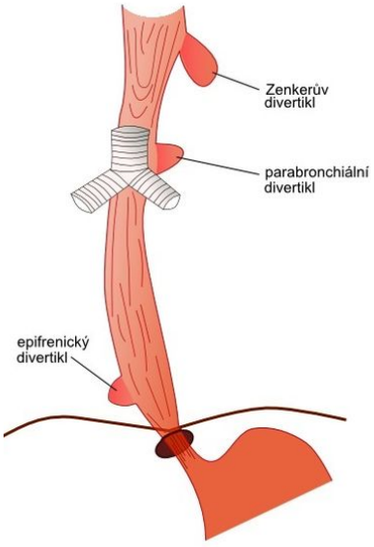
Záněty jícnu

A) akutní — nejčastější příčinou je **gastroduodenální reflux**, dále například bakteriální toxiny, poleptání kyselinami a louhy, těžké popáleniny

B) chronické — nejčastější příčinou je **gastroezofageální reflux**

- komplikace **erozí**, **vředem** (gastroezofageální reflux, peptické vředy, hiátové hernie)
- nějčastěji vznikají nad stenózami (například kvůli jizvám, achalázii nebo nádorům)

Jícnové divertikly



- **divertikl = výchlipka stěny dutého orgánu**
- rozdělení dle mechanismu vzniku:
  1. **pulsní** — ze zvýšení intraluminálního tlaku
  2. **trakční** — ze zvýšení tahu stěny jícnu
  3. **trakčně pulzní** — z kombinace předchozích
- rozdělení dle zastoupených vrstev
  1. **pravý** — tvořen všemi vrstvami stěn
  2. **nepravý** — skrze svalovinu se vychlipuje sliznice a submukóza
- rozdělení dle lokalizace:

1. hypofaryngeální (Zenkerův)

= **pulzní nepravý** divertikl vychlipující se mezi pars thyreopharyngea a cricopharynge m. constrictor pharyngis inf.

- příčinou je zvýšený tonus horního jícnového svěrače (krční achalázie)
- **příznaky** — dysfagie až odynofagie, foetor ex ore, vyklenutí při polknutí se zakloněnou hlavou
- **riziko aspirace a bronchopneumonie**

2. parabronchiální

= **trakční pravý** divertikl v oblasti bifurkace trachey

- **příčinou je tah za stěnu jícnu jizevnatým zánětem mediastinálních uzlin**
- většinou asymptomatický

3. **epinefrický**

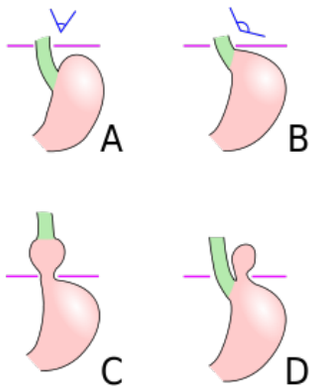
= **pulzní nepravý** divertikl nad dolním jícnovým svěračem

- **příčinou je achalázie jícnu = ↓relaxace dolního jícnového svěrače**
- příznaky — regurgitace v noci, dysfagie

Hiátová hernie

= **proniknutí části žaludku do hrudní dutiny otvorem v bránici**

- v patogenezi se uplatňuje **zvýšený nitrobřišní tlak**, chronická zácpa, ascites nebo gravidita
- komplikací je akutní **uskřinutí části žaludku** v bráničním otvoru, návraty potravy (→ aspirace, pneumonie)
- typy hiátových hernií:
  - A) normální anatomie
  - B) prestádium hernie
  - **C) skluzná hernie** — žaludek se vyklenuje tak, že se posunuje abdominální část jícnu i gastroezofageální junkci do mediastina
    - příčinou je hlavně vrozené rozšíření otvoru v bránici
  - **D) paraezofageální hernie** — část žaludku se posune nad bránici, ale jícen ústí normálně



Mallory-Weissův syndrom

- vzniká jako důsledek opakovaného a usilovného zvracení (často po alkoholovém excesu)

= **krvácení, které je způsobeno vznikem podélných trhlin ve sliznici jícnu v oblasti ezofagogastrické junkce** — trhliny obvykle zasahují sliznici a submukózy až po muscularis propria

- projevem je krvácení do GIT (meléna, event. hemateméza)

Jícnové varixy

- při portální hypertenzi
- krvácení z varixů (například vyvolané kašlem či endoskopickým vyšetřením) je život ohrožující stav

Nádory jícnu

A) benigní — méně časté (leiomyom, hemangiom…)

B) maligní — častější, adenokarcinom (Barretův jícen)

31 — Gastritidy

AKUTNÍ, CHRONICKÉ, SPECIÁLNÍ FORMY — ETIOLOGIE, PŘÍKLADY, NÁSLEDKY.

Akutní gastritida

= **zánětlivý proces** projevující se různým postižením žaludeční sliznice **od hyperemie přes eroze až ulcerace** → mohou být **příčinou akutního krvácení** do GIT i mimo něj

- má pouze dočasný (přechodný) charakter
- projevy — **bolest břicha**, **nauzea**, **zvracení** (± **hematemeze**), **meléna** (akutní erozivní gastritis), může být **asymptomatická**

Patogeneze

- mechanismus vzniku akutního zánětu žaludku není zcela jasný
- v etiologii se uplatňují následující faktory:
  - velké dávky NSAID, cytostatika
  - nevhodná strava (živočišné tuky, koření), produkty závadného jídla
  - nadměrná konzumace alkoholu, kouření
  - systémové infekce (například salmonelóza), uremie, těžké stresové stavy (trauma, popáleniny, stavy po OP), ischemické poškození a šok, mechanické trauma (například nasogastriální intubace), ionizační záření

Morfologie

- akutní gastridita může být:
  a) lokalizovaná
  b) difúzní
- makroskopicky se jeví od prostého **překrvení** až po tvorbu **erozí**
  - hemoragie a eroze (tzv. **erozivní gastritidu**) můžeme pozorovat endoskopicky
- mikroskopicky je **sliznice překrvená, edematózní, stroma zánětlivě infiltrováno** především neutrofily (ale mohou být i lymfocyty), v žaludečních jamkách je zjevná regenerace epitelu
- pokud pomine příčina, akutní gastritida se zahojí během několika dní s kompletní reepitelizací žaludeční sliznice — pokud příčina přetrvá, gastritida přechází do chronicity

Klinický obraz

- může být zcela **asymptomatická**
- mírné příznaky — **nauzea**, **bolesti břicha**, **zvracení** či **hemateméza**, **meléna**
- akutní erozivní gastritida může vyvolat masivní, **život ohrožující krvácení z perforace žaludeční stěny**
- po poleptání korozivní gastritis

Chronická gastritida

= **chronický zánětlivý proces** ve sliznici žaludku, který **může vést k atrofii sliznice nebo metaplazii** (pylorického či střevního epitelu)

- obvykle **nejsou přítomny eroze** — **atrofická sliznice je nízká, hladká, buňky hlavní** (pepsinogen) **i parietální** (HCl, vnitřní faktor) **jsou redukované**
- nejdůležitější etiologická asociace je infekce ***Helicobacter pylori***

Morforlogie

- dělení dle hloubky:

1. Povrchová (superficiální) gastritida

- nejlehčí forma chronické gastritidy — malé povrchové změny sliznice
- důsledkem je malé chronické krvácení → **hypochromní anemie**

2. Hluboká gastritida

- lymfoplazmocytární infiltrát zasahuje do hlubších vrstev sliznice

- dělení dle typu atrofie:

I. Atrofická gastritida se ztrátou žaludečních žlázek

- nejtěžší forma chronické gastritidy
- buňky žaludeční sliznice jsou částečně či kompletně nahrazeny buňkami hlenovými

→ **mění se poměr pepsinogenů A (snížení) k pepsinogenům C (zvýšení) = premaligní stav** — u karcinomu žaludku jsou zvýšeny právě pepsinogeny C (gastrixiny)

- můžeme sem zařadit gastritidy typu A, B (C?)

II. Atrofická gastritida s intestinální metaplazií

- žaludeční epitel je nahrazen střevní sliznicí s **pohárkovými buňkami, Panethovými buňkami a enterocyty**
- **prekanceróza** — možný zvrat do maligního adenokarcinomu

- dělení dle etiologie:

A) Gastritida A (autoimunitní)

- imunotoxický účinek lymfocytů na parietální buňky žaludku — **autoprotilátky proti parietálním buňkám, proti vnitřnímu faktoru i proti komplexu B12-IF**
- postihuje **tělo žaludku** (zde jsou hlavní a parietální buňky) a **fundus**
- typická je **těžká atrofie sliznice s intestinální metaplazií** (klky, pohárkové buňky, Panthovy buňky a enterocyty)
- nebývá přítomen *H. pylori*, málo neutrofilů
- důsledky:
  1. **<u>achlorhydrie</u> (nedostatek HCl)** → stimulace antrálních G-buněk (antrum není postiženo), které hypertrofují → **↑gastrin v séru** → **hyperplazie enterochromafinních buněk** (ECL buňky, mají receptory pro gastrin a tvoří histamin, který podněcuje tvorbu HCl), které tvoří drobné skupinky hluboko ve sliznici (**mikrokarcinoidy**)
  2. snížená produkce vnitřního faktoru (IF) → **megaloblastová anemie**
  3. rozsáhlé metaplazie → **riziko adenokarcinomu žaludku** (hlavní nebezpečí)

B) Gastritida B (bakteriální, neerozivní chronická aktivní gastritida)

- příčinou je halvně ***H. pylori***, někdy též duodenogastrický reflux, NSAID nebo alkohol; asociována s vředovou chorobou (VCHGD)
- poškozeno je hlavně antrum pylori
- většinou **není achlorhydrie** — hladina gastrinu je normální
- činnost *H. pylori*:

1. produkce **ureázy** → štěpí močovinu za vzniku **NH_3** → **pufruje kyselé prostředí žaludku** (vytváří ochranný obal pro bakterii) a je **cytotoxický pro sliznici**
2. produkce **katalázy** — zamezení fagocytózy
3. produkce **proteinů**, **které stimulují sekreci gastrinu** (agresivní faktor)
4. produkce **fosfolipáz a proteáz → narušení hlenové vrstvy + poškození sliznice**
5. produkce **proteinů stimulujících sekreci IL a leukotrienů → zánět**

- **Dg. testy na *H. pylori*:**
  1. ureázový test
  2. kultivace
  3. antigeny ze stolice ELISA
  4. dechový dest
- terapie — **trojkombinace** omeprazol + amoxicilin + clarithromycin

C) Gastritida C (chemická)

- vzniká **v důsledku duodenogastrického refluxu** (únik žluči do žaludku) → pankreatické a střevní enzymy poškozují žaludeční sliznici
- důsledkem hyperplastické foveoly, edematózní sliznice

- specifické formy gastritid:
  - AIDS
  - TBC
  - syfilis
  - virové (CMV, herpesviry)
  - mykotické (Candida)
  - při infekci blízkých orgánů (kandidóza jícnu)

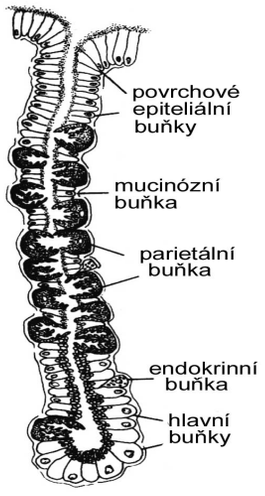
32 — Etiopatogeneze poruch žaludeční sekrece

VŘEDOVÁ NEMOC, PATOFYZIOLOGIE STAVŮ PO RESEKCÍCH ŽALUDKU

Fyziologie žaludeční sekrece

- žaludeční šťáva je produkována v tubulárních žlázách
- denní produkce je asi 2-3 l
- její **pH je kyselé,** při maximální stimulaci sekrece dosahuje hodnot menších než 1
  - v prázdném žaludku neutrální až slabě zásadité pH
  - s potravou se pH pufruje na přibližně 1,8-4 — optimální pro působení pepsinů a lipáz
- složení žaludeční šťávy:
  - 97-99% **voda**, 0,2-0,5% **HCl** (< 0,1M)
  - **muciny** — chrání žaludeční sliznicy před poleptáním HCl a natrávením pepsinů
  - **enzymy** — proteolytické **pepsiny**, **žaludeční lipázy**, **amylázy**, želatinázy
    - pepsinogen — při pH < 2 má autokatalytickou funkci — vzniká pepsin (endopeptidáza)
    - produkuje peptidy, které stimulují uvolnění cholecystokininu
  - **vnitřní faktor** — navázání na kobalamin a umožnění trávení v ileu

Sekreční buňky



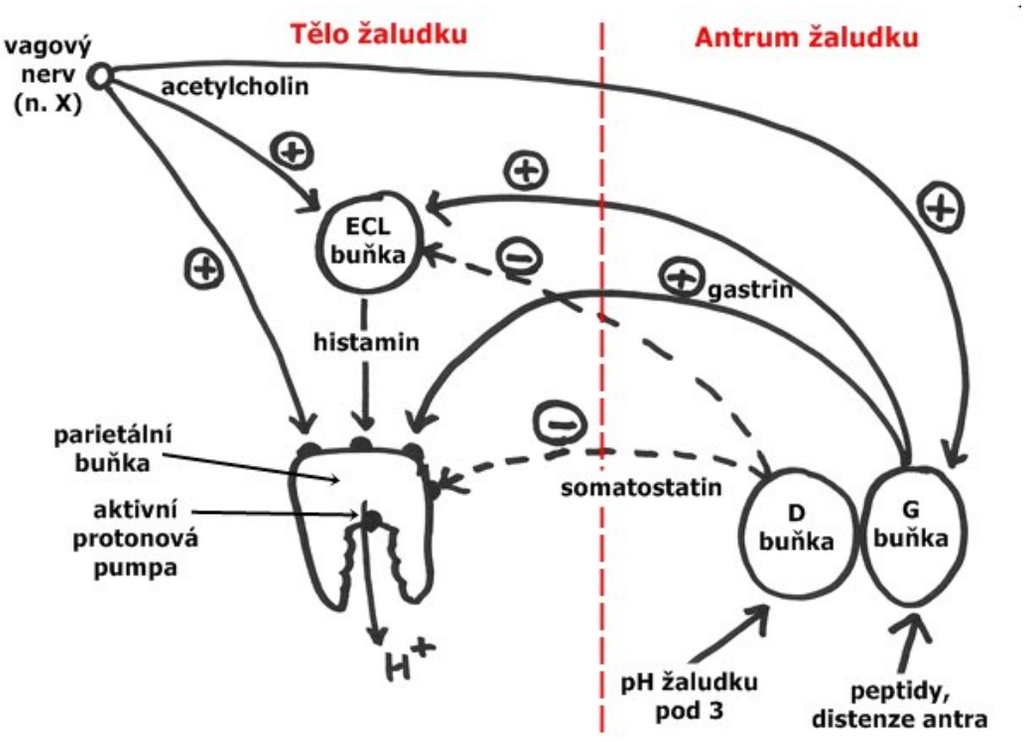
1. **mucinózní buňky krčků** — tvoří **mucin** a **lipázu**
2. **parietální buňky** — produkují **HCl** a **vnitřní faktor**
3. **hlavní buňky (zymogenní)** — **pepsinogen** a **žaludeční lipáza**
4. **enteroendokrinní buňky** — součástí DNES
   - **G-buňky** se nacházejí v antru a produkují **gastrin**
   - **D-buňky** produkují **somatostatin**
   - **ECL-buňky** produkují **histamin**

Fáze žaludeční sekrece

1. **cefalická fáze**
   - ještě před vstupem potravy do žaludku se uplatňují podmíněné refelxy — skrze parasympatikus (n. X) stimulují uvolňování gastrinu a HCl a inhibují uvolňování somatostatinu (20% sekrece)
2. **gastrická fáze**
   - uplatňují se reflexní mechanismy i humorální faktory
   - vstup sousta do žaludku má 2 účinky:
     1. **zvětšení objemu žaludku** — to zachycují mechanoreceptory ve stěně žaludku
     2. **zvýšení žaludečního pH** (snížení acidity) — působením složky potravy se zvýší pH
3. **intestinální fáze**
   - nastává, když chymus opouští žaludek — na počátku je sekrece zvýšená uvolňováním gastrinu, později (když je chymus v duodenu) se uvolňují inhibiční hormony — sekretin, GIP, cholecystokinin

Regulace sekrece

- **parasympatická stimulace** — mediátor **acetylcholin**, má dvojí účinek:
  1. prostřednitvím **M3-cholinergních receptorů** přímo aktivuje parietální buňky v žaludečním fundu
     - mechanismus — aktivace fosfolipázy C → štěpí PIP_2 na **IP_3 → Ca^{2+} z ER** → zvýšení propustnosti iontových kanálů
  2. v antru uvolňuje přes GRP-neurony (G-reaktivní peptidy) z G-buněk **gastrin**
- **stimulece gastrinem** — gastrin má také dvojí účinek:
  1. **přímá stimulace parietálních buněk** — aktivuje parietální buňky přes gastrinové receptory (podobné receptorům CCKB)
  2. **nepřímá stimulace parietálních buěnk** — vyvolává v ECL-buňkách sekreci **histaminu**, který je vázán na **H2-receptory** sousedních parietálních buněk (parakrinní signalizace), a potencuje tak účinek gastrinu a ACh
     - mechanismus — ↑cAMP → aktivace adenylátcyklázy
- tzn. parietální buňky mají na svém povrchu muskarinové M3-receptory (pro ACh), histaminergní H2-receptory (pro histamin) a gastrinové receptory pro gastrin
  - vazba těchto mediátorů na specifické receptory na bazolaterální membráně buněk vede v konečném důsledku ke zvýšení intracelulární koncentrace Ca^{2+}, což má za následek zvýšení aktivity H^+/K^+-pumpy, a tedy vzestup sekrece HCl
- na **inhibici sekrece** se podílí:
  A. **prostaglandin E_2** — působí přes G-proteiny
  B. **pokles pH v lumen antra** (pH < 3) — následkem dochází k zástavě sekrece gastrinu z G-buněk a současně k aktivaci D-buněk, které uvolňují somatostatin (SS)
     - somatostatin — parakrinně tlumí G-buňky a ECL-buňky — tzn. neuvolňuje se gastrin ani histamin
  C. **uvolňování CGRP** (CG-reaktivní peptid) — aktivuje D-buňky
  D. **retrográdní inhibice z tenkého střeva** — pomocí **sekretinu**, **GIP** (gastrický inhibiční peptid), a **cholecystokininu** (CCK)



Poruchy žaludeční sekrece

a) snížení → **hyperacidita** až **anacidita** (**hypochlorhydrie** až **achlorhydrie**)
   - **achylie** = není produkce HCl ani žaludečních enzymů (nejčastěji kvůli atrofické gastritidě)

b) zvýšení → **hyperacidita** (**hyperchlorhydrie**)

A) Snížená žaludeční sekrece

- hyposekrece → hypoacidita (hypochlorhydrie) → **nižší výskyt peptických vředů**
- 2 typy situací:
  1. snížení objemu žaludeční šťávy, ale koncentrace HCl a jiných složek je normální
  2. snížení objemu i snížení HCl, proteáz, IF → **achlorhydrie**
     a) **pravá achlorhydrie** — HCl neprokážeme ani po stimulaci histaminem
        - způsobena nejčastěji **atrofickou gastritidou** (k té vede chronická gastritida A)
     b) **nepravá achlorhydrie** — HCl prokážeme po maximální stimulaci histaminem
- důsledky snížené sekrece → **zpomalené vyprazdňování žaludku** → **GERD, percinózní anemie, dyspepsie, nevolnost, průjem padání vlasů**
- příčiny:
  1. **atrofická gastritida ← gastritida A**
  2. **užívání antacid**
  3. **gastrický bypass** a jiné OP žaludku
  4. **nádory žaludku**
  5. **Sjörgenův syndrom**

B) Zvýšená žaludeční sekrece

- příčiny krátkodobého zvýšení:
  1. **akutní gastritida** — příčiny viz otázku 31
- příčiny dlouhodobého zvýšení:
  1. **vředová choroba gastro-duodena (VCHGD)**
  2. **Zollinger-Elisonův syndrom** — syndrom vznikající na podkladě nadprodukce gastrinu (z **gastrinomu**)
  3. **jaterní cirhóza**
  4. **hyperkalcemie**

Vředová choroba gastro-duodena (VCHGD)

= onemocnění vznikající kvůli **dysbalanci mezi agresivními a protektivními slizničními faktory**

- může postihovat žaludek i jícen, duodenum
- hlavními projevy jsou **peptické léze** (ložiskové léze na sliznici, které jsou v kontaktu s HCl a proteázami)
  - eroze — povrchová léze nepřesahující muscularis mucosae
  - vřed (ulcus) — léze přesahující muscularis mucosae

Protektivní faktory

1. **epitel** — bariéra, která omezuje průnik H^+ a proniklé H^+ vrací na povrch
2. **hydrogenuhličitany (HCO_3^-)** — stimulátorem jejich sekrece jsou prostaglandiny
3. **hlen (mucin)** — vylučován pohárkovými buňkami na povrch epitelu (závisí tedy na jejich funkčním stavu)
4. **fosfolipidy** — ochranná vrstva zanořená hydrofilní části do vrstvy hlenu
5. **prostaglandiny** — mají toho víc:
   - prokázaný **cytoprotektivní účinek** na žaludeční sliznici tím, že působí na jejich trofiku
   - **tlumí žaludeční sekreci** a **inhibují uvolnění gastrinu** + snižují prokrvení sliznice
   - chrání před vznikem vředů (použití v léčbě) — vše, co snižuje tvorbu prostaglandinů v žaludku (léky, kouření), přispívá ke vzniku vředů
   - prostacyklin inhibuje žaludeční sekreci (více než prostaglandiny E_2), působí vazodilatačně
6. **růstové faktory** — podporují růst a proliferaci sliznice
7. **dostatečné prokrvení sliznice** — odstraňování H^+ a přísun HCO_3^-

Agresivní faktory

A) Vnitřní agresivní faktory

1. **HCl** — u žaludečních vředů je hyperacidita jen v 10%, u duodenálních vředů prakticky vždy; hyperacidita v duodenu může nastat i sekundárně v důsledku ↓sekrece HCO_3^- slinivkou
   - ↑HCl při gastrinomu (Zollinger-Ellisonův syndrom), jaterní cirhóze, hyperkalcemii
2. **proteázy** — u žaludečních vředů bývá zvýšený obsah proteáz, u peptických vředů bývá zvýšení asi v 50% případů
   - ↑pepsin 1 (ulcerogenní) u kuřáků
3. **infekce *H. pylori*** — u žaludečního vředu bývá v 75% případů, u duodenálního vředu až v 95% případů, ale relativně časté je i bezpříznakové nosičství
   - *Helicobacter pylori* viz otázku 31
4. **duodenální šťáva** — obsahuje **žlučové kyseliny** a **lyzolecitin** → mají detergentní účinky + narušují ochrannou hlenovou vrstvu
5. **emoční stres** — zvyšuje průtok krve a sekreci gastrinu → nadprodukce HCl
   - VCHGD patří mezi **nejčastější psychosomatická onemocnění**
6. **alergie** — při reakci přecitlivělosti I. typu je zvýšené uvolňování IgE → stimulace žírných buněk → **zvýšené uvolňování histaminu → histamin stimuluje sekreci HCl**

7. **ischemie**
8. **jiná přidružená onemocnění**
   a) **hyperparatyreóza** (vede k hyperkalcemii)
   b) **jaterní cirhóza**
   c) **chronické selhání ledvin**
   d) **ateroskleróza** (vede k ischemii)
9. **genetická predispozice** — MEN syndrom všech typů (v zásadě vedou k hyperkalcemii)

B) Vnější agresivní faktory

1. **abúzus NSAID** — snižují produkci prostaglandinu (jakožto protektivního faktoru), který stimuluje HCl a stimuluje sekreci HCO_3^-
   - kys. acetylsalicylová (ASA) narušuje apikální membrány slizničních buněk → umožní zpětnou difuzi H^+ do buněk → poškození buněk
2. **kortikosteroidy** — riziko recidivy u zhojených vředů
3. **kouření** — má toho víc:
   a) stimuluje vyprázdňování žaludku → podporuje ↓pH v duodenu
   b) snižuje produkci HCO_3^- (jakožto protektivního faktoru) žaludečními buňkami i slinivkou
   c) snižuje tonus pyloru → duodenogastrický reflux
   d) podporuje oxidační stres
4. **alkohol** — ve větších dávkách škodlivý pro žaludeční sliznici
   - velmi silný faktor ve spojení s NSAID + nadměrným příjmem potravy — trpí slinivka

Klasifikace peptických vředů

- dle lokalizace:

1. žaludeční vředy

- často **provází chronickou gastritidu**, která může nastat při duodenogastrickém refluxu, častější v pozdějším věku
- hyperacidita jen v 10% případů
- nejčastěji na rozhraní fundu a antra a na malé kurvatuře (ta má slabší cévní zásobení)
- projevy:
  1. **bolest po jídle** (v horním až středním epigastriu, někdy retrosternálně, tupá)
  2. **dyspepsie** — nauzea, zvracení, nechuť k jídlu → váhový úbytek
  3. **gastroezofageální reflux** (z poruchy dolního jícnového svěrače) — natrávení enzymy, HCl → metaplazie, Barretův jícen

2. duodenální vředy (ulcus bulbi duodeni)

- multifaktoriální etiologie:
  - infekce *H. pylori* (u více než 95%)
  - genetické vlivy (polygenní dědičnost, krevní skupina 0, HLA-B5)
  - stres → vyšší produkce HCl a proteáz

- častěji muži, častěji v mladším věku
- projevy:
    1. **bolest nalačno**, ustupuje po jídle (přejídání zahání bolest) → **příbytek váhy**
        - bolest někdy budí ze spánku → únava
    2. pyróza, říhání, zvracení, bolest jako prostý tlak, pálení, křečovitá bolest (jako při hladovění)
- změna charakteru bolesti z typicky vředové na stálou, nebo náhlá prudká bolest epigastria, zejména u nemocných s vředovou chorobou, signalizuje perforaci vředu — chirurgický zákrok ihned

- dle časového hlediska:

A. **akutní vřed** — defekt tvaru nálevky s ostrými okraji, s černou spodinou (natrávená krev), může být vícečetný
    - **stresový vřed** = typ akutního vředu, který nepřechází do chronicity, může být v žaludku i v duodenu; zpočátku mělké, ale mají tendenci se prohlubovat až perforovat
        - příčinou je **šokový stav** → vede k hypotenzi a ischemii žaludku → hypoxie sliznice + ochabnutí svaloviny pyloru → duodenogastrický reflux

B. **chronický vřed** — okrouhlý defekt, navalité okraje, světlá spodina (vyčištěna enzymy a HCl; červenorůžová spodina — granulační tkáň, bílá spodina — vazivo)
    - bývá solitární, radiálně se k němu sbíhají okolní řasy sliznice

Komplikace vředů

1. **krvácení do GIT** — **okultní** (kapilární, drobné, chronické — často u duodenálních), **masivní** (arteriální — možnost vykrvácení), **hemateméza**
2. **perforace** žaludku (projevem náhlá prudká bolest v epigastriu) → peritonitida
3. **penetrace** → proniknutí do některého okolního orgánu (slinivka, colon, játra, žlučník)
4. jizva po zhojení nebo otok → **pylorostenóza** → dilatace žaludku → zapáchající říhání, zvracení
5. adenokarcinom (10%)

Stavy po resekci žaludku

- operativní resekce žaludku ← karcinom žaludku, krvácení, perforace vředu

Vagotomie

= chirurgický úkon přetětí n. vagus (n. X.) → **účelné snížení produkce žaludeční šťávy**

- indikace — **peptické vředy**
- typy vagotomií:
    1. **kmenová** — jsou přerušeny hlavní kmeny po obou stranách jícnu
        - je přerušena vagová inervace nejen žaludku, ale i dalších orgánů
    2. **selektivní** — jsou přerušena vlákna, která inervují celou žaludeční stěnu
    3. **selektivní proximální** — jsou přerušena vlákna, která inervují tělo žaludku
- výsledkem je **snížená sekrece žaludeční šťávy, HCl a žaludečních proteáz**, je **tlumena motilita a vyprázdňování žaludku**; cholelitiáza

Resekce žaludku

= **chirurgické odstranění části žaludku**

- indikace — například karcinom žaludku
- komplikace po resekci žaludku:

1. **časný postprandiální syndrom (dumping syndrom typu I. časný, syndrom žaludeční inkontinence)** — vzniká po parciální resekci žaludku se ztrátou funkce pyloru
   - **zrychlené vyprazdňování žaludku** → do duodena odchází **hypertonický obsah** + dilatace duodena a jejuna žaludečním obsahem → hypertonický obsah znamená přesun vody do lumen střeva → **distenze střeva, bolesti břicha, křeče, borborygmy, nevolnost, pocit plnosti + snížení intravazální tekutiny** (vzestup hematokritu)
   - příznaky se objevují za 10-30 min po jídle (hlavně u jídla bohatého na osmoticky aktivní látky jako je NaCl, glukóza)
2. **pozdní postprandiální syndrom (dumping syndrom typu II. pozdní)** — vzniká po parciální gastrektomii, je méně častý
   - požití potravy → zrychlený postun částečně natráveného chymu do duodena a jejuna → glukóza je v tenkém střevě rychle vstřebávána → **přechodná hyperglykemie → zvýšená produkce inzulinu → pozdější hypoglykemie (po 60-90 min)**
   - příznaky — pocení, třes, slabost, hlad, pocit na omdlení
   - léčba — rozdělení pokrmů do několika menších porcí, omezení sacharidů na porci
3. **duodenogastrický reflux**
   - důsledek parciální resekce
4. **syndrom přívodné kličky**
   - potrava se městná (kvůli mechanické překážce) v přívodné kličce a nakonec se obsah přívodné kličky vyprázdní do žaludku → **zvracení žluči, žaludečního obsahu s příměsí žluči**
5. **syndrom slepé kličky**
   - je modifikací přívodné kličky, zbytek duodena je slepě zakončen → bakterie se množí ve slepé kličce
   - příznaky:
     1. megaloblastová anemie (spotřeba B9 a B12 bakteriemi)
     2. průjmy a steatorea (bakterie dekonjugují žlučové kyseliny → netvoří se micely a nevstřebávají se tuky)
     3. malnutrice, váhový úbytek, dyspepsie a bolesti břicha
6. **nedostatek některých látek**
   - například nedostatečná sekrece HCl vede ke zhoršené redukci Fe → **mikrocytární anemie**
   - karence vitaminů rozpustných v tucích

Totální gastrektomie

- vede k **malnutrici**
  1. nechutenství, ztráty tuků a proteinů stolicí
  2. tenké střevo může být zvýšeně osídleno bakteriální flórou
  3. zrychlená pasáž → nedostateřné mísení chymu s pankreatickou šťávou a žlučí
- **alkalická refluxní ezofagitita** — způsobena návratem alkalického obsahu duodena do jícnu

33 — Dyspepsie, nauzea, zvracení

TYPY, PŘÍČINY, NÁSLEDKY

Dyspepsie

= porucha trávení; soubor trávicích potíží, které jsou většinou projevem GIT chorob

- příčiny dělíme na:
  1. **organické** — v GIT je nějeké organické onemocnění, které je zdrojem dyspepsie
     - alimentární toxoinfekce a bakteriální a virové záněty GIT
     - peptické vředy
     - refluxní choroba jícnu
     - nealkoholická a alkoholická steatohepatitida a jaterní cirhóza
     - cholelitiáza
     - pankreatitidy
     - potravinová intolerance
     - nespecifické střevní záněty
     - malignity (karcinomy jícnu, žaludku, slinivky, kolorektální
     - polékové (NSAID, ATB, KCl, teofylin, chemoterapie)
     - stavy po operacích žaludku, postholecystektomický syndrom
  2. **sekundární** — dyspepsie je důsledkem jiného onemocnění
     - nemoci KVS — ICHS, SS, stenóza truncus coeliacus či mezenterických tepen
     - nemoci CNS — CMP, migrény, nádory mozku, meningitidy
     - endokrinní nemoci — hypo-/hypertyreóza, nadprodukce PTH, hyperkortizolismsu, DM
     - těhotenství
     - urémie
     - pravostranná ledvinná kolika
     - otravy alkoholem či jinými toxickými látkami
  3. **funkční** — přítomnost dyspepsie bez prokazatelné organické (či biochemické) příčiny
     - horní funkční dyspepsie — ulcer-like dyspepsie, dysmotility-like dyspepsie
     - dolní funkční dyspepsie — syndrom dráždivého tračníku
- typy dyspepsií:
  1. **dyspepsie horního typu (horní dyspeptický syndrom)**

     = organická či funkční porucha na úrovni jícnu, žaludku a duodena
     - orální příznaky — **foetor ex ore**, **glosodynie** (parestezie či bolest jazyka), **ptyalismus** (zvýšené slinění)
     - jícnové příznaky — **globus hystericus** (pocit cizího tělesa v hrdle), dysfagie a odynofagie stojí spíš mimo dyspepsii
     - žaludeční příznaky — **anorexie**, **pyróza**, **regurgitace**, **ruminace**, **erutkace** bez uspokojení, **bolest** v epigastriu či kolem pupku, **nauzea**, **vomitus**, **pocit plnosti a tlaku**
  2. **dyspepsie dolního typu (dolní dyspeptický syndrom)**

     = organická či funkční porucha na úrovni tenkého a tlustého střeva
     - příznaky — **průjem nebo obstipace, meteorismus, borborygmy, tenesmus** (nedostatečné uspokojení po vyprázdnění), **steatorea**, **proktalgie** (bolest anu), **pocit tlaku a plnosti v břiše**

Nauzea

= pocit na zvracení, provázen aktivací VNS

- obvykle předchází zvracení

Zvracení (emesis)

= **obranný reflex** — první fází je mohutná **salivace** a **nauzea**, **reverzní peristaltika** přesune tráveninu z horních etáží tenkého střeva zpět do žaludku, **uzavírá se epiglottis**, následně se zadržen dech a svaly stěny břišní se kontrahují, což vede ke **zvýšení nitrobřišního tlaku** — **dolní jícnový svěrač se otevírá** a obsah žaludku je vypuzen orálním směrem

- patří k poruchám žaludeční motility
- dlouhodobé zvracení **může vést k MAl (ztráta HCl) a hypochloremické dehydrataci**
- **centrum zvracení — v retikulární formaci prodloužené míchy** (u kardiovaskulárního, respiračního a salivačního centra)
  - aferentní dráhy — jednak vagové nervy a jednak sympatické pletně ANS + přicházejí i ze statokinetického čidla vestibulárního aparátu (třeba zvracení na kolotoči), limbického systému a diencefala (když vidíme něco odporného)
  - kvůli uložení blízko center salivace, kardiovaskulární a respirační činnosti pozorujeme prodromy, které jsou důsledkem aktivace ANS — tachykardie, palpitace, tachypnoe, arytmie, dilatace zornic, salivace, pocení, bledost, dávení
- neurony zvracecího centra jsou stimulovány excitací neuronů ***area postrema*** — oblast chemorecepčního spouštění zvracení
  - je jedním z tzv. cirkumvestibulárních orgánů — modifikovaná struktura HEB, přes kterou prochází více látek rozpuštěných v plazmě, a tak je možno zaznamenávat jejich koncentrace
- příčiny zvracení:
  1. **na úrovni CNS**
     — pozor, zvracení centrálního původu (meningitida, nádor, epilepsie, otřez mozku) **nepředchází nauzea!**
     - **A) aktivací chemoreceptorové spouštěcí zóny (area postrema)**
       - léky, chemoterapeutika, toxiny (stafylokokový enterotoxin), hypoxie, uremie, acidóza, postradiační syndrom
     - **B) aktivací vyšších center CNS**
       - pachy, zrakové vjemy, emocionální zážitky, onemocnění CNS
     - **C) aktivace vestibulárního systému**
       - kinetóza, infekce vestibulárního aparátu
  2. **na úrovní GIT — vagovou aferentací**
     - přejezení (distenze žaludku), tumor žaludku, zkažená potrava, poškození sliznice, opožděné vyprazdňování
  3. **při IM**
  4. **ostatní příčiny — psychogenní, těhotenství, ozáření**

Následky akutního zvracení

1. poškození zubní skloviny vlivem HCl + foetor ex ore
2. aspirace žaludečního obsahu → pneumonie
3. ztráty žaludeční šťávy
4. ruptura žaludku
5. snížení příjmu potravy
6. **Mallory-Weissův syndrom** — viz otázku 30

Následky chronického zvrcení

1. **ztráty žaludeční šťávy (HCl + voda)**
   → hypovolemie, dehydratace, hypochloremická MAl
2. **hyponatremie, hypokalemie**
3. **snížení příjmu potravy → malnutrice**

34 — Poruchy motility tenkého a tlustého střeva

PRŮJEM, OBSTIPACE — TYPY, PŘÍČINY, NÁSLEDKY.

Fyziologie motility

Inervace svaloviny GIT

- svalovina v tunica muscularis ext. je inervována **enterickým nervovým systémem** (ENS)
  - longitudinální svalovina především excitačními motoneurony
  - cirkulární svalovina excitačními i inhibičními motoneurony
- svalovina vytváří tzv. **elektrické syncytium** — umožněno pomocí kontaktů typu nexus
- hladké svalové buňky jsou schopny vyvinout kontrakci na základě 2 spouštěcích mechanismů:
  1. **elektromechanický coupling** — spřažení excitace s kontrakcí
     - podstatou je depolarizace membrány vedoucí k otevření napětím řízených Ca^{2+} kanálů → zvýšení intracelulárního Ca^{2+} → aktivace kontraktilního aparátu svalové buňky
  2. **farmakomechanický coupling** — otevření Ca^{2+} iontů na základě navázání ligandu na receptor — zvýšení intracelulární Ca^{2+} není způsobenou změnou potenciálu na membráně

Druhy pohybů GIT

- **propulzivní pohyby** = kontrolovaný dopředný pohyb tráveniny
- **trituračních pohyby** (drtivé) — rozmělnění potravy slouží ke jejímu zvětšení povrchu — účinější trávení enzymy
- **mixační pohyby** — jednak mísí potravu s trávicími šťávami, jednak zajišťuje omývání absorpčního povrchu touto směsí
- **relaxačně-adaptivní pohyby** — reagují na změnu náplně konrétního orgánu (žaludek, střevo)
  - aktivní přizpůsobení objemu potravy — zajišťuje, aby trávicí šťávy měly dostatečný čas na zpracování potravy a aby bylo absorbováno co nejvíce živin

Peristaltická vlna

= řízený posun tráveniny v lumen GIT — během ní dochází k typické kontrakci hladké svaloviny řízené a ovlivněné pomocí ENS

- zjednodušeně lze popsat jako sekvenci 2 kroků:
  1. **longitudinální vrstva svaloviny kontrahuje před bolusem, cirkulární relaxuje**
  2. **následuje kontrakce cirkulární vrstvy za bolusem a relaxace longitudinální před bolusem**
- tyto 2 kroky vedou k lokálnímu vzniku 2 segmentů s rozdílným průměrem lumen tribice —
  1. **akceptorový segment** (aborální) — má větší průměr — připravuje se na propulzi
  2. **propulzivní segment** — průměr se zmenšuje — zajišťuje dopředný pohyb tráveniny
- spolu s dalším posunem se původně akceptorový segment stává propulzivním a bolus se odsouvá více aborálně

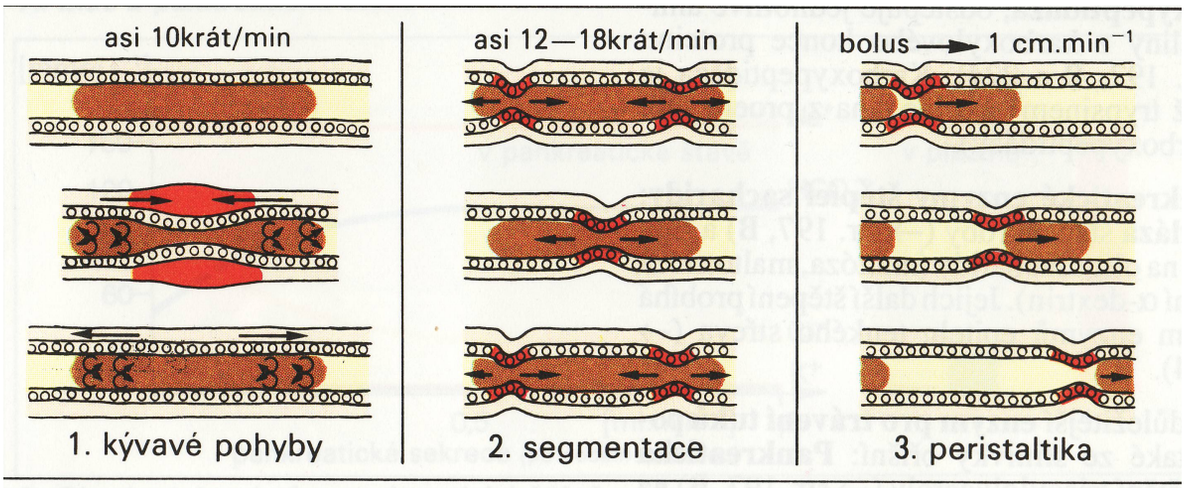
Bazální elektrický rytmus (BER)

- hladké svalové buňky GIT vykazují **rytmickou destabilizaci klidového membránového potenciálu** — spouštěn intersticiálními Cajalovými buňkami (podobně jako v převodním systému srdečním)
  - **Cajalovy buňky** — nevyskytují se v jícnu a proximální třetině žaludku
  - základní aktivita je někdy nazývána **pomalou vlnou** — průběh iontových a elekrických změn:
    1. klidový membránový potenciál
    2. oddíl rychlé depolarizace — dochází k aktivaci napětí řízených Ca^{2+} kanálů, současně se pozvolna otevírají i K^+ kanály
    3. fáze plató — proud Ca^{2+} iontů do buňky je roven proudu K^+ z buňky
    4. fáze repolarizace — postupné zavírání napětím řízených Ca^{2+} kanálů, postupná aktivace Ca^{2+}-řízených K^+ kanálů

Typy pohybů ve střevě

1. **kývavé pohyby** — dány kontrakcí podélné svaloviny — mixační pohyby
2. **segmentace** — střídané lokalizované kontrakce cirkulární svaloviny
3. **peristaltika** — posun potravy v důsledku zúžení (orálně) a rozšíření (aborálně)

- úkolem je smísení chymu s trávicími šťávami a omývání sliznice střeva chymem
- kontraktilita tenkého střeva je **ovlivněna ↑parasympatikem, ↓sympatikem**



Typy pohybů tlustého střeva

1. **haustrace**
   - probíhá jako segmentace kontrakcí cirkulární svaloviny — je výraznější, anatomicky podmiňuje haustra coli a plicae semicirculares
   - zesilování kontrakcí (například účinkem ACh) — prodlužování amplitudy BER
2. **kývavé pohyby**
   - probíhá kontrakcemi longitudinální svaloviny — promíchávání
   - řízeno myenterickými potenciálovými oscilacemi — nižší amplituda a vyšší frekvence než u pomalých vlny
   - zesilování kontrakcí zvyšováním frekvence akčního potenciálu
3. **hromadný pohyb**
   - 1-3/den (obvykle po jídle) — vlna kontrakce posunuje obsah na delší vzdálenost
   - střevo poté zůstává chvíli kontrahované
   - celkový pohyb je pomalý (maximálně 5-10 cm/h)

Poruchy motility tenkého střeva

- řízení motility nervové i humorální
  - **stimulace** (ChIMSeG) — **ch**olecystokinin (CCK), **i**nzulin, **m**otilin, **se**rotonin, **g**astrin
  - **inhibice** (GAS) — **g**lukugon, **a**drenalin, **s**ekretin

1. Primární poruchy

- vzácné
- vrozené poruchy hladké svaloviny a nervových pletní střevní stěny
- onemocnění se projevuje jako **idiopatická střevní pseudoobstrukce = úplná nebo částečný střevní uzávěr bez organické příčiny**

2. Sekundární poruchy

- častější
- jsou důsledkem onemocnění GIT či důsledkem systémových onemocnění
- 2 typy:
  1. **hypermotilita** (častější) = zrychlená pasáž chymu, dyskineze tenkého střeva, hypersegmentace
  2. **ileus, střevní pseudoobstrukce** — viz otázku 37
     - dělení dle umístění obstrukce:
       a) **horní** — obstrukce od žaludku až do poloviny střeva
       b) **dolní** — obstrukce v 2. polovině střeva či v tlustém střevě
     - dělení dle příčiny:
       1. **mechanický ileus**
          - příčina může být:
            a) **extraluminální (vně stěny střeva)**
               - například **stažení střeva srůsty, útlak střeva nádorem, ascites**
               - **strangulace** (uskřinutí) — šroubovité zatočení střevní kličky kolem vlastní osy, uskřinutí v hernii
               - **volvulus** — zatočení kolem sebe, zkroucení střeva
            b) **intramurální (ve stěně střeva)**
               - například **polypy, nádory, divertikly, enteritidy**
            c) **intraluminální (uvnitř lumen střeva)**
               - například tuhé zbytky potravy, tělesa, žlučové kameny
       2. **neurogenní ileus**
          a) **paralytický**
             - například při **podráždění střevní stěny** (mechanicky, toxiny, chemicky), při **hypokalemii**, při podráždění střevní stěny **retroperitoneálním edémem** či **hematomem**, **po OP**, v důsledku **bolesti při AIM**, **renální kolice**, **žlučníkové kolice**
          b) **spastický**
             - například při **uremii**, otravě těžkými kovy
       3. **cévní ileus**
          - vzniká při ischemii střeva — například infarzace střev, uskřinutí tepny při strangulaci, utlačení tepny při distenzi střeva

Poruchy motility tlustého střeva

- důsledkem je průjem nebo zácpa

1. Syndrom dráždivého tračníku (dolní funkční dyspepsie)

- může se objevit v jakémkoliv věku, častěji u žen
- etiologie a patogeneze nejasná
- porucha funkce tlustého střeva — střevo reaguje nepřiměřeně na endogenní i exogenní podněty zprostředkované nervovým systémem (organický nález nebývá přítomen)
  - dráždivý tračník spojený se zácpou ← porucha **vagové inervace**
  - dráždivý tračník spojený s průjmem ← porucha **sympatické inervace**
- etiologické faktory:
  a) **zvýšená viscerální percepce**
  b) **dlouhodobé působení psychogenního stresu**
  c) **intraluminální dráždění** (intolerance fruktózy, laktózy, působení žluči, MK, alergenů)
- základní poruchou je změněná koordinace motility (dyskineze) + porucha sekrece hlenu, vody a elektrolytů
- mění se mikrobiální osídlení tlustého střeva → hnilobná dyspepsie
- klinický obraz — bolesti, meteorismus, nauzea, průjem/zácpa, vyprazdňování hlenu, někdy pocit nevyprázdnění

2. Megakolon

= dilatované a prodloužené tlusté střevo, ve kterém se hromadí obsah

- dělíme na:
  1. **vrozené — megacolon congenitum (Hirschsprungova nemoc)**
     - chybí gangliové buňky obou střevních plexů (plx. Meissneri, plx. Auerbachi)
     - vzniká **spastický prstenec** (aganglionární) obvykle lokalizovaný nad anorektálním spojením → stagnace potravy + dilatace střeva → **zácpa**
  2. **získané megacolon**
     - obstrukcí nebo neurologickými potížemi (Parkinson, paraplegie, neuropatie…)
     - **toxické megakolon** = komplikace při enteritidě
     - u starších dilatace tračníku a rekta vlivem ochabnutí střevních, pánevních a břišních svalů

Průjem (diarrhoea)

= vyprazdňování řídké stolice o hmotnosti více než 200 g/den častěji než 3/den

- vzniká při nepoměru mezi 3 základními funkcemi střeva — sekrece, resorpce, motilita

A) akutní průjem — náhlý, krátké trvání

- původ bakteriální (*Salmonela*, *Campylobacter*…), virový, dietní chyba, psychogenní
- následky:
  1. **ztráta vody → dehydratace → hypovolemie až hypovolemický šok**
  2. **ztráta HCO_3^- → ztráta K^+ + MAc → srdeční arytmie**
     - nejvíce riziková je hypokalemie

B) chronický průjem — déletrvající nebo opakované

- následkem je **úbytek hmotnosti** (i následky akutního průjmu)
- příčiny:
  1. organické onemocnění střeva — MC, kolorektální karcinom
  2. zvýšená motilita střev — syndrom dráždivého tračníku
  3. diabetická neuropatie (DM) — někteří sklon k průjmu, někteří k zácpě
  4. hypertyreóza, uremie
  5. onemocnění jater, žlučových cest, chronická pankreatitida — mazlavá stolice

Patogeneze

- kombinuje se několik složek — některá z nich může převládat:

1. osmotický průjem

= nahromadění hyperosmolárního obsahu intraluminálně (strhává vodu)

- zdrojem hyperosmolárních látek je potrava — léčba úpravou diety
- příčiny:
  1. **látkové intolerance (fruktóza, laktóza)**
  2. **zvýšený příjem sacharidů či solí** (například Mg, sulfáty)
  3. **celiakální sprue** nebo jiné alergie na složky potravy
  4. **nedostatečná funkce pankreatu**
  5. **laxativa**
  6. **antacida** nebo vedlejší účinky jiných léčiv

2. sekreční průjem

- většinou aktivace **adenylátcyklázy → ↑cAMP →** to ovládá chloridové kanály — stimulace výdeje Cl z enterocytů → následovány Na^+ a pak vodou

a) exogenní příčiny

- bakteriální toxiny (cholera toxin z *Vibrio cholerae*, enterotoxiny)
- rotlinné toxiny (amanitin)
- laxativa (bisacodyl)

b) endogenní příčiny

- **žlučové kyseliny**
- **hormonálně aktivní nádory (VIPom, serotonin)**
- **vrozené poruchy iontových přenašečů**

3. průjem ze snížené resorpce

- snížená resorpce vede ke sníženému vstřebávání vody a elektrolytů z potravy
- příčiny:
  1. **toxické poškození enterocytů alkoholem**
  2. **poškození eneterocytů bakteriální či virovou infekcí**
  3. **poškození enterocytů zánětlivými chorobami**

4. průjmy spojené se střevními záněty

- zánět → **zvýšená osmotická aktivita, sekreční složka (zánětlivá exsudace), snížená resorpce i zvýšená motilita**
- aktivované imunitní buňky produkují řadu faktorů → narušení sliznice + zánětlivá exudace → narušení sekrece a vstřebávání
- příčiny střevních zánětů:
  1. **infekční** — bakterie, viry, kvasinky, paraziti (syndrom přemnožení bakterií)
  2. **alergické** — alergeny z potravy
  3. **idiopatické AIO** — ulcerózní kolitida, MC
  4. **postcytostatické a postradiační** — útlum proliferace a útlum hojení defektů → často následná kombinace s infekčními záněty

5. malabsorpce

- deficit nebo inaktivace (například aciditou) pankreatických enzymů
- syndrom přemnožení bakterií
- alkohol, infekce → úbytek enterocytů

6. poruchy motility

- dráždivý tračník
- DM
- stavy po chirurgickém výkonu

Syndrom přemnožení bakterií

= následek kolonizace tenkého střeva bakteriemi z tlustého střeva — aborálním směrem stoupá počet anaerobních bakterií v tenkém střevě

- normálně je střevo stále očišťováno od bakterií díky peristaltice a ileocekální chlopeň brání průniku bakterií z tlustého střeva do ilea
- nejčastěji vzniká na podkladě zpomalené peristaltiky a hromadění obsahu — záněty, které způsobují hypomobilitu, zácpu až ileus
- bakterie způsobují dekonjugaci solí žlučových kyselin → netvoří se micely → nevstřebávávají se tuky → steatorea, průjem (MK zvyšují osmolaritu)
  + spotřebovávají vitamin B12
- příznaky — průjem, steatorea, anemie, porucha růstu, hrozí bakterie a sepse
- predisponující faktory:
  1. funkční poruchy — zpomalení peristaltiky, porucha ileocekální chlopně
  2. sekundární poruchy při postižení žaludku, pankreatu, jater, po aplikaci léčiv
  3. anatomické překážky
     - divertikly, striktury, nádory
     - přímé spojky mezi tračníkem a tenkým střevem (píštěle, chirurigické spojení)

Zácpa (obstipace)

= obtížné vyprazdňování tuhé stolice méně než 3/týden

- patogeneze — **snížený obsah vody ve střevním lumen, snížení motility, překážky** (extra- i intraluminální)

I. Primární (organická)

1. **nádory tlustého střeva**
2. **zánětlivé střevní stenózy**
3. **srůsty v peritoneální dutině**
4. **Hirschprungova nemoc**

II. Sekundární

- provází jiné poruchy (metabolické, endokrinní

1. **hypokalemie, dehydratace, horečka, málo pohybu**
2. **hypotyreóza, hypoparatyreóza, DM**
3. **poruchy CNS** — míšní léze, depresivní stavy, mentální anorexie, sclerosis multiplex
4. **reflexní zácpa** — peptický vřed, urolitiáza, gynekologické onemocnění
5. **na podkladě intoxikací léků** (anticholinergika, antacida, antidepresiva, opiáty, kodein)
6. **místní anatomické a funkční změny — hypertonie análního svěrače, porušená koordinace svalstva pánevního dna**

C) Akutní

- **akutní funkční zácpa —** změna prostředí (cestování)
- **akutní střevní obstrukce — rozvoj ileu** — kolikovité bolesti, zástava odchodu plynů, vzedmuté břicho

D) Chronická

- **prostá, habituální zácpa (dyschezie)**
  - málo stolice při nedostatku vlákniny, tekutin, nedostatkem pohybu
  - stud, potlačování nucení na stolici…
- **spastická zácpa**
  - jedna z **forem syndromu dráždivého tračníku** — zácpa provázena spastickými bolestmi před i po defekaci, obvykle provázena pocitem nedostatečného vyprázdnění (tenesmus)
- **inertní tračník (zácpa z hypomotility, Laneův syndrom)**
  - u mladých žen
- **zácpa z porušené evakuace v rektoanální oblasti**
  - vzniká na podkladě rektálního prolapsu, intususcepce nebo rektokély
  - také při dyssynergii pánevního dna (často u žen po těžkém porodu)

Komplikace

1. **vznik hernie — zvětšování objemu tračníku**
2. **vznik divertiklů → divertikulitida → abdominální bolest**
3. **komplikace ileu**

35 — Poruchy imunitního a hormonálního systému střeva

NÁSLEDKY (CROHNOVA CHOROBA, ULCERÓZNÍ KOLITIDA), DIVERTIKULÓZA, POLYPÓZA — KOMPLIKACE.

- GIT představuje **největší imunitní orgán v těle** (ne asi, když představuje přímou komunikaci s vnějším prostředím), jehož úkolem je obrana proti cizorodým antigenům v přijaté potravě
- střevo disponuje:
  a) **nespecifickou imunitní odpovědí** — prostřednictvím slin, HCl, žluči, hlenu a lyzozymu
  b) **specifickou imunitní odpovědí** — prostřednictvím T- a B-lymfocytů, imunoglobulinů a cytokinů v **Peyerových placích** (shluky imunitní tkáně) anebo jako součást **GALT**
  c) **střevní mikroflórou** — stimuluje imunitní systém a také zajišťuje obrannou funkci

Idiopatické střevní záněty

- v anglosaské literatuře IBD (inflammatory bowel diseases)
- terapie kortikoidy (v akutní fázi), sulfasalazin, mesalazin (léky tlumící enteritidy, hlavně UC)
- faktory přispívající k IBD:
  - stravovací návyky, konzervační látky
  - stres (dlouhodobý stres mění schopnost imunitního systému reagovat na běžné podněty)
  - přílišná čistota
  - ATB

Crohnova choroba (morbus Crohni, MC)

= enteritis terminalis, enteritis regionalis

= chronický zánětlivý proces, který postihuje **převážně tenké střevo** (nejčastěji **terminální ileum**), projevy však mohou být v jakékoliv části GIT od dutiny ústní po anus a mohou být i mimostřevní

- **izolovaně tenké střevo — 40%**
- **tenké i tlusté střevo — 30%**
- **jen tlusté střevo — 25%**
- často i terminální úsek ileu — 40% (dříve terminální ileitis)

- častěji u žen
- etiologické faktory:
  - **genetické predispozice** — vyšší výskyt v rodinách
  - **možný vliv bakteriální a virové infekce**
  - **vždy je prokázána <u>změna imunitního systému</u> — polyklonální gamapatie** (tzn. zvýšená aktivace více klonů plazmatických buněk) → **zvýšené hodnoty IgG, IgA, IgM**
    - IgA (slizniční protilátky) — jejich zvýšené hodnoty značí, že jsou ovlivněny imunitní procesy ve sliznici
    - **autoprotilátky proti epiteliím tlustého střeva**
    - **aktivace komplementu**

  → je však možné, že tyto změny jsou pouze sekundárním důsledkem změn střeva

Morfologický vzhled onemocnění

1. **granulomatózní zánět — granulomy** (obsahují **buňky Langhansova typu** a **epiteloidní buňky**) jsou podobné granulomům při TBC, ale narozdíl od nich **nekaseifikují** a nenajdeme tam mykobakterie (logicky), jsou **uloženy v kterékoliv vrstvě střevní stěny**
2. **postihuje všechny vrstvy stěny střeva** → ve stěně vznikají **fisury, vředy** (penetrace vředů → **píštěle =** kanálky spojující místa zánětu s jiným místem, důležité pro dg.) → **zánět se hojí strikturou → mozný vznik ileu**
3. typické střídání okrsků postižené sliznice a intaktních okrsků — vzhled **dlažebních kostek**
4. sliznice **zduřelá, edematózní, hyperemická, lymfatická hyperplazie, kulatobuněčná infiltrace** (v okrajích vředů polymorfonukleáty) → následná **fibróza se vznikem typických granulomů**

Průběh onemocnění

- časné stádium — lokalizoavný erytém (drobné rudé skvrnky)
- později — aftoidní vřídky a pod nimi lymfoidní agregáty s granulomy
- pokročilejší stádia — zvředovatění sliznice (narozdíl od UC vředy pronikají do hloubky jako trhliny čili fisury) → vzhled dlažebních kostek

Příznaky

A) intestinální

1. chronické průjmy (většinou bez krve)
2. chronické abdominální bolesti (postprandiálně, hlavně v pravém hypogastriu)
3. chronická subfebrilie až horečka
4. meteorismus/flatulence
5. váhový úbytek
6. únava

B) extraintestinální

1. kožní — **vyrážky** (erythema nodosum)
2. oční — **episkleritidy**, uveitidy, iritidy
3. jaterní — **primární sklerozující cholangitida, cholecystolitiáza**
4. slizniční — **stomatitida**, **gingivitida**, **cheilitida**, **afty**
5. kosterní — porucha růstu, osteoporóza, **artralgie**

Komplikace

1. **tvorba abscesů**
2. **ileus**
3. **perforace střeva → peritonitida**
4. **masivní krvácení**
5. **toxické megakolon**
6. **maligní zvrat**

Ulcerózní kolitida (UC)

= idiopatická proktokolitida, ulcerózní zánět konečníku a přilehlé části

= nespecifický chronický hemoragicko-katarální zánět postihující téměř vždy oblast **rekta a sigmoidea**, později se číří orálním směrem s možností postižení celého tlustého střeva

- narozdíl od MC:
  1. **je vždy postiženo tlusté střevo, hranice procesu v ileocékálním spojení je ostrá**, ale několik cm terminálního ilea může jevit známky podráždění nebo druhotného zanícení sliznice z refluxu zánětlivého výměšku (backwash ileitis)
  2. **zánět postihuje jen sliznici a submukózu**, v těžkých případech i svalovinu
  3. **je sliznice postižena difúzně** (nikoliv intermitentně) → tzn. žádné dlažební kostky
- etiologické faktory (jako u MC):
  - **genetické predispozice** — vyšší výskyt v rodinách
  - **možný vliv bakteriální a virové infekce**
  - **psychické vlivy**
  - autoimunitní procesy
    - buněčné i protilátkové poškození sliznice tlustého střeva → vytváří se protilátky typu IgG proti tropomyozinu (protein v cytoskeletu buněk tlustého střeva, ale také v kůži, pojivu, rohovce, žlučových cestách → extraintestinální komplikace)
  - předpokládá se i alergická reakce — zvýšený obsah histaminu v rektální sliznici a IgE

Morfologický vzhled onemocnění

1. prvotně **katarálně-hemoragický zánět**, v pokročilejších stádiích **hnisavý až vředovitý** — ze zbytků zanícené sliznice se mezi vředy tvoří polypovité výčnělky (**pseudopolypy**)
2. v těžkých případech se střevo **válcovitě zužuje ztluštěním muscularis mucosae a prosáknutím vlastní svaloviny** (nikoliv fibrózou)
3. typickým nálezem jsou **kryptové abscesy** — vznikají nahromaděním polymorfonukleárů ve žlázkách
4. **redukce pohárkových buněk → útlum sekrece hlenu**

Příznaky

A) intestinální

1. **krvavé průjmy s hlenem**
2. **typické tenesmy** kvůli izolovanému postižení rekta
3. další potíže typu **dolní dyspepsie**

B) extraintestinální — stejné jako u MC

Komplikace

- stejné jako u MC

1. **vysoké riziko karcinomů, toxické megakolon, masivní krvácení, primární sklerozující cholangitida** — typučtější pro UC
2. **poškození análních svěračů → inkontinence stolice**

Metabolické komplikace

- vyplývají z poruchy vstřebávání nebo z léčby kortikoidy (i u MC)

1. osteoporóza (léčba kortikoidy, porucha absorpce vitaminu D a Ca
2. anemie (zvýšené ztráty krve, nedostatek Fe a B12)
3. žlučové kameny (při poruše vstřebávání žlučových kyselin)

Divertikulární nemoc tlustého střeva (divertikulóza, divertikulitida)

- **divertikl = výchlipka stěny dutého orgánu**
  a) **pravý** — tvořen všemi vrstvami stěn
  b) **nepravý** (častější) — skrze svalovinu se vychlipuje sliznice a submukóza
- sliznice se častěji vychlípí v místech, v nichž prostupují cévy střevní stěnou
- výskyt se zvyšuje s věkem
- nejčastěji jsou lokalizovány v **sestupném tračníku** a **sigmoideu**
- příčiny**:**
  1. **porucha motility tlustého střeva** → zvýšení intraluminálního tlaku
  2. **nedostatek vlákniny v potravě** (vláknina působí jako prevence zácpy tím, že zvyšuje objem stolice a způsobuje její „kašovitost")
- typicky pozorujeme zesílení cirkulární i podélné svaloviny (hlavně v sigmoideu) a mezi těmito vrstvami je stěna oslabena → divertikl

Příznaky a komplikace

- příznaky podobné syndromu dráždivého tračníku
- divertikl je **zdroj krvácení** (→ anemie)
- zácpa → retence stolice → dekubitální změny s poruchou cirkulace + pomnožení bakterií → **divertikulitida** (zánět) → **hojení s tvorbou striktur, píštělí a abscesů → vznik ileu**
- **perforace divertiklu → krvácení + peritonitida**
- meteorismus

Polypózy

= onemocnění s mnohočetným výskytem polypů (léze prominující do lumen) v tenkém či tlustém střevě

- příčiny:
  1. hyperplazie buněk
  2. důsledek zánětu
  3. neoplazie — benigní (adenomatózní polypy) / maligní (karcinom)
  - povahu polypu zjišťujeme bioptickým odběrem a následným histologickým vyšetřením

Familiární adenomatózní polypóza (FAP)

= AD onemocnění charakteristické **mnohočetnými adenomy tlustého střeva a hlavně rekta**

= **prekanceróza, která téměř vždy přechází v karcinom** — adenomy se objevují v pubertě, karcinom kolem 40. roku

- příčinou je mutace genu APC (anedo-polyposis coli) — produktem tohoto genu je protein, který degraduje β-katenin, což je protein, který aktivuje transkripční faktor v epitelových buňkách tlustého střeva) — defektní produkt APC nedostatečně degraduje β-katenin → β-katenin se hromadí v buňkách a nadměrně aktivuje transkripční faktor → hromadění buněk s defektním APC a vznik mnohočetných polypů v tlustém střevě

Gardenerův syndrom (varianta familiární polypózy)

- kromě adenomů se vyskytují **i nádory pojiv — osteomy, fibromy, lipomy**

Turcotův syndrom

- kromě adenomů se vyskytují **i nádory CNS**

Generalizovaná juvenilní polypóza

36 — Maldigesce, malabsorpce

PRIMÁRNÍ, SEKUNDÁRNÍ. PATOFYZIOLOGICKÉ ASPEKTY DOPADŮ NA ORGANISMUS.

Malabsorpce

= poruchy vstřebávání živin, vitaminů a stopových prvků ve střevní sliznici

Maldigesce

= porucha trávení, která je způsobena poruchou různých orgánů GIT

- nejčastěji je vyvolána chyběním trávicích enzymů nebo žluči

Malasimilace

= společný název pro maldigesci spojenou s malabsorpcí (maldigesce obvykle vede k malabsorpci)

Malabsorpční syndrom

= soubor příznaků, které vznikají z poruchy jedné nebo více funkcí GIT — tzn. trávení a vstřebávání živin, motility, sekrece a také poruchou transportů živin do celotělové cirkulace s následným rozvojem nemocí chybících látek

- je možné ho rozdělit na primární a sekundární malabsorpční syndrom

Malabsorpční (malasimilační) syndrom (MASY)

- zahrnuje všechny stavy, při níž dochází k poruchám trávení a vstřebávání základních živin a ke vzniku chorobných stavů z nedostatku těchto látek
- důsledkem jsou příznaky malnutrice
- podle toho, na jaké úrovni je vzniklá porucha, rozdělujeme malabsorpční syndrom na:

1. **malabsorpce vyvolaná poruchou trávení — maldigesce**
   - maldigesce vlastně sekundárně vede k malabsorpci
   - například insuficience pankreatu, porucha sekrece žluči, stavy po OP žaludku, Zollinger-Ellsionův syndrom
     - event. porucha motility — ileus, Wilkie syndrom (chronická obstrukce)
     - event. porucha sekrece — exsudativní enteropatie
2. **malabsorpce vyvolaná poruchou vstřebávání — malabsorpce v užším slova smyslu**
   - například celiakální sprue, tropická sprue, Whippleova nemoc, dysmikrobie, parazitózy, MC, amylidóza
3. **malabsorpce vyvolaná poruchou lymfatické drenáže a krevního zásobení**
   - například lymfangiektázie (vrozená čí získaná po traumatech, při lymfomu, při karcinomu)

Klinicky

- průjem, nechutenství, váhový úbytek, slabost a nevýkonnost, anemie
- pokročila stádia — svalová atrofie, otoky (↓albumin), krvácivé projevy, poruchy kůže, nehtů, vlasů, poruchy menstruace, infertilita
- charakter průjmu vypovídá o příčině malabsorpce:
  - acholická — hepatobiliární porucha
  - steatorea — porucha slinivky

I. Primární malabsorpční syndromy

- vzniká na základě vrozených nebo získaných poruch enterocytů a jejich enzymů

1. Celiakie (glutenová enteropatie)

= intolerance lepku (glutenu) a jeho štěpných produktů (gliadin α) → poškození sliznice tenkého střeva → malabsorpční syndrom

= hereditární AIO

- častěji ženy, prevalence v ČR 1:250
- příčiny — multifaktoriální onemocnění:
  - faktory zevního prostředí — požitím potravy obsahující lepek, nebo infekce lidským **adenovirem** (jeho protein má primární strukturu stejnou jako gliadin α)
  - genetické faktory — **HLA DQ2**
  - imunologické faktory — **protilátky proti gliadinu** (IgA, IgG), ↑T-lymfocyty v epitelu

Patogeneze

- **gliadin** glutenu je bílkovina v obilovinách — působí jako spouštěč reakce s autoimunitními rysy u geneticky predisponovaných jedinců → **<u>zánět a atrofie sliznice + hyperplazie krypt</u>**
- po pozření potravy s lepkem dojde enzymatickým štěpením k uvolnění gliadinu, který proniká do střeva → ve střevě se gliadin naváže na slizniční protilátky typu **IgA** → **komplex IgA-gliadin** se u celiakie (z nějakého důvodu) váže na **transferrinový receptor** (který normálně vstřebává Fe a u celiakie je zvýšeně produkován) → komplex proniká do ICT enterocytu, pak prostupuje bazální membránu až do lamina propria, kde se nachází **tkáňová transglutamináza (tTGA)**, která deaminuje gliadin → deaminovaný gliadin je pohlcen makrofágy (APC) a je vystaven na povrchu prostřednictvím MHC II. třídy (**HLA DQ2**) → CD4+ T-lymfocyty jsou tímto aktivovány — uvolní prozánětlivé cytokiny + aktivuje B-lymfocyty a cytotoxické CD8+ T-lymfocyty (všechny poškozující enterocyty) → B-lymfocyty diferencují v plazmatické buňky a produkují protilátky typu IgG proti gliadinu, proti tTGA a proti endomyziu (EMA) → **destrukce střevního epitelu**
  - **mírná forma** — zánětlivý infiltrát + ↑intraepiteliálních lymfocytů
  - **těžší forma** — subtotální atrofie klků
  - **velmi těžká forma** — totální atrofie klků

Příznaky

- průjmy (objemné, světlé, vodnaté), hubnutí, slabost, anemický syndrom (ať už sideropenická anemie z nedostatku Fe, či anemie z nedostatku B9), neprospívání dětí
- deficit vitaminu K (krvácivé projevy) i vitaminu D (poruchy vývoje kostí)
- poruchy CNS — parestezie, ataxie, změny nálad, deprese, zvýšená dráždivost
- mohou být i různé příznaky z malabsorpce — svalová atrofie, otoky, krvácení, křeče, poruchy fertility, poruchy menstruace…

Komplikace

- s celiakií asociované choroby — **DM I. typu, atopický ekzém, tyreoitida, revmatoidní artritida, IgA nefropatie, epilepsie**
- vyšší riziko maligních nádorů — například EATC (enteropathy associated T-cell lymphoma), **lymfom** (typicky spojen s celiakií, velmi vzácný)

Diagnostika

- pozitivní protilátky (proti tTGA, EMA, gliadinu) + biopsie
- léčba — celoživotní bezlepková diaeta + substituce složek potravy (ionty, vitaminy)

2. Tropická sprue

- v tropických zemích — Indie, JV Asie, Filipíny…
- **destrukce epitelu střevní sliznice** (podobně jako u celiakie) — způsobeno přemnožením střevních bakterií (*Klebsiella*, *Enterobacter*, *E.coli* — působením jejich toxinů)
- bývá také způsobena deficitem laktázy, poruchou resorpce Fe nebo vitaminu B12 (spotřebovávány bakteriemi), vitaminu B9, deficitem vitaminů rozpustných v tucích
- projevy — bolesti břicha, vodnaté průjmy, malabsorpce

3. Selektivní malabsorpce

1. **Malabsorpce vitaminu B12** → percinózní anemie
   - příčiny nedostatku B12:
     1. **atrofická gastritida** → málo žaludeční šťávy a vnitřního faktoru IF
     2. **málo R-proteinu**, nedostatečná vazba
     3. **chronická pankreatitida** → málo pankreatických enzymů → neuvolní se B12 z R-proteinu
     4. **porucha nebo resekre ilea** → není kubilin (receptor pro B12-IF)
     5. **přemnožení bakterií** → spotřeba B12
2. **Malabsorpce folátu (B9)** → megaloblastová anemie
3. **Deficit disacharidáz**
   - **deficit laktázy** — u dětí i dospělých → po požití mléčných výrobků průjmy
   - deficit sacharázy-izomaltázy
4. **Deficit enteropeptidázy**
   - chybí přeměna trypsinogenu na trypsin
5. **Poruchy transportu sacharidů**
   - malabsorpce glukózy a galaktózy
   - **Fanconi-Bickelův syndrom — deficit GLUT-2** (přenašeč gluózy a galaktózy v játrech, β-buňkách pankreatu a v ledvinách) → střádání glykogenu v játrech, renální dysfunkce, glykosurie
   - malabsorpce fruktózy
6. **Poruchy transportu aminokyselin**
   - **cystinurie** — defekt transportního proteinu vázajícího cystin a dibazické AMK (Lys, ornitin) — v ledvinách i enterocytech
7. **Abetalipoproteinemie**

   = **defektní syntéza apoproteinu B** vedoucí k absenci chylomikronů, VLDL a LDL v plazmě
   - projevy — malabsorpce tuků, neuropatie, retinitis pigmentosa, ataxie, mentální retardace, akantocytóza (anemie)

II. Sekundární malabsorpční syndromy

= tenké střevo je intaktní, ale proces asimilace nepracuje správně (tzn. střeva za to nemůžou)

- příčiny:
  1. **porucha sekrece pankreatické šťávy (nejčastěji)** — chron. pankreatitida, CF
  2. **porucha sekrece žluči** — obstrukce žlučových cest (cholestáza), onemocnění jater
  3. **parciální gastrektomie**
  4. **poruchy cévního zásobení GIT** — zúžení splanchnických tepen aterosklerózou, trombóza mezenterických žil při portální hypertenzi, embolizace do mezenterických arterií, arteritis
  5. **systémová onemocnění**:
     a) **amyloidóza** (amyloid je ukládán pod sliznici a brání resorpci živin)
     b) **sklerodermie** (hladká svalovina GIT nahrazena vazivem → poruchy motility)
     c) **Whippleova choroba** — způsobena infekcí bakterií *Tropheryma Whippleii*
        - často u imunodeficientních pacientů; bakterie prakticky v celém těle
        - **střevní sliznice je přeplněna makrofágy, které obsahují tyto bakterie** → malabsorpce — bolesti břicha, průjmy se steatoreou, úbytek na váze
          \+ postižení kloubů, srdce (endokarditida, perikarditida), CNS, horečky, lymfopenie
  6. endoktinní poruchy — DM, hypoparatyreóza
  7. srdeční choroby
  8. **záření, chemické látky**
  9. **syndrom bakteriálního přemnožení**

     = následek kolonizace tenkého střeva bakteriemi z tlustého střeva — aborálním směrem stoupá počet anaerobních bakterií v tenkém střevě

     - normálně je střevo stále očišťováno od bakterií díky peristaltice a ileocekální chlopeň brání průniku bakterií z tlustého střeva do ilea
     - nejčastěji vzniká na podkladě zpomalené peristaltiky a hromadění obsahu — záněty, které způsobují hypomobilitu, zácpu až ileus
     - bakterie způsobují dekonjugaci solí žlučových kyselin → netvoří se micely → nevstřebávávají se tuky → steatorea, průjem (MK zvyšují osmolaritu)
       \+ spotřebovávají vitamin B12
     - příznaky — průjem, steatorea, anemie, porucha růstu, hrozí bakterie a sepse
     - predisponující faktory:
       1. funkční poruchy — zpomalení peristaltiky, porucha ileocekální chlopně
       2. sekundární poruchy při postižení žaludku, pankreatu, jater, po aplikaci léčiv
       3. anatomické překážky
          - divertikly, striktury, nádory
          - přímé spojky mezi tračníkem a tenkým střevem (píštěle, chirurigické spojení)

37 — Patofyziologie ileu

DEFINICE, TYPY, MECHANISMY, NÁSLEDKY

Ileus

= **střevní obstrukce (neprůchodnost)**

= **akutní život ohrožující stav**

- dělení dle umístění obstrukce:
  a) **horní** — obstrukce od žaludku až do poloviny střeva
  b) **dolní** — obstrukce v 2. polovině střeva či v tlustém střevě
- dělení dle příčiny:
  10. **mechanický**
  11. **neurogenní**
  12. **cévní**

1. Mechanický ileus

- příčina může být:
  a) **extraluminální (vně stěny střeva)**
     - například **stažení střeva srůsty, útlak střeva nádorem, ascites**
     - **strangulace** (uskřinutí) — šroubovité zatočení střevní kličky kolem vlastní osy, uskřinutí v hernii
     - **volvulus** — zatočení kolem sebe, zkroucení střeva
  b) **intramurální (ve stěně střeva)**
     - například **polypy, nádory, divertikly, enteritidy**
  c) **intraluminální (uvnitř lumen střeva)**
     - například tuhé zbytky potravy, tělesa, žlučové kameny

2. Neurogenní ileus

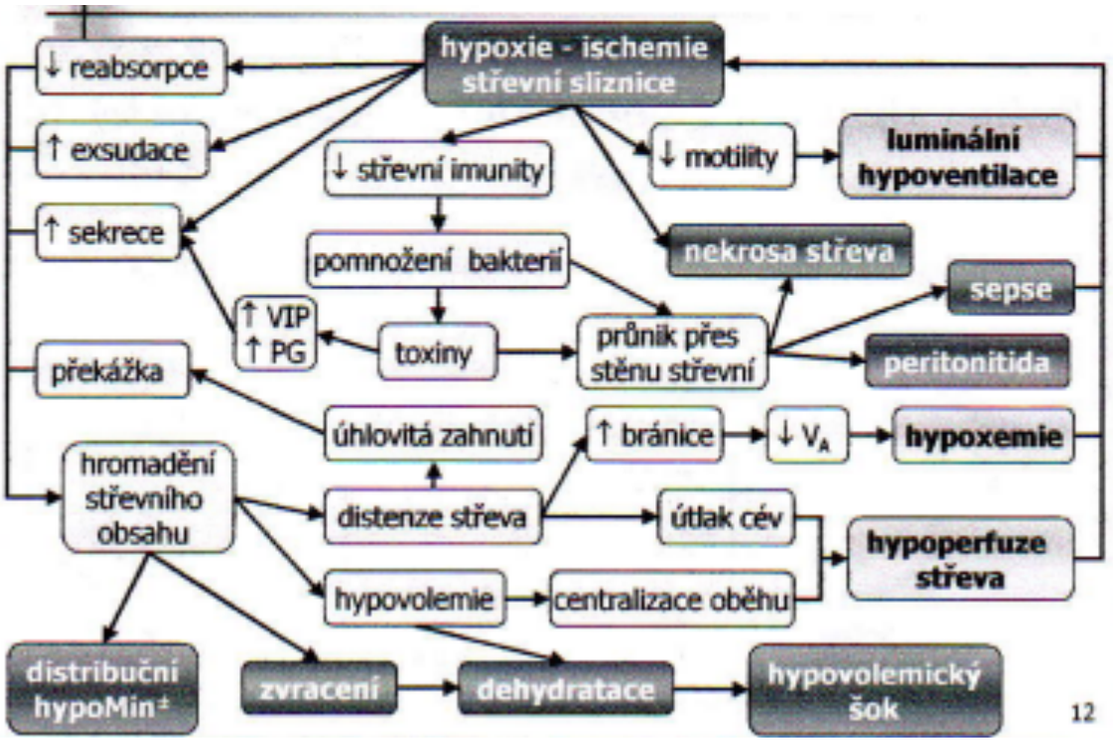
- dělíme jej na:
  1. **paralytický ileus**
     - například při **podráždění střevní stěny** (mechanicky, toxiny, chemicky), při **hypokalemii**, při podráždění střevní stěny **retroperitoneálním edémem** či **hematomem**, **po OP**, v důsledku **bolesti při AIM**, **renální kolice**, **žlučníkové kolice**
  2. **spastický ileus**
     - například při **uremii**, otravě těžkými kovy

3. Cévní ileus

- vzniká při ischemii střeva
- například infarzace střev, uskřinutí tepny při strangulaci, utlačení tepny při distenzi střeva

Patofyziologie střevní neprůchodnosti

- **nad překážkou se hromadí tekutina** (trávicí šťávy, potrava, produkty trávení a činnosti bakterií) **a plyn**
  1. **↑intraluminální tlak → distenze střeva → omezení krevního průtoku — ischemie**
     - **hrozí nekróza, gangréna, peritonitida, sepse a šok** → rozvrat vodního i iontového hospodářství → **<u>cirkulační šok</u>**
  2. **porucha permeability střevní stěny** (kvůli toxickému působení stagnující natrávené potravy + kvůli ischemii) → **převažuje pohyb tekutin do střevy z oběhu** → přispívá ke zvýšení intraluminálního tlaku a k podpoře v **rozvoji cirkulačního šoku**
  3. **zvýšení osmotického gradientu** (štěpením střevního obsahu) → převažuje sekrece tekutiny do střeva z oběhu → rovněž přispívá ke zvýšení intraluminálního tlaku a k podpoře v **rozvoji cirkulačního šoku**
- normálně střevem projde asi 8-10 l tekutin za den — vstřebává se zpět do oběhu → při obstrukci toto **vstřebávání vázne**
  - **za 12-24 h po obstrukci převažuje pohyb iontů a vody přes střevní sliznici směrem do lumen**
- tekutina se hromadí také v edematózní střevní stěně → **prosakuje do peritoneální dutiny → hypovolemie a rozvoj cirkulačního šoku**
- u ileu je časté zvracení → další ztráty tekutiny → hypovolemie → rozvoj cirkulačního šoku
- poškozenou střevní stěnou pronikají toxiny a bakterie do peritoneální dutiny a do oběhu → **peritonitida, toxemie, bakteriemie, sepse**
- **nejzávažnějšími komplikacemi (a příčinami smrti) jsou:**
  1. **peritonitida → sepse**
  2. **hypovolemický šok a srdeční selhání**



Příznaky neprůchodnosti tenkého střeva

- **bolest ve střední oblasti břicha** — záchvatovité zesiluje s peristaltickými vlnami; při strangulaci je bolest setrvalá (ischémie)
- **zvracení** — tím slabší, čím je překážka distálněji; zvratky zpočátku obsahují žluč, později páchnoucí obsah s bakteriemi (hlavně u obstrukce ilea)
- **stolice** — zpočátku nemusí chybět (při horním ileu); při částečné obstrukci – řídká stolice zkapalnělá trávením a přerůstajícími bakteriemi ve stagnujícím úseku nad překážkou
- **kručení, borborygmy, říhání, škytavka**
- **vzedmuté břicho**, ale nebývá ztuhlost břišního svalstva (pokud není peritonitida)

Příznaky neprůchodnosti tlustého střeva

- **bolest** — záchvatovitá, kolikovitá, může být méně intenzivní než u tenkého střeva
- **zvracení** nemusí být
- **stolice chybí**
- **vzedmuté břicho** pro neprocházející plyny

Léčba

- **chirurgická**
- u paralytického ileu **farmakoligická** (prokinetika, paramypatomimetika), úprava kalemie

Pseudoileus

= střevní pseudoobstrukce

- klinicky se projevuje jako ileus (bolesti, zvracení), **není však způsoben obstrukcí, ale funkční poruchou motility s bolestivou distenzí střeva**
- odlišení od obstrukce je obtížné
- příčiny:
    1. poruchy VNS (sympatiku)
    2. DM
    3. AIO
    4. SIRS, sepse
    5. vedlejší účinky léků, drogy, otravy

Akutní střevní pseudoobstrukce (Ogilvieho syndrom)

- většinou tlusté střevo
- palpací nahmatáme lokálně ztuhlou oblast břišního svalstva
- kolikovitá bolest, zácpa
- často navazuje na předchozí stavy:
    1. metabolický rozvrat, rozvrat vodního elektrolytového hospodářství nebo ABR (hypokalemie!)
    2. selhání oběhu, IM, selhání srdce
    3. selhání respirace, nutnost umělé ventilace po otravě drogami, narkotiky nebo sedativy
    4. těžká operace
    5. SIRS nebo septický SIRS
- léčba — opatrná úprava vnitřního prostředí

Chronická střevní pseudoobstrukce

- kolikovité bolesti s distenzí střeva + nauzea, zvracení, zácpa — v různých intervalech se vracejí
- obvykle provází nějaké chronické základní onemocnění — DM, AIO
- při přerůstání bakterií mohou být průjmy

Idiopatická intestinální pseudoobstrukce

- příznaky jako chronická, ale nezjistí se žádné základní onemocnění

Mekonický ileus

- nastává (ne vždy) u novorozenců s cystickou fibrózou

38 — Patofyziologie krvácení z GIT

FORMY, PŘÍČINY, LOKALIZACE, NÁSLEDKY A PRINCIPY TERAPIE

- praktický význam má dělení na krvácení **do horní** a **do dolní části** GIT — za rozhraní je považován duodenojejunální přechod — Treitzovo ligamentum

Formy krvácení do GIT

A) z krvácení do horního GIT

1. **Hematemeze** = zvracení krve (čerstvé nebo natrávené)
2. **Meléna** = odchod černé, natrávené a nepříjemně páchnoucí krve

B) z krvácení do dolního GIT

1. **Enteroragie** = odchod červené, nenatrávené krve (ale většinou sražené)
2. **Rektoragie** = přítomnost jasně červené, většinou nesražené krve ve stolici (i bez ní)
3. **Okultní krvácení** = přítomnost méně než 50-100 ml krve ve stolici (prokazatelné pouze laboratorně)

Příčiny krvácení do horního GIT

1. **Jícnové a žaludeční varixy**
   - vznikají zejména v souvislosti s **portální hypertenzí**, při níž se otevírají porto-kavální anastomózy
   - protože k portální hypertenzi dochází při onemocnění jater, **uplatňuje se i porucha tvorby hemokoagulačních faktorů (a často také trombocytopenie)**
   - riziko ruptury varixů stoupá s:
     a) **velikostí varixů a jejich prominencí**
     b) **stupněm jaterního poškození**
     c) **vzestupem portohepatálního gradientu nad 12 mm Hg** (tj. rozdíl mezi tlakem v jaterní žíle v zaklínění a volné jaterní žíle — norm. do 5 mm Hg)
   - ruptura jícnových varixů má **vysokou letalitu (30-50%)**
   - **žaludeční varixy** se vyskytují izolovaně velmi vzácně (častěji v kombinaci s jícnovými) — mohou se vyskytovat ve fundu žaludku v souvislosti s trombózou lienální žíly
2. **Peptické vředy žaludku a duodena**
   - **nejčastější příčina krvácení**; častěji krvácí duodenální
   - **u žaludečních vředů je prvním projevem hemateméza, pak až meléna (u duodenálních naopak)**
   - kapilární krvácení — ronění krve ze spodiny vředu
   - žilní krvácení — pomalu a stále vytékající krev
   - arteriální krvácení — pulzující, stříkající do lumen
3. **Mallory-Weissův syndrom** — viz otázku 30

   = krvácení způsobené vznikem podélných trhlin v oblasti gastroezofageální junkce
   - trhliny vznikají v důsledku úporného zvracení a kašle (často po alkoholovém excesu)
4. **Hemobilie** (krvácení ze žlučových cest)
   - u jaterního poranění, ruptury aneuryzmatu jaterní tepny, někdy nádoru, abscesu v játrech
   - iatrogenně — u biopsie, zavádění biliární drenáže
5. **Refluxní ezofagitida** (a jiné ezofagitidy)
   - většinou po prasknutí menších ulcerací v oblasti s intestinální metaplazií (Barretův jícen)

6. **Hemoragická gastropatie a bulbopatie**
   - četné drobné povrchové léze v terénu mukózního zánětu nepronikají do svalové vrstvy
7. **Angiodysplazie na sliznici žaludku či duodena**
   - často u starších pacientů s renální insuficiencí nebo systémovým onemocněním

Příčiny krvácení do dolního GIT

1. **Divertikulární nemoc tlustého střeva**
   - divertikly vznikají na podkladě zvýšeného intraluminálního tlaku (a málu vlákniny)
   - **krvácení je častější ze solitárních divertiklů pravého tračníku** (přestože divertikly jsou typičtější pro levý tračník) zejména u starých osob s nějakou již známou degenerativní chorobou
   - bývá bezbolestné a spontánně se upraví
   - časté recidivy
2. **Angiodysplazie**
   = degenerativní cévní léze
   - vyskytují se jakou součást různých onemocnění
3. **Hemoroidy a fisury**
   - **krvácení se vyskytuje během bolestivé defekace, nebo po ní**
   - hemoroidy = dilatované rektální žíly (kvůli zvýšenému hydrostatickému tlaku v žilách s defektními chlopněmi)
     - **opakované krvácení z hemoroidů** (typické pro pacienty s jaterním onemocněním) **může vést k anémii**
   - fisura ani = trhlina anu, hlavně u mladších osob
     - **prudká bolest při defekaci provázená mírnou enteroragií**
4. **Benigní a maligní nádory rekta a tračníku**
   - adenokarcinom rekta
5. **Nespecifické střevní záněty**
   - **ulcerózní kolitida** — dle rozsahu a aktivity:
     - zánět v rektu → typicé tenesmy s odchodem krve a krvavého hlenohnisavého obsahu
     - v levém tračníku → četné průjmovité stolice s čerstvou krví
   - **Crohnova choroba** — významnější krvácení u kolitického postižení (segmentální s hlubokými vředy)
6. **Ischemická kolitida**
   - snížená perfuze **na podkladě aterosklerózy** → ischemie sliznice, infarzace střeva → zánět
7. **Postradiační proktokolitida**
   - často u žen po ozařování nádoru v gynekologické oblasti
   - postižení hluboké až do svaloviny → krvácení trvalé
8. **Mackelův divertikl**
   = perzistující ductus omphaloentericus
   - bývá lokalizován asi 100 cm orálně od ileocekálního přechodu
   - **některé obsahují atrofickou žaludeční sliznici → vznik vředu a krvácení**
9. **Infekční záněty tlustého střeva** (*Shigella*, EHEC)
   - prosáklá vředovitá sliznice
10. **Iatrogenní při endoskopickém vyšetření**

Následky krvácení

- ztráta Fe → **anemie**
- ztráta plazmy → **hypovolemie → hypovolemický šok**
- u osob s hepatocelulární insuficiencí přispívá k rozvoji **jaterní encefalopatie**, protože krvácení představuje přísun bílkovin do střeva → zvyšuje se tvorba NH_3 a urychluje se jaterní selhání

Pricipy terapie

- u všech pacientů s masivním krvácením z GIT je nutná hospitalizace na JIP, protože je riziko hemodynamického selhání
- principy terapie:
    1. **zajištění základních životních funkcí — volumoterapie**
    2. **většinou endoskopické vyšetření pro zjištění příčiny** + současné ošetření krvácející léze (díky vyspělým endoskopickým metodám se dnes téměř nevyužívá chirugické řešení)
    3. **farmakoterapie — u perforace vředu blokátory protonové pumpy (například omeprazol) i.v. a další farmaka**
- pokud endoskopické vyšetření není možné, nebo se jedná o masivní krvácení:
    1. sledujeme základní životní funkce, krevní obraz, koagulační testy, mineralogram, jaterní a ledvinné testy
    2. substituce krve
    3. bolusově inhibitory protonové pumpy, pří léčbě krvácení z varixů vazokonstriktory

39 — Patofyziologie abdominální bolesti

TYPY, CHARAKTERISTIKA, SYMPTOMY

Abdominální bolest (bolest břicha)

- častý příznak mnoha chorob
- popisujeme — **lokalizaci**, **typ**, **propagaci**, **intenzitu**, **trvání**, **periodicitu**, **úlevovou polohu**, **vyvolávající faktory** (například postprandiálně peptické vředy žaludku, nalačno peptické vředy duodena), **přidružené symptomy** (nauzea, zvracení, pocení, tachykardie, horní nebo dolní dyspepsie)

Typy abdominální bolesti

1) somatická bolest (parietální)

- vzniká při **dráždění nociceptorů v kůži a pobřišnici → vedena spinálními nervy a tr. spino-thalamicus**
- je **epikritická** — ostrá, ohraničená, jasná lokalizace, většinou nevyzařuje

2) viscerální bolest (útrobní)

- vzniká po **dráždění receptorů nitrobřišních orgánů → vedena sympatickými nervy**
- je **protopatická** — tupá, neohraničená, nejasná lokalizace
- může se přenášet do kožních oblastí příslušného míšního segmentu (**Headovy zóny**)
- často provázena **vegetativními příznaky** — nauzea, pocení, tachykardie
- speciálním typem je **kolikovitá bolest (kolika)** — silná, vlnovitá, svíravá bolest — má svá maxima a poklesy v průběhu minut (biliární, abdominální, renální, i žaludeční)

A) přenesená bolest — promítá podněty z útrob do oblasti se somatickou citlivostí v příslušné kořenové distribuci

B) neútrobní břišní bolest

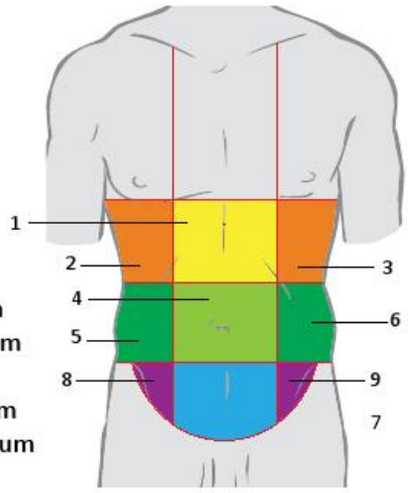
- **kořenová bolest** — nervy břišní stěny mohou být drážděny při výstupu z meziobratlových prostorů (postižení páteře) — břišní stěna je inervována kořeny Th8-Th12
- **neuropatická bolest** — z vlastního poškození nervů — na úrovni CNS či PNS
- **bolest vycházející z břišní stěny** (myalgie) — po nezvyklé tělesné práci, herniace v oblasti operační jizvy
- **neurotická bolest** (mající původ v CNS) — obvykle je nezávislá na funkci trávicích orgánů a vyskytuje se u neurotiků a psychopatů

Topografie břicha popisuje **stavbu břišní stěny** a její topografická místa. Dále **pobřišnicovou dutinu a retroperitoneum**, prostor za pobřišnicí. Na povrchu břicha je **devět krajin**, které jsou rozděleny pomocí tří příčných a dvou podélných čar.

Krajiny

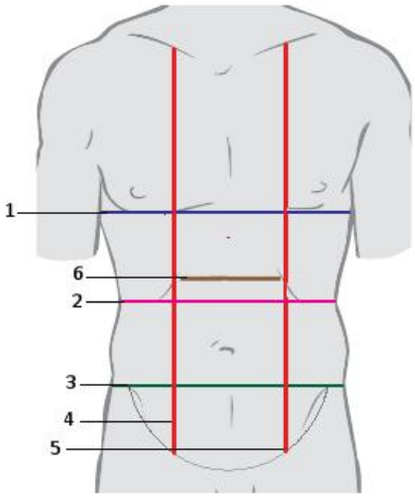
Anatomické a klinické názvy

- 1 **Regio epigastrica** – epigastrium (nadbřišek)
- 2 **Regio hypochondriaca dextra** – hypochondrium dextrum
- 3 **Regio hypochondriaca sinistra** – hypochondrium sinistrum
- 4 **Regio umbilicalis** – mesogastrium
- 5 **Regio lateralis dextra** – mesogastrium dextrum
- 6 **Regio lateralis sinistra** – mesogastrium sinistrum
- 7 **Regio pubica** – hypogastrium (podbřišek)
- 8 **Regio inguinalis dextra** – hypogastrium dextrum
- 9 **Regio inguinalis sinistra** – hypogastrium sinistrum



Čáry

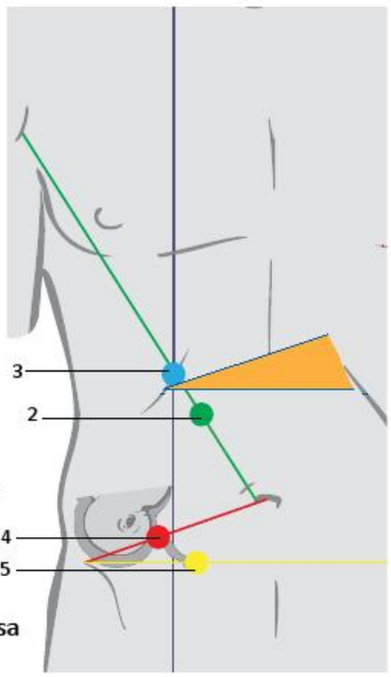
- 1 **Linea xiphosternalis** – prochází spojením mečíku a těla hrudní kosti
- 2 **Linea subcostalis** – prochází nejnižšími body žeberních oblouků
- 3 **Linea interspinosa** – prochází spinae iliacae anteriores superiores
- 4 **Linea medioclavicularis dextra** – svislá čára prochází středem klíční kosti
- 5 **Linea medioclavicularis sinistra** – svislá čára prochází středem klíční kosti
- 6 **Linea transpylorica** (Addisonova čára) – příčná čára tvoří spojnici konců 9. žeber



Projekce orgánů na přední břišní stěnu

- 1 **Labbéův trojúhelník** – projekce žaludku (naléhá na břišní stěnu) – spojnice chrupavky 9. žebra vpravo a 8. vlevo, levý žeberní oblouk a linea transpylorica
- 2 **Desjardinsův pankreatický bod** – projekce papilla duodeni major *Vateri* – na spojnici vrcholu pravé axily a pupku 6–7 cm od pupku (linea axilloumbilicalis)
- 3 **Murphyho bod** – projekce fundu žlučníku (naléhá na břišní stěnu) – průsečík pravého žeberního oblouku a pravé medioklavikulární čáry
- 4 **McBurneyův bod** – projekce odstupu apendixu ze slepého střeva – v jedné třetině délky spojnice pravé spina iliaca anterior superior a pupku (Monroova čára)
- 5 **Lanzův bod** – projekce apendixu v pánvi (positio pelvina) – rozhraní pravé a střední třetiny linea interspinosa

6 **Sonnenbergův bod** – projekce apendixu v pánvi (positio pelvina) – průsečík linea interspinosa a laterálního okraje m. rectus abdominis dexter



Břišní krajina se dá jednoduše rozdělit na čtyři kvadranty dvěma na sebe kolmými čárami procházejícími pupkem.

Linea spinoumbilicalis *Monroi* (Monroová čára) je spojnice pravé spina iliaca anterior superior a pupku.

Fascia extraperitonealis je vrstva řídkého vaziva mezi nástěnnou pobřišnicí a fascia abdominis parietalis. Její tloušťka velmi kolísá, je silná a prostoupená tukem vzadu (corpus adiposum pararenale), avšak tenká a vazivová vepředu, zejména v oblasti linea alba.

Fascie břicha str. 130.

Klinika

Peritoneální punkce se většinou provádí na spojnici pupku a spina iliaca anterior superior sinistra na rozhraní její levé a střední třetiny. Pod ultrazvukovou kontrolou lze zvolit jiný přístup.

McBurneyův bod je místo maximální tlakové bolesti při zánětu apendixu.

Traubeho semilunární prostor je místo pod levým žeberním obloukem, v němž se nachází fundus žaludku. Při splenomegalii sem může zasahovat zvětšená slezina.

Traubeho znamení je poklepové ztemnění v Traubeho prostoru. Znamená zvětšení sleziny.

Etiologie dle lokalizace

a) uprostřed epigastria — gastritidy, žaludeční vředy, nemoci jícnu, IM

b) levé hypochondrium — akutní či chronický zánět slinivky, žaludeční vředy

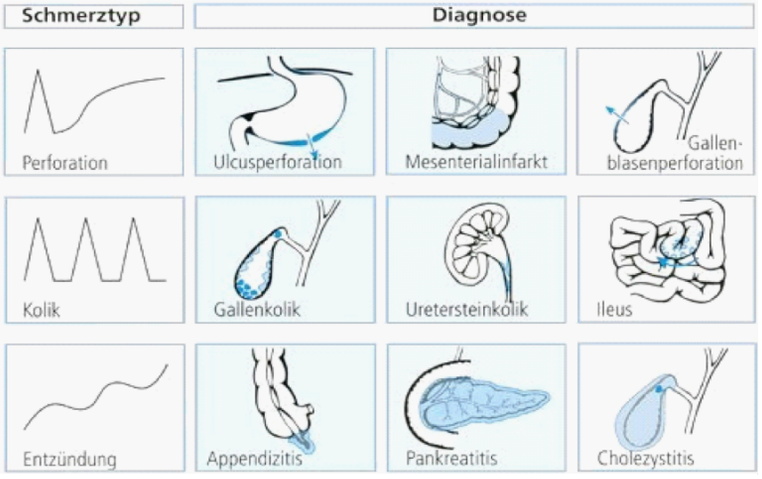
c) pravé hypochondrium — žlučníkové kameny, zánět žlučníku

d) oblast mezogastria — břišní kýla, zvýšená plynatost

e) levé hypogastrium — onemocnění střev (divertikulitida), zánět vaječníku, příp. močových cest, ledvinné koliky

f) pravé hypogastrium — zánět slepého střeva, onemocnění střev, zánět vaječníku, ledvinná kolika, zánět močových cest

g) ve střední části hypogastria — onemocnění střev, zánět dělohy, onemocnění prostaty, zánět močového měchýře



Iradiace (vyzařování)

a) **do pravého hypochondria** — pyloroduodenální vředy, žlučník, hlava pankretu

b) pod pravou lopatku — **žlučník**

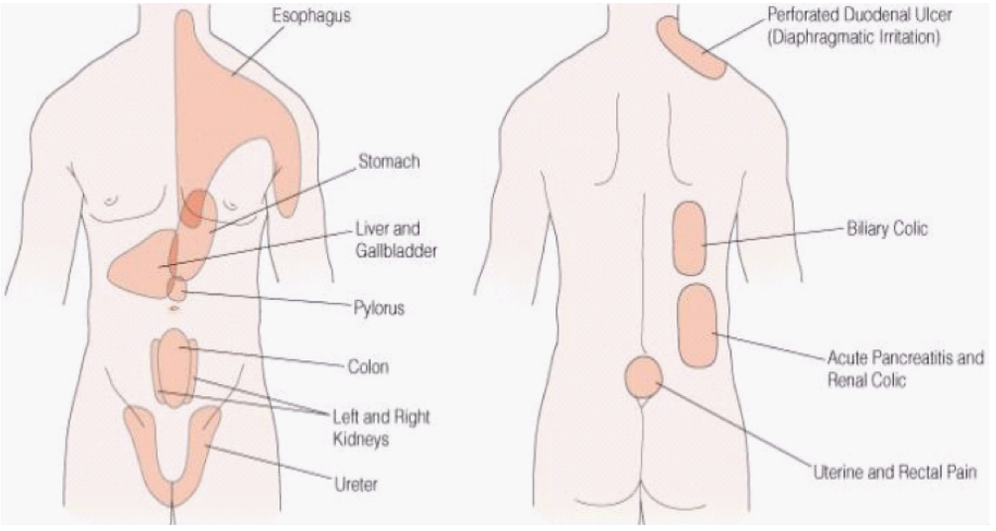
c) levostranná propagace — pankreas (tělo a kauda), někdy žlučník

d) kolmo do zad — pankreas, duodenální a žaludeční vředy, terminální jícen

e) do ramene — **dráždění bránice a subfrenický prostor**

- **frenikový příznak** — bolest v rameni při procesech dráždících bránici

f) do lumbosakrální oblasti — gynekologické



Náhlá příhoda břišní

= závažné onemocnění orgánů dutiny břišní, jež vznikají náhle z plného zdrabí a mají velice rychlý průběh — se začátkem do 24 h

- příčiny:
  - **A) úrazové**
  - **B) neúrazové**
    1. **zánět** — apendicitida, cholecystitida, perforace peptického vředu, pankreatitida, peritonitida
    2. **ileus** — obstrukční, strangulační, cévní
    3. **krvácení** — perforace, krvácení z trávicí trubice
    4. **kolika se zaklíněním kamínku nebo obstrukce GIT**
    5. **infarzace střeva**
    6. **ruptura aneuryzmatu**
- projevy — bolest, subfebrilie, tachykardie, tachypnoe, nauzea, zvracení, vzedmutí břicha, tuhá a napjatá břišní stěna

- **Blumbergův příznak** — vyšetřující vyvine tlak v ileocékální oblasti a při povolení tlaku pacient ucítí bolest
- **Rovsingův příznak** — při vyvinutí tlaku na sestupný tračník (levá oblast) pacient po ucítí bolest v oblasti apendixu
- **Pleniesův příznak** — bolestivý pokles
- **Israeliho příznak** — bimanuální palpace ledviny

- Blumberg, Rovsing, Plenies jsou pozitivní při akutní apendicitidě

40 — Poruchy exokrinní části pankreatu

ETIOLOGIE, PŘÍKLADY, NÁSLEDKY

Fyziologie exokrinní části pankeratu

- exokrinní část tvoří asi 84% pankreatu, endokrinní 2%, zbytek jsou vývody a cévy
- tvoří 1-1,5 l **pankreatické šťávy** za den, která odtéká do duodena (pH 6-7)
- pankreatická šťáva obsahuje:
  - především **HCO_3^-** (a dále Na^+, K^+ a Cl^-) pro neutralizaci chymu ze žaludku bohatého na HCl; při maximální sekreci obsahuje až 150 mmol/l (v plazmě 24 mmol/l), může dosáhnout hodnoty pH až 8,3
  - **trávicí enzymy:**
    - proteázy — **trypsinogen**, **chymotrypsinogen**, **proelastáza** (endoproteázy), **prokarboxypeptidázy A a B** (exopeptidázy) — aktivace probíhá ve střeva (enteropeptidáza štěpí trypsinogen na trypsin, který aktivuje ostatní proenzymy)
    - **pankreatická α-amyláza** produkovaná v aktivní podobě (štěpí škrob a glykogen)
    - **pankreatická lipáza** (štěpí TAG na 2-MAG), **profosfolipáza A**
    - další enzymy — RNAáza, DNAáza, karboxylesteráza, mukoproteiny, inhibitor trypsinu
- regulace sekrece:
  1) **nervově**
     - **parasympatikus — ACh → zvýšená sekrece enzymů**
     - sympatikus — adrenalin → inhibice sekrece
  2) **humorálně**
     - trávení proteinů a lipidů → ↑**CCK** → produkce menšího objemu šťávy s málo HCO_3^-, ale bohaté na enzymy
     - žaludeční šťáva, AMK → ↑**sekretin** → produkce většího objemu šťávy s vysokým obsahem vody a HCO_3^-, ale chudé na enzymy
- postprandiálně dochází k stimulaci sekrece CCK, který aktivuje aferentní vagové nervy → ty stimulují centra v mozku, která eferentními vlákny zvyšují pankreatickou sekreci — ta přetrvává, dokud se potrava nestráví úplně
- nadbytkem enzymů je inaktivován **CCK-RF** (CCK releasing factor), a tak je ukončena sekrece CCK
- pankreatickou sekreci tlumí **pankreatický polypeptid** (produkován F-buňkami pankreatu)

Změny sekrece pankreatické šťávy

- vyšší sekrece je vzácná
- nižší sekrece nastává při **insuficienci exokrinní části pankreatu**
  - těžké difuzní poškození s minimální sekrecí = **pankreatická achylie**
- příčiny insuficience:
  1. **pankreatitida, zejména chronická**
  2. **nádory pankreatu**, při **gastrinomu** zvýšená intraluminální aktivace amyláz a lipáz
  3. **podvýživa (kwashiorkor)** — buňky pankreatických acinů jsou extrémně ciltivé na nedostatek proteinů → atrofie buněk a fibróza pankreatu (riziko u mentální anorexie)
  4. **toxické poškození** — alkohol
  5. **snížená sekrece proenzymů** nebo nedostatečná aktivace

Pankreatitidy

= záněty pankreatu → poškození a zánik acinózních buněk vyvolán působením aktivních pankreatických enzymů

1. Akutní pankreatitida

= akutní zánětlivý proces spojený s **destruktivní autodigescí (samonatrávením) pankreatu** + postižením okolních tkání **(chemická peritonitida)**

- strukturní i funkční změny se obvykle vrací do normálu
- neřadí se mezi dědičná onemocnění, ale genetické faktory zde hrají roli (například mutace genu pro trypsinogen — jeho deficit/defekt způsobí nezaktivování dalších proenzymů)
- hlavním rizikovým faktorem je obezita

Příčiny

1. **obstrukce (cholelitiáza, nádor) žlučových cest** (asi v 50%) → zaklínění kamene ve Vaterské papile (společný vývod pankreatických a žlučových cest) → reflux žluči a pankreatické šťávy
2. **toxické — alkohol** (40%)**, léky** (cytostatika, kortikoidy, imunosupresiva)**, toxiny**
   - **alkohol** poškozuje buňky acinů i vývody denaturací proteinů — zvyšuje permeabilitu vývodů a enzymy tak pronikají do periduktálního intersticia
     - vede k zánětu Oddiho svěrače (sfinkter Vaterské papily), a tím ke zvýšení jeho tonu → retence pankreatické šťávy, reflux žluči, zvýšení tlaku v pankreatických cestách
     - může vést i ke snížení tonu Oddiho svěrače → reflux obsahu duodena do pankreatických vývodů
     - tlumí sekreci inhibitorů proteáz
3. **metabolické — hypoproteinemie, uremie, hyperlipidemie** (↑chylomikrony → MK uvolněné činností lipázy poškozují pankreas)**, hyperkalcemie** (vede ke srážení Ca ve vývodech + stimulaci aktivity trypsinogenu)
4. **infekce** — virové a bakteriální onemocnění jiných orgánů, kdy infekce přestoupí na slinivku (například HAV, CMV, *Salmonella* typhi, streptokoky)
5. **trauma břicha**
6. **šok a hypotermie** — vedou k hypoperfuzi
7. **iatrogenní** — při ERCP
8. **geneticky podmíněná** — pankreas divisum
9. **idiopatická**

Patogeneze

- etiologické faktory vedo k poškození buněk acinů a vývodů → **celý proces je zahájen aktivací trypsinu v ICT i ECT** — ten působí proteolyticky a aktivuje další proenzymy:
  1. aktivace **elastázy → štěpí elastin v cévní stěně → krvácení do pankreatu**
  2. aktivace **pankreatické kalikreinogenu** → aktivován na kalikrein → ten uvolňuje **bradykinin do cirkulace → podráždí volná nervová zakončení (způsobí bolest) + vazodilatace a zvýšení cévní permeability → rozvoj šoku**
  3. aktivace **lipázy a fosfolipázy A2** → podíl na nekróze pankreatu a přilehlého tuku
     - nekróza pankreatu vede **k tvorbě mýdla spotřebovávajícího Ca^{2+} → hypokalcemie**
  4. **aktivace chymotrypsinu a dalších proteáz → poškození cév → edém**

- uvolnění pankreatických enzymů do intersticia → **zánět → uvolnění prozánětlivých cytokinů**
- **uvolnění proteinů akutní fáze** → mimo jiné se tvoří **α1-antitrypsin** a **α2-makroglobulin** (**inhibitory proteáz**) → ty tvoří s trypsinem, chymotrypsinem a elastázou **ireverzibilní komplexy** — pokud se trypsin aktivuje v buňkách acinu, je inhibován α1-antitrypsinem, ale když se ho tvoří hodně, nestačí se inhibovat
- destrukce i Langerhansových ostrůvků → **hyperglykemie, sekundární DM I. typu**

Charakteristické znaky

- **zánět, otok, hemoragie, nekróza tkáně → destrukce cév → hemoperitoneum**
- **akutní hemoragická pankreatitida** — převažuje krvácení
- **akutní nekrotická pankreatitida** — prevažuje nekróza

Symptomy

1. **nesnesitelná bolest** v epigastriu vyzařující do zad, ne kolikovitá, ale neustálá → vyvolána otokem (hypovolemie), distenzí vývodů
2. drážděním peritonea a obstrukcí žlučových cest — **nauzea, zvracení bez pocitu úlevy**
3. **horečka**
4. **zvýšené napětí břišní stěny** (kvůli peritoneálnímu dráždění) → inhibice střevní pasáže → **ileus** → rozvrat iontů, ABR, sekundárně aktivace kompanzačních mechanismů (RAA, hypokalcemie)
5. **v krvi — ↑pankreatická amyláza a lipáza, hypokalcemie (riziko tetanie), hypoalbuminemie, proteiny akutní fáze**

Komplikace

- zánět způsobuje masivní exsudaci do retroperitonea → ztráta tekutiny (jako při popáleninách — „**retroperitoneální popáleniny**") → **dehydratace, hypovolemie, cirklační šok**
- šok → **MODS** → **ARDS** nebo **akutní selhání ledvin**, **DIC**
- **SIRS**
- **paralytický ileus** z bolesti samotné i z mechanického dráždění peritonea edémem
- poruchy CNS — **pankreatická encefalopatie**

2. Chronická pankreatitida

= chronický zánět, který **vede k progresivnímu poškození acinózních buněk, stenóze a dilataci vývodů, fibróze a atrofii žlázy se vznikem kalcifikací ve vývodech**

- vyvolána opakovanými příčinami nemoci, dlouho působícími příčinami nebo se organismus nedostatečně přizpůsobí určitému faktoru
- **triáda pro dg. — 1) steatorea, 2) kalcifikace, 3) DM**

Příčiny (TIGARO) — velmi podobné akutní:

T = **toxo-metabolická** — alkohol, toxiny, léky, hyperlipidemie, hyperkalcemie, uremie, proteinová malnutrice, hypoproteinemie

I = **idiopatická** — v mladším věku (juvenilní) nebo starším věku (senilní)

G = **geneticky podmíněná** — AD onemocnění způsobené mutací genu pro trypsinogen, nebo CF

A = **autoimunitní** — MC, hepatitidy

R = **rekurentní** — akutní forma u osob s chronickou pankreatitidou

O = **obstrukční** — tumor, striktura, jizva, stenózy Vaterovy papily

Symptomy

1. **bolesti břicha** (hlavně postprandiálně)
2. **ikterus**
3. **maldigesce → rozvoj malabsorpčního syndromu → steatorea**, **váhový úbytek**, **průjmy**, **borborygmy**, **meteorismus**, **nedostatek Fe a B9, deficit B12 (→ anemie)**, **↓vitaminy rozpustné v tucích (deficit K → krvácivé stavy; deficid D → hypokalcemie + hypofosfatemie → tetanie a osteomalacie)**
4. pankreatické enzymy v normě nebo sníženy, při exacerbaci jaku u akutní pankreatitidy
5. **hyperglykemie** kvůli sekundárně vzniklému DM I. typu

Cystická fibróza (CF, mukoviscidóza)

= **AR** onemocnění, **mutace genu pro CFTR** (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) na p-raménku 7. chromozomu

- nejčastější smrtelné dědičné onemocnění bílé rasy (postižení umírají kolem 30 let)
- **CFTR** je protein, který **umožňuje transport Cl^- iontů** (tvoří chloridový kanál) → při mutaci je secernován patologický hlen (obahuje málo kys. sialové)

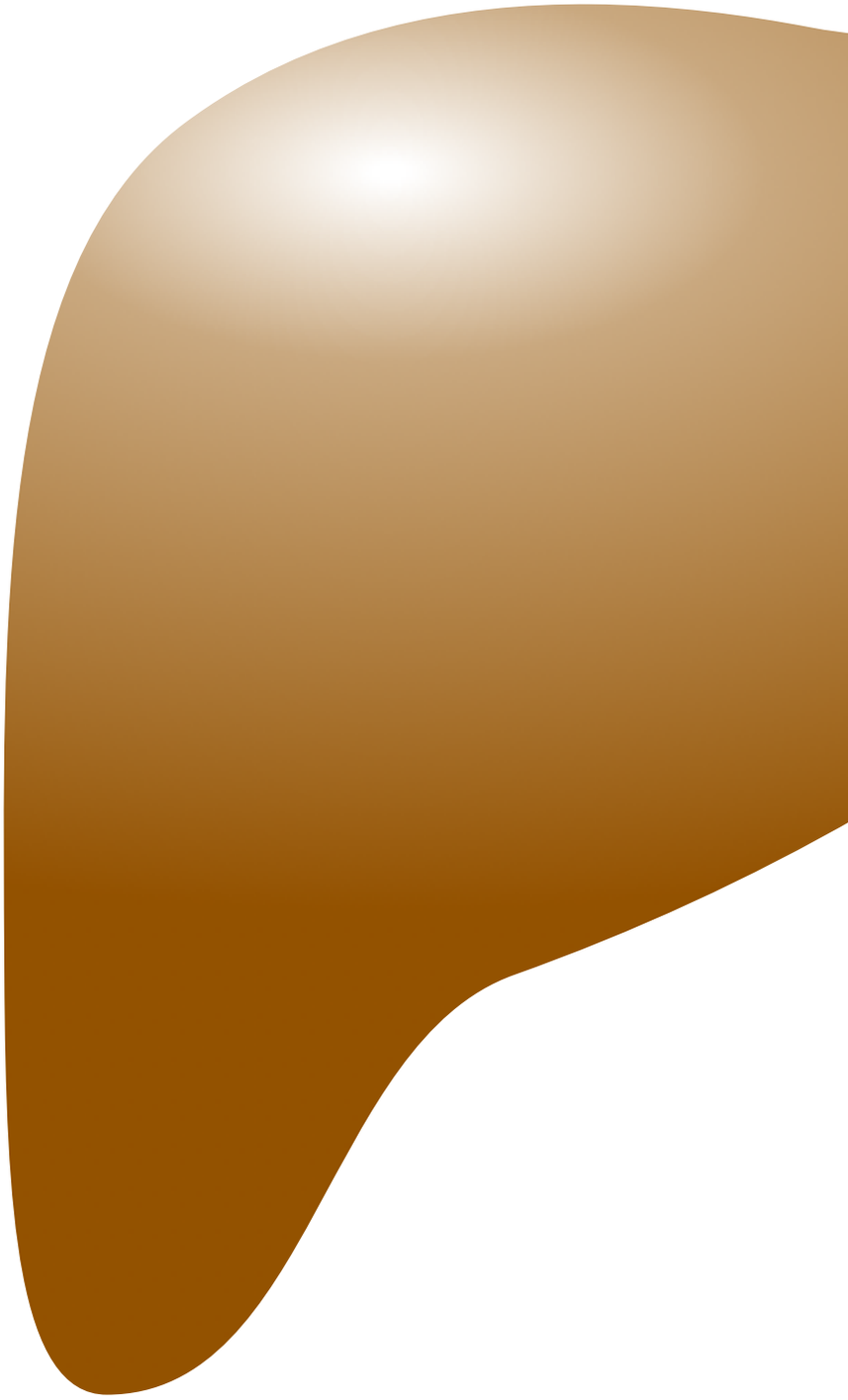
1. **změny v dýchacích cestách**
   - tvorba hustého hlenu → uplívá na řasinkách — omezena čistící funkce
   - hlenová vrstva může být tak silná, že se v jejích hlukových vrstvách rozvíjí hypoxie → vytváří se optimální podmínky pro rozvoj infekce (nejčastěji *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *H. influenzae*, *B. cepacia*, někdy i *Aspergillus*) → pneumonie
   - hlen je navíc chrání před ATB
   - pod hlenem navíc vzniká zánět → bronchiektazie
2. **změny v GIT**
   - **vazký hlen v pankreatických vývodech → brání sekreci pankreatické šťávy → pankreatitida → fibróza a tvorba cyst**
   - malabsorpce → steatorea, neprospívání dětí
   - střevní divertikly, zácpa, ileus
   - u novorozenců **mekonický ileus** — kvůli vazkému střevnímu obsahu
   - vazký sekret ve žlučových cestách → cholestáza → jaterní cirhóza
3. **změny v pohlavní soustavě**
   - postižení mužů (97%) → vazký sekret ve vývodných cestách → neplodnost
   - neplodnost u žen (20%) → vazký sekret na děložním čípku

Diagnostika

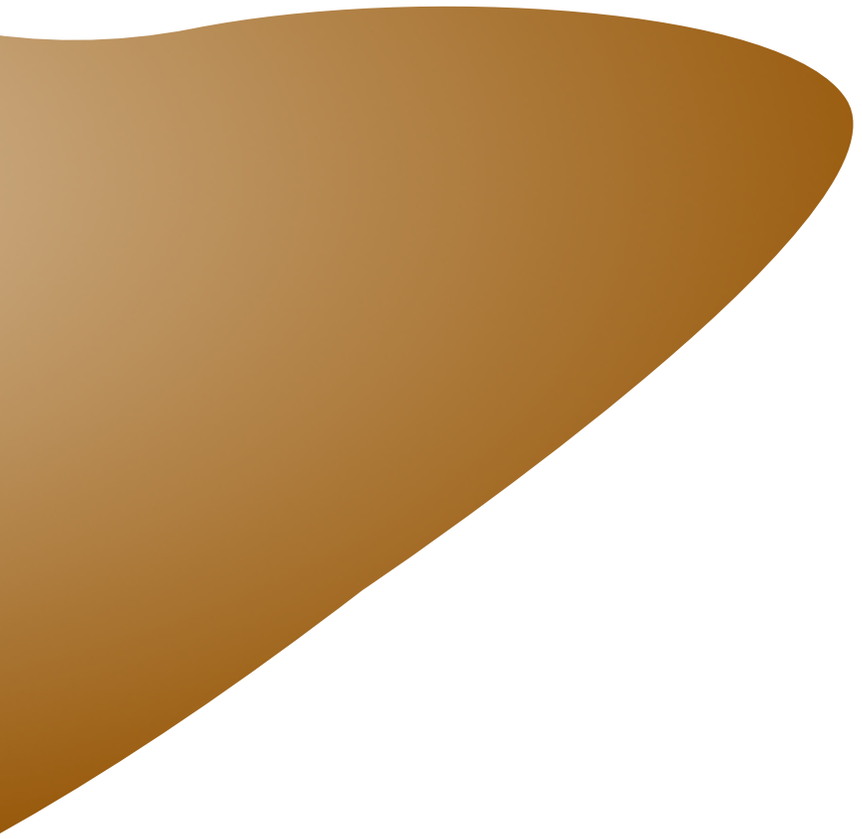
- prenatální dg. — genetické vyšetření — testování rodičů, vzorek plodové vody, placenty
- zvýšené množství soli (hlavně Cl^-) v potu (>60 mmol/l) — tzv. **nemoc slaných dětí**

Terapie

- léčba symptomatická
- vyléčit lze pouze poškození plic, a to transplantací



4. Patofyziologie **jater**



41 — Patofyziologie selhání jater

AKUTNÍ, CHRONICKÉ; VČETNĚ ETIOLOGIE A PATOGENEZE, ZÁKLADNÍ PROJEVY.

Jaterní selhání

= nejtěžší forma jaterní insuficience

= stav, kdy játra nejsou schopna plnit své funkce (syntetické, katabolické a biotransformační)

- játra mají značnou funkční rezervu — projevy selhání až při rozsáhlém poškození
- vývoj prudký (fulminantní, akutní), nebo postupný (chronický)
- konečným stádiem je postižení celého organismu včetně CNS
- 2 typické příznaky jaterního selhání:
  1. jaterní insuficience
  2. portální hypertenze s tvorbou kolaterálního oběhu

Formy jaterního selhání

a) částečné selhání

- klinicky zjevné vynechávání jedné nebo více funkcí, ale **slučitelné s životem**
- klinicky **probíhá latentně** → průkaz zátěžovými testy

b) celkové selhání

1. endogenní (spontánní, vlastní)

= selhání je **vyvoláno vlastním jaterním onemocněním** (poškozením)

2. exogenní (indukované, nepřiměřené)

= selhání je **vyvoláno působením zevních faktorů** (alkohol, léky, infekce, OP, krvácení do GIT, nadměrný přísun bílkovin) pří stávající chorobě

3. smíšený typ

1. Akutní jaterní selhání

- příčiny:
  1. virové hepatitidy — HBV (superpozice HDV), HCV, HEV
  2. toxická poškození — léky, chemikálie (hlavně alkohol a drogy), těžké kovy, jedy
  3. akutní jaterní steatózy — steatóza či steatohepatitida u alkoholiků nebo u těhotných
  4. kardiogenní šok, srdeční selhání, hypovolemie → hypoxie
  5. rozsáhlé nádorové změny primární i metastatické
  6. akutní trombóza jaterních žil (Budd-Chiariho syndrom)
- **hlavním rysem je <u>jaterní encefalopatie</u>**
- neurčité příznaky (nevolnost, slabost, nauzea, bolesti břicha…), později **ikterus**, **krvácivé projevy**, **infekční komplikace**, **metabolické komplikace** (poruchy ABR a elektrolytů, hypoglykemie)
- klinicky — rozhodující známkou je kvalitativní i kvantitativní porucha vědomí ← **jaterní encefalopatie** a **mozkový edém** (vazogenní i cytotoxický — hlavní příčina smrti u akutního jaterního selhání)
- laboratorně — **hyperbilirubinemie** (ikterus), ↑**AST**, ↑**ALT**, **prodloužený aPTT** i **Quick**, **hypoglykemie**, **hyperamonemie** (jaterní encefalopatie)

2. Chronické jaterní selhání

- příčinou je konečná fáze chronických onemocnění jater — **jaterní cirhóza**
- příčiny (jaterní cirhózy):
  1. chronické pravostranné srdeční selhání s chronickou venostázou
  2. chronický alkoholismus
  3. nealkoholická steatohepatitida (NAFLD) — například při metabolickém syndromu
  4. chronická AIO jater
  5. chronická virová hepatitida
  6. nadměrné ukládání Fe nebo Cu

     6.a) **Wilsonova choroba** — AR onemocnění s abnormální střádáním Cu v játrech, které způsobuje poškození jaterních buněk, poruchy funkce CNS a hemolytickou anemii

     6.b) **hemochromatóza** — nadměrné vstřebávání Fe z tenkého střeva

Dopady jaterního selhání na organismus

1. Porucha metabolismu bílkovin

- pokles syntézy bílkovin:
  - **snížená hladiny albuminů** → snížení onkotického tlaku (obvykle není u akutních poruch, poločas albuminu je 21 dnů) → **otoky a ascites**
    \+ albumin je univerzální přenašeč látek — hypoalbuminemie vede ke zvýšení volné frakce léčiv a jiných látek → **vyšší účinnost léčiv**
  - **zvýšení γ-globulinů** — při imunologických hepatitidách
  - **snížení tvorby APO → dyslipidemie**
  - **snížení globulinů α1, α2 a β** — v pokročilejších stádiích
  - **snížení hladiny koagulačních faktorů → krvácivé stavy**
  - **porucha detoxikace NH_3 → hyperamonemie → jaterní encefalopatie**
- změněný obraz plazmatických enzymů porušením integrity hepatocytů — ↑ALT, ↑AST, cholestáza ↑ALP a ↑GGT
- zhoršená detoxikace dusíkatých látek (uremický syndrom)

2. Porucha metabolismu lipidů

- **snížení tvorby APO → dyslipidemie**
- zvýšená a protrahovaná alimentární lipidemie
- zvýšená plazmatická hladina neesterifikovaných MK
- zvýšená β-lipoproteinemie
- snížení cholesterol-esterů v plazmě
- porucha tvorby žluči a/nebo cholestáza → porucha resorpce tuků a vitaminů rozpustných v tucích + zvýšení hladiny cholesterolu (z nedostatečného odtoku žlučí)

3. Porucha metabolismu sacharidů

- **hypoglykemie** — při hladovění játra nejsou schopna dostatečné glykogenolýzy a glukoneogeneze
- **hyperglykemie** — postprandiálně je zpomalená utilizace glukózy játry (porucha glykogeneze)

4. Porucha vylučování bilirubinu

- **cholestáza** — zvýšení bilirubinu a žlučových kyselin v krvi, které se nemohou vyloučit do GIT → **pruritus** (svědění kůže), subikterus až **ikterus**

5. Porucha skladování vitaminů

- **vitamin K** → porucha tvorby K-dependentních koagulačních faktorů
- **vitamin D** → poruchy metabolismu Ca (navíc u steatorey Ca + tuky = mýdlo)
- **vitamin B12 a B9** → megaloblastová anemie
- **vitamin B1** → ragády a fisury v koutcích úst a stomatitis

6. Porucha metabolismu (odbourávání) hormonů

- **zvýšení <u>estrogenů</u>** (vznik **pavoučkových névů**) = **hyperestrogenismus → gynekomastie, vypadávání ochlupení, testikulární atrofie u mužů** (je snížená clearence androgenů a jejich zvýšená nabídka vede k přeměně na estrogeny
- **zvýšení <u>ADH</u> → retence vody → ascites**
- **zvýšení <u>aldosteronu</u> → retence Na^+, vyplavování K^+ → hypokalemie + ascites**

7. Porucha imunity

- **zvýšené riziko sepse** — kvůli portokaválním anastomózám se nemohou játra účastnit imunologické obrany
- **zvýšené riziko DIC** — kvůli snížené schopnosti Kupfferových buněk i hepatocytů odstraňovat aktivované složky hemokoagulační kaskády

8. Porucha metabolismu vody a elektrolytů

- hyponatremie, hypokalemie a MAc → následně ↑angiotenzinu II, ↑ADH, ↑aldosteronu
- **retence tekutin (↑ADH, ↑aldosteron, ↓albumin, ↑vazodilatancia) → otoky, ascites**

9. Porucha ABR

- **hypokalemie** → EC **alkalóza** a IC acidóza (H^+ se přesouvá z ECT do buněk)
  - na počátku alkalóza → NH_3 snáze proniká do mozkových buněk
  - později acidóza ← hypoxie z hypovolemie, vyplavení laktátu (anaerobní metabolismus + změna dýchání v hyperventilaci)

10. Oběhové změny

- retence vody = ↑objem ECT → portální hypertenze → převaha vazodilatace → <u>**hypovolemie**</u> (při úniku tekutin do ascitu a otoků)

11. Anémie

- z poruchy resorpce Fe → **sideropenická anemie** (mikrocytární hypochromní)
- z poruchy resorpce B12 a B9 → **percinózní anemie** (makrocytární hyperchromní)
- **toxický útlum kostní dřeně** (poškození toxickými metabolity, které se nevyplavují)

12. Kožní a slizniční projevy

- **pavoučkovité névy** (na hrudníku, v obličeji) ← hyperestrogenismus
- **palmární erytém** — nejasná příčina, není orgánově specifické
- **změny na nechtech, změny v ochlupení** ← hyperestrogenismus
- **ústní ragády** ← nedostatek B1
- **hladké červené rty** („lakované rty"), **vyhlazený červený jazyk**

13. Hemoragické diatézy (v konečných stádiích)

= krvácivé stavy, charakterizované spontánními krvácivými projevy nebo krvácením, které je neúměrné vyvolávající příčině

- **snížená tvorba koagulačních faktorů**
  — K-dependentních (faktory II, VII, IX, X) i K-independentních (faktory I, V, XI, XII)
- **trombocytopenie i trombocytopatie**
  - snížení tvorby ← toxický útlum kostní dřeně, nedostatek B12
  - zvýšení vychytávání trombocytů při **hypersplenismu** (portální hypertenze → splenomegalie)
- **vakulopatie** — poškození endotelií a zvýšení fragility kapilár — dáno hypoxií z metabolických změn
- **zvýšení fibrinolýzy** ← snížení antitrombinu III, nadbytek plazminogenu
- **DIC** → tvorba mikrotrombů + neprokrvení orgánů + spotřeba destiček a faktorů + krvácivost

14. Portální hypertenze — viz otázku 44

- ztráta hepatocytů a kapilár → krev se rozlije a naráží → tlačí na porty → **hypertenze**
- **portokavální anastomozy** → jícnové varixy (krvácení + chybí koagulační faktory syntetizované v játrech), caput medusae, varixy kolem konečníku
- **ascites** — ↑hydrostatický tlak, ↑permeabilita, hypoproteinémie, ↓onkotický tlak
  → **↓krevní tlak** (splanchnická vazodilatace, protože se ztrácí tekutiny) → reakce ledvin — RAAS, ADH → **bludný kruh** — ledviny se snaží doplňovat objem, ale to zhoršuje ascites (odebírá tekutiny)
  - rizika ascitu — tlak na vnitřní orgány, hiátová hernie, tlak na bránici (omezení inspiria a vitální kapacity plic)

15. Jaterní encefalopatie — viz otázku 45

- součástí encefalopatie je **edém mozku**, který vede ke smrti
- **hyperamonemie** → poškození neuronů (působí na GABA receptory, takže vyvolává tlumivé účinky)
- nadměrná nabídka aromatických AMK + glutaminu → v CNS z nich vznikají tzv. **falešné mediátory** → ty mají také inhibiční účinky na neurony
- příznaky — poruchy vědomí, osobnosti a chování, flapping tremor, změny na EEG

16. Hepatorenální syndrom — viz otázku 45

- vede k oligurickému selhání ledvin — kvůli hypoperfuzi ledvin

17. Hepatopulmonální syndrom — viz otázku 45

- játra jsou při portální hypertenzi a při ascitu hypoxická → zvýšeně secernují **vazodilatátory** + sníženě odbourávají již vzniklé vazodilatátory → **v plicích dochází k vazodilataci dolní části plic, která je lépe perfundována**
- pacient bude radeji ležet, protože ve stoje má ortodeoxii

Terapie

- kauzální léčba možná pouze u otrav — na paracetamol N-acetylcystein, na muchomůrku zelenou aktivní uhlí…
- jinak klasicky 1) zajistit základní životní funkce, dále léčba jednotlivých projevů (pozor na edém mozku); u těžkého jaterního selhání je možná pouze transplantace jater

42 — Ikterus, subikterus, pseudoikterus, porfyrie

VÝZNAMNÉ, ZEJMÉNA LABORATORNÍ NÁLEZY PŘI RŮZNÝCH TYPECH ŽLOUTENEK.

Ikterus (žloutenka)

= **žluté zbarvení tkání, které je patrné na kůži, na sliznicích a na očních bělmech** postiženého kvůli **zvýšení bilirubinu** nad fyziologickou hodnotu (do 17 μmol/l) — >40 μmol/l

- **subikterus** = žluté zbarvení patrné jen na sklerách
- **pseudoikterus** = žluté zbarvení kůže a sliznic (nejsou žluté skléry), příčinou je nadměrné množství barviva β-karotenu

1. Prehepatální ikterus

- vzniká při nadprodukci bilirubinu **ze zvýšené lýzy ery**, kterou nejsou ani zdravá játra schopna zpracovat
- **flavinový typ** žloutenky — slámově žlutý (zlatožlutý)

Laboratorní nálezy

Krevní nálezy

- **hemolytická anemie (↓Hb), retikulocytóza**
- **↑Fe, ↑LD (z rozpadu ery)**
- **↑nekonjugovaný bilirubin** (nekonjugovaná hyperbilirubinemie)
- **↓haptoglobin**
- ALT, AST, ALP, GGT v normě

Nálezy v moči

- **↑urobilinogen** (látka, která vzniká ve střevě po dekonjugaci bilirubinu činností střevních bakterií a částečně se vstřebává zpět do krve a odtud do moči)

Nálezy ve stolici

- **hypercholická** (výrazně tmavohnědá)

Příčiny

a) **zvýšená nabídka bilirubinu játrům**
   1. **vrozená hemolytická anemie** (hereditární sférocytóza, talasemie)
   2. **získané hemolytické anemie** (při polyglobulii, transfuzi)
   3. **rozsáhlé hematomy**
   4. **zvýšený enterohepatální oběh** (obstrukce GIT)

b) **porucha transportu bilirubinu k játrům**
   1. **hypoalbuminemie** (snížený transport k játrům)
   2. **soutěž o albumin** (léky, MK s dlouhým řetězcem)

Novorozenecká žloutenka (icterus neonatorum)

- normálně mají novorozenci ery s HbF → po narození přeměna na HbA — ikterus
- fyziologická žlouteka odezní do 10 dní (u nedonošených do 14 dní)
- postihuje 45-65% zdravých novorozenců — je důležité odlišit fyziologickou a patologickou
- příčiny:
    1. **obměna HbF za HbA (fyziologická)**
    2. **cystická fibróza**
    3. **vrozená porucha konjugace**
    4. **inkompatibilita Rh faktoru matky (Rh^-) a plodu (Rh^+)**
        - při prvním porodu dochází k průniku krve plodu do krevního oběhu matky → **matka si tvoří protilátky proti Rh faktoru (tzv. anti-D-protilátky)** → při dalším těhotenství anti-D-protilátky pronikají skrze placentu a váží se na ery plodu → hemolýza → hemolytická anemie a novorozenecký ikterus (+ poškození mozku, hydrops fetus universalis — tj. povšechný edém v dutinách; event. intrauterinní odumření plodu)
- při vzniku se uplatňuje **nižší aktivita UDP-glukuronyltransferázy** a **přítomnost steroidního hormonu v mateřském mléce**
- u novorozenců je **vyšší propustnost HEB → bilirubin proniká do mozku →** působí **neurotoxicky na jádra mozkového kmene a bazální ganglia = <u>jádrový ikterus</u> (kernikterus)**

2. Hepatální ikterus (hepatocelulární)

- je způsoben poruchou na úrovni jater
- **rubinový typ** žloutenky — oranžovo-žlutý

Laboratorní nálezy

Krevní nálezy

- ↑**Fe** (uskladněno v játrech, destrukcí se uvolňuje)
- ↑**nekonjugovaný i konjugovaný bilirubin** (smíšená hyperbilirubinemie)
- ↑**ALT,** ↑**AST** (znaky poškození jater)
  ALP, GGT v normě (znaky cholestázy)

Nálezy v moči

- **urobilinogen**
- **bilirubin** (moč bude tmavá)

Nálezy ve stolici

- **hypocholická** (tvoří se málo žluči)

+ často **hepatomegalie**

Příčiny

a) poruchu vychytávání bilirubinu hepatocyty

1. **hypoxie**
2. **acidóza**
3. **hypotyreóza**

b) porucha transportu bilirubinu v hepatocytu

1. **defekty proteinu Y a Z**
2. kontrastní látky, **steroidní hormony**

c) poruchu konjugace bilirubinu v hepatocytu

1. **Gilbertova choroba**
2. **Crigler-Najjarův snydorm**
3. **léky** (oxacilin, cefalosporiny, opioidy atd.), **infekce, alkohol**
4. nezralost hapatocytů (novorozenci)

d) poruchu vylučování bilirubinu do žluči

1. **Dubin-Johnsonův syndrom**
2. **Rotorův syndrom**
3. **cystická fibróza**

- všchny příčiny jsou z důvodu hepatocelulárního poškození jater:

A) **infekce** — virové hepatitidy, CMV, EBV, TBC, toxoplazmóza, leptospiróza, listerióza

B) **toxiny — alkohol (nejčastěji)**, endotoxiny při sepsi, hepatotoxické léky, otrava hepatotoxickými jedy (muchomůrka zelená)

C) **oběhové změny v játrech** — šokové stavy, městnavá srdeční insuficience

D) **kongenitální enzymopatie** — deficit α1-antitrypsinu, tyrozinemie, galaktosemie, fruktosemie, Gaucherova choroba, Niemann-Pickova choroba, Wilsonova choroba

Gilbertův syndrom („pacient je víc žlutý jak nemocný")

= **AR** onemocnění (relativně časté — až 5% populace)

= vrozené snížení aktivity UDP-glukuronyltransferázy → snížená konjugace bilirubinu

- lehčí forma, projevuje se mírnou nepřímou hyperbilirubinemií → subikterus
- zhoršení při stresu a hladovění
- léčba není nutná, spontánně se upraví

Crigler-Najjarův syndrom II. typu

= AD onemocnění

= vrozené snížení aktivity UDP-glukuronyltransferázy → snížená konjugace bilirubinu

- dobrá prognóza
- podáním **fenobarbitalu** se **indukuje exprese UDP-glukuronyltransferázy**

Crigler-Najjarův syndrom I. typu

= **AR** onemocnění

= nulová aktivita UDP-glukuronyltransferázy → typický je jádrový ikterus (kernikterus)

- špatná prognóza, neléčen vede ke smrti, podání fenobarbitalu bez efektu
- fototerapie, výměnná transfuze, definitivní léčbou je transplantace jater

Dubin-Johnsův syndrom

= AR onemocnění

= mutace transportéru pro transport bilirubinu z hepatocytu do žlučového kanálku → v hepatocytech se střádá tmavý pigment (nejedná se o bilirubin)

→ hepatomegalie, bolesti v pravém podžebří, s přibývajícím věkem mají játra tmavou barvu

- benigní průběh, závažné změny jater nevznikají
- **konjugoavná hyperbilirubinemie — od dětství**

Rotorův syndrom

- podobný Dubin-Johnsovu, ale není pigmentace jater

3. Posthepatální (obstrukční, cholestatický) ikterus

- vzniká kůli poruše odtoku žluči (cholestáza) → bilirubin se hromadí v hepatocytech a žlučových cestách
- **verdinový typ** žloutenky — zelenavý

Laboratorní nálezy

Krevní nálezy

- **↑konjugovaný bilirubin** (konjugovaná hyperbilirubinemie)
- **hypercholesterolemie** (xantelasmata)
- **↑GGT, ↑ALP** (signalizují cholestázu)

Nálezy v moči

- **bilirubin** (moč bude tmavá)
- urobilinogen při úplné obstrukci chybí

Nálezy ve stolici

- **acholická** + **steatorea** z poruchy emulgace + **malabsorpce vitaminů A, D, E, K**

+ žlučové kyseliny se ukládají do kůže → pruritus

Příčiny

A) Intrahepatální cholestáza

1. **hepatitidy** (virové, alkoholické, lékové, toxické)
2. **cirhóza** (postinfekční, kongestivní, primární biliární cirhóza)
3. **fokální poškození jater** (cystická fibróza, toxoplazmóza, malárie)
4. **léčiva** (antikoncepce, anabolické steroidy)
5. **reakce štěpu proti hostiteli po transplantaci**

B) Extrahepatální cholestáza

1. **cholelitiáza** (kameny)
2. **obstrukce nádorem**
3. **obstrukce zánětem**

C) Překážky ve žlučových cestách

1. vrozená atrézie
2. žlučové kameny
3. nádory
4. primární biliární cirhóza
5. primární sklerozující cholangitida
6. syndrom mizejících žlučovodů

Porfyrie

= skupina dědičných metabolických onemocnění s defekty enzymů pro syntézu hemu

- dříve se myslelo, že lidé s porfyrií jsou upíři
- vyznačují se **akumulací poryfrinů** — tj. cyklické sloučeniny se 4 pyrrolovými jádry, které po zavzatí Fe do své struktury dávají vzniknou hemu
- porfyriny se v těle **syntetizují de novo** a díky své chemické struktuře mají **červenou** barvu

1. **defekt v časné fázi syntézy** — hromadí se **kys. aminolevulová** a **porfobilinogen** — toxický účinek na CNS → **neuropatie (svalová slabsot), abdominální bolest, neklid, hysterie**
2. **defekt v pozdní fázi syntézy** — hromadění **porfyrinogenů** — oxidují na porfyriny → příčina **fotosenzitivity** — na světle tvorba **ROS** → poškození lysozomů → uvolnění lysozomálních enzymů → **poškozují světlu vystavenou kůži (erytém, puchýře, jizvení)**

- dalšími příznaky jsou červenání až hnědnutí zubů, moči i stolice, ústup dásní
- kys. aminolevulová a porfobilinogen se vylučují močí (průkaz), protoporfyrin žlučí (ve stolici)
- manifestace často až po vyvolávajícím momentu v dospělosti — léky, slunce, stres, hormony
- dg. — stanovení porfyrinů v moči a ve stolici
  - porfyrinurie a vylučování kys. aminolevulové může být příznakem při otravě Pb

Pozdní kožní porfyrie (porfyria cutanea tarda, symptomatická jaterní porfyrie)

- časté dědičné onemocnění — **deficit uroporfyrinogen-dekarboxylázy**
- **zvýšená zranitelnost kůže, tvorba spontánních puchýřků na rukou**
- **zvýšená pigmentace a ochlupení obličeje**
- uroporfyrin působí toxicky na játra → **hepatitida → cirhóza → karcinom**

Kongenitální erytropoetická porfyrie (Güntherova choroba)

- málo časté AR onemocnění (častější u příbuzenských sňatků)
- **chronická fotosenzitivita kůže**
- **těžké deformity nosu, rtů, obličeje**
- **hyperpigmentace** a nadměrná tvorba **ochlupení**
- **anémie**

Protoporfyrie

= AD onemocnění — defekt ferrochelatázy (inkorporace Fe do hemu) → hromadění protoporfyrinu v játrech, kostní dřeni a kůži

- příznaky — zarudnutí, svědění a otok kůže i po krátkodobém vystavění slunečnímu záření (příznaky vymizí po několika dnech) → při opakovaném vystavování dojde ke zjizvení kůže

43 — Hepatitidy

AKUTNÍ A CHRONICKÉ VIROVÉ HEPATITIDY, AUTOIMUNITNÍ HEPATITIDY. KLASIFIKACE, ZÁKLADNÍ LABORATORNÍ NÁLEZY, SYMPTOMY, NÁSLEDKY.

Hepatitida

= zánětlivé onemocnění jater, které vede k poškození jaterního parenchymu

- vyvoláno různými faktory — virové, alkoholické, polékové, autoimunitní
- dle klinického průběhu:
  1. **akutní** — rychlý nástup, mohou se zhojit bez následků, nebo vedou k akutnímu jaternímu selhání, nebo přechází do chronicity
  2. **chronická** — postupné postižení jaterní tkáně vedoucí k jaterní cirhóze

1. Akutní virové hepatitidy

- nejčastější příčina akutního poškození jater
- příčiny:
  1. viry — hepatotropní viry A, B, C, E, G; EBV, CMV, herpesvirus
  2. bakterie — leptospiróza, TBC, tyfus
  3. paraziti (červi) a prvoci (trypanozomy)
- příznaky:
  - zprvu prodromy (chřipkové příznaky) — únava, slabost, subfebrilie, myalgie, nespecifické GIT příznaky (nauzea, zvracení, nechutenství, meteorismus)
  - později **ikterus** (20%), ale **aniktерická forma** je častější, **hepatomegalie**, tmavá moč (bilirubin), světlá stolice (steatorea), někdy patrná cholestáza
- formy průběhu:
  1. **ikterická forma** (20%) — všechny příznaky, biochemické i sérologické ukazatele
  2. **aniktерická forma (častější)** — GIT potíže a sérologické nálezy
  3. **inaparentní forma** — elevace jaterních enzymů, **pouze protilátková odpověď**
  4. **abortivní forma** — krátce trvající příznaky, pozitivní sérologie i biochemie
  5. **fulminantní forma** — rychlý rozvoj **jaterního selhání** a **encefalopatie**

2. Chronické virové hepatitidy

- vyznačují se postupným (subklinickým) postupem, vedou k **jaterní cirhóze** a **chronickému selhání**; poškození jater je zpravidla **ireverzibilní**
- **je zde riziko hepatocelulárního karcinomu**
- **příznaky** — chronická únava, chronická anorexie, pocit tlaku v pravém hypochondriu, zánětlivý infiltrát, ikterus, hepatomegalie, fibróza jater + s rozvojem jaterní cirhózy a selhávání jater nastupují další příznaky
- v etiologii se uplatňují **hepatotropní viry, a to hlavně HBV a HCV**
  - mají speciální afinitu k játrům
  - hepatitida bez signifikantního poškození ostatních orgánů
  - vedle přímého cytopatického efektu se uplatňuje i poškození hepatocytů imunitním systémem

Hepatitida A

- způsobena **HAV** (picornavirus, RNA viry)
- přímý **cytopatogenní efekt v jaterních buňkách**
- **nikdy nepřechází do chronicity** (vždy jen akutní forma)
- přenost **orálně-fekální** cestou, vyskytuje se obvykle **na podzim a v zimě**
- zdrojem nákazy je člověk — u nemocných koluje virus **(viremie) v krvi již v inkubační době a v akutní fázi je i ve stolici**
- neexistuje nosičství
- stav se zpravidla upravuje sám
- existuje **očkování** (i na B i C)
- onemocnění má 3 fáze:
    1. **preikterické období** (prodromální)
        - asi 3 týdny, všeobecné příznaky virózy
        - s nástupem klinických příznaků se objevují **anti-HAV protilátky třídy IgM** — se stoupáním jejich tritru končí vylučování viru stolicí
        - **↑AST**
    2. **ikterické období** (manifestní)
        - asi 2-3 týdny
        - **↑konjugovaný i nekonjugovaný bilirubin** v krvi, bilirubin v moči
        - **↑↑AST** (nejvyšší hodnoty)
        - u dětí a mladistvých často anikterický průběh; u straších tendence k výrazné **cholestáze → ↑ALP, ↑GGT + pruritus**
    3. **období odeznívání**
        - po 3-6 týdnech
        - benigní onemocnění (jen 0,1% fulminantní průběh)
        - většinou úplné zdraví
        - neprogreduje do chronického onemocnění jater
        - **posthepatický syndrom** — někdy několik měsíců po onemocnění slabost, zvýšená únavnost, dyspeptické poruchy, artralgie

Hepatitida B

- způsobena **HBV** (hepadnavirus, DNA viry)
- virová částice složená z **obalu** (se surface antigenem **HBsAg**) a **jádra** (s core antigenem **HBcAg** a early antigenem **HBeAg** — early, protože se časně vyskytuje při akutní infekci) → stanovení antigenů a příslušných protilátek má význam k diagnostice, k určení stádia choroby a k potenciální infekčnosti pacienta
- přenos **parenterální cestou** (transfúze, narkomani), sexuálním stykem, transplacentárně
- vlastní virus není přímo cytotoxický — **infikované hepatocyty jsou poškozeny imunitním systémem**, který reaguje na virové antigeny na povrchu hepatocytů
- má dlouhou inkubační dobu (až 3 měsíce)
- **v 10% přechází do chronicity**
- dle aktivity imunitního systému rozlišujeme klinicky virovou hepatitidu B na:
    1. **přiměřená** — akutní hepatitida s ikterem, virus je imunitou eliminován
    2. **extrémní** —fulminantní hepatitida s jaterním selháním

3. **nedostatečná** — přechod do chronicity → riziko cirhózy a karcinomu

- kromě poškození jater může nastat i poškození jiných orgánů v důsledku ukládání imunokomplexů → **artritida, glomerulonefritida, vaskulitida, sérová nemoc, kopřivka, polyarteritis nodosa**
- průběh infekce je zřídkakdy fulminantní (1%), má sklon k přechodu do chronické hepatitidy (10%) → zvýšené riziko vzniku hepatocelulárního karcinomu
- většinou končí plným uzdravením
- existuje očkování (nepovídej, v ČR nepovinné, ale my jako medici ho máme povinně)

Laboratorní nálezy

a) **inkubační doba a akutní fáze — zjistitelné antigeny HBsAg** (povrchový) a **HBeAg** (early)

b) **v době, kdy HBsAg mizí z oběhu, ale anti-HBsAg protilátek je málo** (resp. nejsou detekovatelné), vzniká tzv. diagnostické okno a je **lepší stanovit HBcAg-IgM protilátky**

Hepatitida C

- způsobena **HCV** (flavivirus, RNA viry)
- **až v 80% přechod do chronicity → vyšší riziko vzniku cirhózy a karcinomu**
- přenáší se **parenterálně** (jedná se o nejčastější posttransfúzní hepatitidu), také sexuálně i placentárně (stejně jako HBV)
- akutní půběh je mírnější (byť velmi dlouhý) než HAV a HBV, ikterus vzácně, často **asymptomatický**
- **je nejčastější indikací k transplantaci jater**
- **neexistuje účinná vakcína** (kvůli vysoké variabilitě virů)

Hepatitida D

- způsobena **HDV**
- vyskytuje se **pouze v kombinaci s HBV** (protože HDV je defektní virus, který se neumí sám replikovat) — infekce HDV tak vzniká jako **superinfekce** u chronické hepatitidy B, nebo jako **koinfekce** při současné infekci HBV
- může mít **přímé cytopatické působení na hepatocyty** — klinicky se pak často jedná o **fulminantní hepatitidu s jaterním selháním**
- přenáší se jako HBV (krví, krevní transfuzí, pohlavně, placentárně)
- rizikovými skupinami jsou narkomani, hemofilici a dialyzovaní pacienti
- vakcinace proti HDV je zbytečná, stačí být očkován proti HBV

Hepatitida E

- způsobena **HEV**
- přenos fekálně-orální
- výskyt hlavně v tropických oblastech (země třetího světa) — častá, až epidemická onemocnění
- klinický průběh se blíží hepatitidě A
- v těhotenství velmi těžký průběh, vysoká úmrtnost
- chronický průběh není znám

Hepatitida G

- způsobena **HGV** (flavivirus, RNA viry)
- přenosná parenterálně — nejčastěji v rizikových skupinách populace
- akutní i chronická

Následky virových hepatitid

- **posthepatický syndrom** — soubor převážně subjektivních potíží po odeznění akutní hepatitidy bez organického poškození jater (malátnost, únava, nechutenství, nesnášenlivost tuků, tlak v pravém hypogastriu) — vymizí do 1 roku
- **posthepatitická hyperbilirubinemie** (↑nekonjugovaný bilirubin)
- **vironosičství** — hlavně B a C, na světě je asi 300 milionů nosičů HBsAg (hlavně Asie, Afrika, jižní Evropa)
- závažné následky:
  - **chronická hepatitida** — B, C, D (E jen u imunosuprimovaných)
  - **jaterní cirhóza** — virové hepatitidy jsou příčinou ⅓ cirhóz (B až 3%, superinfekce D znamená ↑riziko; C 5-15%)
  - **primární hepatocelulární karcinom** — až 80% vzniká v cirhotických játrech

Autoimunitní hepatitidy

= heterogenní skupina onemocnění, kdy v důsledku autoimunitních procesů namířených proti játrům dochází k jaternímu poškození

- často se vyskytuje společně s dalšími AIO
- etiologie:
  - genetika (predispozice vázaná na antigeny systému HLA)
  - infekce EBV, CMV a hepatotropními viry
  - chemické faktory
- antigeny, proti nimž jsou vytvářeny protilátky, jsou například CYP450
- mají chronický průběh
- vyskytují se častěji u žen
- pozorujeme u nich výskyt specifických protilátek:
  - **ANA** — proti jádrům
  - **ASMA** — proti hladké svalovině
  - **LKM** — proti mikrozomům
  - **protilátky proti CYP450**
  - **p-ANCA** — proti komponentám neutrofilů
  - **anti-SLA** — proti liposolubilnímu jaternímu antigenu
- rozeznáváme 2 typy dle protilátek:
  - u obou typů mohou být anti-SLA

  1.typ s ↑ANA a/nebo ↑ASMA, event. ↑p-ANCA
  - častější, lehčí typ, rozvíjí se po pubertě

  2.typ. s ↑LKM, proti CYP450
  - vzácnější, agresivnější, projevuje se již u dětí
- příznaky — únava, nechutenství, bolesti břicha, ikterus + u 2. typu rychlý rozvoj fulminantní hepatitidy s jaterní encefalopatií

Autoimunitní sklerozující cholangitida

- fibrotizace žlučovodů

Primární biliární cirhóza

= autoimunitní poškození duktů → žluč se dostává do krve + jsou poškozeny hepatocyty

- ANA a ASMA protilátky

44 — Steatóza, cirhóza, ascites

STEATÓZA ALKOHOLICKÁ A NEALKOHOLICKÁ, PORUCHY PORTÁLNÍ CIRKULACE.

Steatóza jater

= steatóza jater neboli ztučnění je **nahromadění tuku v hepatocytech**

- mikroskopicky se rozděluje na **malokapénkovou** a **velkokapénkovou** steatózu
- hromadění tuku v buňkách vede k výraznému **zvětšení** jater + obrazu tzv. **muškátových jater**
- jedná se o relativně časté onemocnění, které se nemusí nijak projevit — pak-li, že je dlouhodobě neléčeno, může přejít do **steatohepatitidy**, a ta může progredovat do **jaterní cirhózy a fibrózy** (cirhóza zvyšuje riziko vzniku **hepatocelulárního karcinomu**)

Příčiny

1. **alkoholická steatóza** — nejčastěji, viz dále
2. **dlouhodobý nadměrný přísun MK nebo zvýšená endogenní tvorba** — důvodem je **obezita, DM** I. i II. typu, **sekundární hyperlipoproteinemie** (hypertriacylglycerolemie)
3. **těhotenství** — spontánně se upraví po porodu, pokud má vážný průběh, vede k potratu
4. **steatóza z toxických látek** (například jed muchomůrky zelené) **a léků (glukokortikoidy)** — zasahují do metabolismu lipoproteinů a poškozují buněčné membrány
5. **Reyův syndrom** — vzácný stav, kdy se po podání **aspirinu** dítěti s virovou infekcí **vyvine steatóza i akutní selhání jater s jaterní encefalopatií**

Projevy

- samotná steatóza se většinou nijak neprojevuje a je náhodným nálezem při vyšetření
- může být provázena neurčitými příznaky (bolest břicha, palpovatelná játra)

Komplikace

- přechod do **steatohepatitidy → cirhóza a fibróza → hepatocelulární karcinom**

Dg.

- ultrazvuk břicha, v anamnéze alkoholismus, testy na jaterní enzymy, biopsie jater

Prevence

- nepít alkohol a omezit potraviny s vysokým obsahem tuků

Léčba

- pokud jsou jaterní testy normální, neléčí se
- pokud jsou jaterní enzymy zvýšeny a/nebo jsou přítomny příznaky, **hepatoprotektiva** (pokud pacient nedodržuje preventivní životosprávu, jejich účinek za moc nestojí)

Alkoholická steatóza

- **chronický alkoholismus je nejčastější příčinou jaterní steatózy**
- jedná se o **velkokapénkovou** steatózu

Patogeneze

1. alkohol (ethanol) sám o sobě **je zdrojem rychlé a vydatné energie**
2. **alkoholdehydrogenáza spotřebovává NAD+ za vzniku NADH** → dochází tím k **inhibici citrátového cyklu,** to vede k **hromadění acetyl-CoA + upřednostňují se reakce spotřebovávající NADH** — což je právě **syntéza MK** (β-oxidace, protože spotřebovává NAD+, je utlumena) → jaterní steatóza

3. alkohol **způsobuje denaturaci proteinů** → poškozuje membrány hepatocytů
4. alkohol **zvyšuje tvorbu ROS při své detoxikaci** → oxidační stres zatěžuje játra
5. alkohol **zvyšuje permeabilitu střeva** → zvýšený průnik toxinů do portálního oběhu → další zátěž pro játra

Typický průběh onemocnění

1. **alkoholická steatóza — u všech alkoholiků**
   - zvýšená mobilizace tuků z periferie, snížené uvolňování lipidů z jater při jejich zvýšené syntéze a snížené β-oxidaci
   - **klinicky němé** nebo pokles výkonnosti, zvětšení jater (zjistitelné palpací)
   - **reverzibilní** — po odepření alkoholu se stav vrací k normálu
   - působení oxidačního stresu, endotoxinů, hypoxie a imunitní odpovědi na proteinové komplexy → **vývoj zánětu a nekrózy**
2. **alkoholická steatohepatitida** — po větším alkoholickém excesu
   - známky zánětu — centrilobulární nekrózy, Malloryho tělíska, leukocytární infiltrát
   - infiltrace tkáně lymfocyty → usmrcení vlastních hepatocytů
     - lehká forma — únava, psychická labilita, nauzea, nechutenství, zvracení
     - těžká forma — bolesti břicha, teplota, ikterus, hemoragická diatéza, ascites
3. **alkoholická cirhóza** — ne u všech alkoholiků
   - spoluúčast dalších faktorů — genetické faktory, imunitní změny, infekce hepatotropními viry, poruchy nutrice, vliv abúzu léků
   - klinický průběh — asymptomatický, **hepatomegalie** (zjistitelné palpací), často známky dekompenzovaného jaterního onemocnění, chronické jaterní selhání

Nealkoholická steatóza (**NAFLD**, non-alcoholic fatty liver disease)

1. Steatóza u DM II. typu

- při inzulinorezistenci je **nedostatečné anti-lipolytické působení inzulinu** → lipolýza vede ke zvýšení nabídky MK do jater → MK podléhají **lipoperoxidaci** (z oxidačního stresu) a dále poškozují hepatocyty
- hyperinzulinemie navíc **inhibuje β-oxidaci** v mitochondiích hepatocytů → MK se neodbourávají

2. Steatóza u obezity

- obezita je způsobena **nadměrným příjmem energie z potravy** a jejím nedostatečným výdejem — nadbytečná energie se **ukládá ve formě tuků** — v játrech vzniká steatóza

Cirhóza jater

= stav morfologicky charakterizovaný **difúzní ireverzibilní přestavbou jater** (lalůčků, cév, vaziva)

- známky — **nekrózy, zmnožení vaziva (fibróza), nodulární regenerace a jizvení**
- dochází k narušení normální architektury a k narušení cév → důsledkem je **úbytek funkčního jaterního parenchymu a poruch krevního průtoku játry**
- mikroskopicky se rozděluje na **mirkonodulární** a **makronodulární**

Příčiny

1. **virové hepatitidy**
2. **alkohol** (steatóza → steatohepatitida → cirhóza → hepatocelulární karcinom)

3. **metabolické poruchy** (Wilsonova choroba, hemochromatóza, porfyrie, glykogenóza)
4. **vleklá cholestáza** (biliární cirhóza)
5. **venostáza** (kardiální cirhóza)
6. **poškození léky**
7. **idiopatická** (kryptogenní cirhóza)

Důsledky

- úbytek jaterního parenchymu (funkčního), játra v podstatě zvazivovatí (ztvrdnou)
- porucha krevního průtoku játry → **portální hypertenze** + její dopady
- **cholestáza** → biliární cirhóza + maldigesce
    I. **primární biliární cirhóza** — AIO (protilátky proti mitochondriím), začíná jako chronická nehnisavá destruktivní cholangitida
    II. **sekundární biliární cirhóza** — kvůli dlouhotrvající obstrukci žlučových cest
- **chronické jaterní selhání** + jeho dopady
- **hepatocelulární karcinom**

Patogeneze

- **nekrózy** jaterních buněk a rozvoj **zánětlivé reakce s produkcí cytokinů → proliferace vaziva** (nehojí se ad integrum) → nodulární přestavba zachovalé jaterní tkáně → **chaotická přestava cévního zásobení** — komunikace mezi portálním řečištěm a venózním odtokem

Morfologie

a) **mikronodulární cirhóza** — uniformní zrnitý vzhled uzlů, menší než 3 mm – projev chronického alkoholismu nebo metabolických změn
b) **makronodulární cirhóza** — uzlovité regeneráty různé velikosti, postnekrotická forma
c) **smíšený typ**

- barva jater — zelená při cholestáze, tmavě rudá při hemochromatóze, žluto-oranžová při steatóze

Kompenzovaná cirhóza

- nemusí docházet k výrazným těžkým změnám funkcí
- spíše **připomíná chronickou hepatitidu** — trvalé změny, ale ještě ne trvale klinicky znatelné
- latentní, subklinická
- subjektivně — občasné **epistaxe** (od změn trombocytů až po cévní změny), **krvácení** z dásní, do kůže a sliznic, **ikterus**, **pavoučkovité névy** (paprsčitě uspořádané vinuté žilky vybíhající z vyvýšené centrální arterioly, při stlačení dočasně zmizí), **nespecifické příznaky** (dyspepsie, únava…)
- objektivně — zvětšená a tuhá játra

Dekompenzovaná cirhóza

- převážně projevy **parenchymové poruchy** — alkoholici středního věku
    - **ikterus, krvácivost, hypoalbuminemie**
- příznaky a komplikace **portální hypertenze** — u starších
    - **ascites, jícnové varixy, jaterní encefalopatie, foetor ex ore hepaticus**
- laboratorně — urobilinogen a urobilin v moči, při ikteru i bilirubinemie, závažnost určuje prodloužení protrombinového času

Portální hypertenze

= zvýšení tlaku ve v. portae a v jejím řečišti nad 22 mm Hg

- portální řečiště představuje nízkotlaké (kapacitní) řečiště — norm. tlak je 5-15 mm Hg

A) Primární portální hypertenze

- ze zvýšeného přívodu krve do jater
- příčiny — **idiopatická** portální hypertenze, **A-V zkraty → hyperkinetická cirkulace**

B) Sekundární portální hypertenze

1. **Prehepatální (presinusoidální)** — jaterní parenchym není vystaven vyššímu tlaku a vlastní jaterní funkce nemusí být narušeny

   Příčiny — obecně porucha portálního odtoku

   - trombóza v. portae (pyelotrombóza)
   - nádory utlačující v. portae
   - kongenitální malformace (striktury)
   - infekce v dutině břišní spojená s tromboflebitidou
   - trombóza v. lienalis po splenektomii

2. **Intrahepatální (sinusoidální)** — nejčastější

   Příčiny — obecně onemocnění jater

   - jaterní cirhóza
   - nádor jater (hepatom)
   - metastázy v játrech (při jiném nádorovém onemocnění)
   - alkoholická steatóza
   - amyloidóza jater
   - infiltrace při myeloproliferativních onemocněních
   - virové hepatitidy
   - Wilsonova choroba (střádání Cu v játrech)
   - syfilis s tvorbou gummat v játrech

3. **Posthepatální (postsinusoidální)**

   Příčiny — obecně venostáza

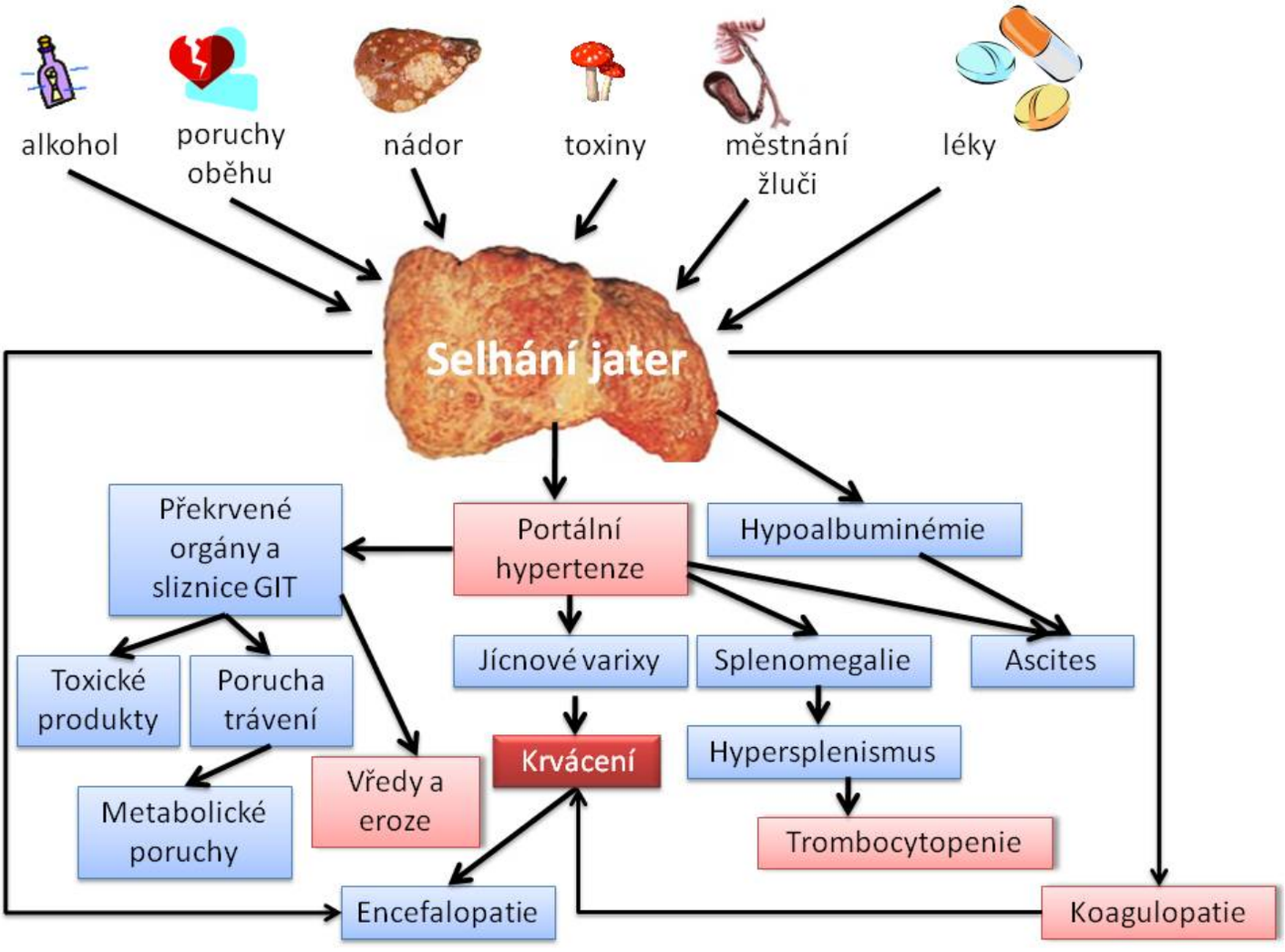
   - pravostranné srdeční selhání
   - konstrikční perikarditida
   - trombóza jaterních žil (Budd-Chiaryho syndrom)
   - útlak jaterních žil nádorem

Mechanismus portální hypertenze u jaterní cirhózy

- dochází ke zvýšení odporu intrahepatálních cév kvůli:
  1. **zduření hepatocytů a přestavbě parenchymu**
  2. **vazokonstrikci cév** v játrech (kvůli zvýšenému množství vazopresorů a sníženému množství vazodilatátorů)
  3. v pozdějších fázích **zvýšení průtoku v portálním řečišti** kvůli:
     1. **vazodilataci ve splanchniku**
     2. **hyperkinetické cirkulaci**

Důsledky portální hypertenze

1. **městnání krve v portálním řečišti → překrvení nepárových orgánů dutiny břišní →** zhoršené trávení a vstřebávání v GIT (**malabsorpce**) + snažší tvorba **vředů** + v tlustém střevě vyšší propustnost pro bakterie → **riziko sepse**
2. **tvorba portokaválních anastomóz** → průnik toxických látek (NH_3) přímo do systémového oběhu (nedochází k jejich metabolizaci v játrech) → **jaterní encefalopatie**
   → **jícnové varixy** → krvácení
   → **hemoroidy** v oblasti rekta
   → **caput medusae** v oblasti paraumbilikálních a umbilikálních vén
3. **ascites**
4. **splenomegalie → hypersplenismus** → cytopenie → krvácení
5. **zhoršení metabolických funkcí jater** — snížení přívodu O_2 do jater + zhoršení odsunu metabolitů a průnik toxinů (→ encefalopatie)



Ascites

= **přítomnost tekutiny v peritoneální dutině**

a) **transudativní ← portální hypertenze, hypoproteinemie**

b) **exsudativní ← akutní pankreatitida, peritonitida**

Příčiny

1. **cirhóza jater** (nejčastěji), nádory, záněty → **portální hypertenze**, **hypoalbuminemie**
2. **cirkulační změny — vazodilatace, hyperkinetická cirkulace, retence vody a Na^+**
   1. **pravostranné srdeční selhání** → venostáza v játrech
   2. **selhání ledvin → nefrotický syndrom** (**hypoalbuminemie**), ↑renin
   3. **uzávěr jaterních žil (trombóza, nádor)** — Budd-Chiariho syndrom

   → krev z jater nemůže odtékat do v. cava inf. → portální hypertenze
3. **malnutrice → hypoalbuminemie**
4. **hormonální změny** — sekundární hyperaldosteronismus, ↑renin (↑RAA), ↑ADH
5. **postižení pankreatu**
6. změny rychlosti tvorby a reabsorpce hepatální lymfy, vyšší propustnost splanchnických kapilár (množství tvořené lymfy až 5x vyšší — norm. 1-2 l/den)

Mechanismy vzniku

- portální hypertenze — přetlak → únik tekutiny mimo řečiště
- citkulační změny (vazodilatace, hyperkinetická cirkulace)
- hypoalbuminemie = ↓onkotický tlak ← nefrotický syndrom, těžká malnutrice
- hormonální změny — sekundární hyperaldoteronismus → ↑RAA a ↑ADH + sympatikus + poškození jater a snížená degradace hormonů → déletrvající účinek → retence vody a Na → ascites a otoky
- zvýšená propustnost splanchnických kapilár (množství tvořené lymfy stoupá až 5x) → lymfatický přetlak

Teorie tvorby ascitu u cirhózy

1. **teorie nenaplnění — primárně hypovolemie** — tvorba ascitu kvůli abnormálním Starlingovým silám v portální cirkulaci → ↓objem plazmy → retence Na ledvinami → zhoršení ascitu a edémů
2. **teorie přetečení — primární renální retence Na** → ↑objem plazmy = sekvestrace tekutin ze splanchnického oběhu jako ascites
3. **teorie periferní vazodilatace — reakce na ↑TK** — portální hypertenze s následnou redukcí celkové periferní rezistence → nerovnováha mezi kapacitancí a plazmatickým objemem zakládající „relativní nenaplnění" = retence Na ledvinami

Důsledky ascitu

- závisí na velikosti — fyzikálním vyšetřením prokazatelné 1,5-3 l ascitické tekutiny — může dosáhnout až několika desítek litrů (vypadají jako těhotní)
- **utlačení orgánů dutiny břišní, hrozí hernie**
- zvýšená bránice → **dušnost ze ↓vitální kapacity plic (TLC**)
- **vysoká hmotnost** → špatná mobilita pacienta
- celkové otoky v souvislosti s retencí NaCl a vody a hypoalbuminemií

45 — Jaterní encefalopatie, hepatorenální syndrom

Jaterní encefalopatie

= komplexní neuropsychiatrický syndrom, má následující klinické známky:

- změny osobnosti, poruchy chování, poruchy vědomí, apraxie (neschopnost odemknout…)
- proměnlivé neurologické příznaky
- charakteristický třes — asterixis čili flapping tremor
- výrazné změny EEG

Klasifikace

A. akutní encefalopatie
   - vzniká při akutním selhání jater (fulminantním) → rychlá progrese do kómatu, křečové záchvaty, otok mozku
   - u akutního selhání je otok mozku, u chronického není

B. chronická encefalopatie
   - vždy spojeny se vznikem portokaválních anastomóz → toxické látky nejsou v játrech zpracovávány → průnik NH_3 do mozku

Stadia

1. poruchy spánku (inverze) a poruchy chování
2. zpomalení myšlení, letargie, změny osobnosti — chvilková dezorientace, třes, poruchy řeči, ataxie (poruchy koordinace pohybů)
3. somnolence, stupor — nystagmus, hyperreflexie nebo hyporeflexie, rigidita, event. křeče, třes prstů, asterixis (flapping tremor)
4. kóma, EEG abnormality

Patogeneze

- na vzniku jaterní encefalopatie se podílí:

1. Amoniak NH_3 — hlavní důvod poškození CNS

- je **produktem metabolismu bílkovin**, v játrech je detoxikován na močovinu **$CO(NH_2)_2$**
- polovina veškerého NH_3 vzniká ve střevech působením střevních bakterií
- **při poruchách detoxikace amoniaku v důsledku jaterního selhání a/nebo při průniku NH_3 z portálního řečiště přímo do v. cava inf. kvůli porto-kaválním anastomózám** — díky zvýšené propustnosti prochází přes HEB a poškozuje CNS
  - **portální hypertenze** zvyšuje permeabilitu v tlustém střevě → **do organismu se dostává více toxinů → aktivace makrofágů** a dalších buněk imunitního systému → zvýšená produkce **IL-1 a TNF-α → zvyšují propustnost HEB**
  - **NH_3 prochází přes HEB → váže se na GABA-receptor → působí inhibičně na neurony** (imituje účinek GABA)
- faktory podmiňující hyperamonemii (↑NH_3 v krvi):
  1. vysoký příjem bílkovin stravou → hodně bílkovin ve střevě → vyšší produkce NH_3
  2. krvácení z jícnových varixů → hodně bílkovin ve střevě → vyšší produkce NH_3
  3. alkalóza → amoniak ve formě NH_4^+ (lépe rozpustitelný) ztrácí H^+ → ↑NH_3

4. poškození jater → hypoproteinemie + ascites → sekund. hyperaldosteronismus → vede k hypoamonemii (↓NH_3) → ta vede k alkalóze → zvýšené vstřebávání NH_3 ledvinami → ↑NH_3
5. selhání ledvin → snížená clearence močoviny → zvýšená uremie → močovina se zvýšeně dostává do střev, a tam je bakteriemi znovu přeměněna na NH_3→ ↑NH_3
6. zácpa → stagnace potravy ve střevě → vyšší tvorba NH_3 bakteriemi → ↑NH_3

2. Relativní nadbytek aromatických AMK

- selhání jater vede k nadbytku aromatických AMK oproti AMK větveným řetězcem
- při nadbytku aromatických AMK vznikají v CNS tzv. **falešné mediátory (fenylethanolamin, oktopamin) — stejně jako NH_3 se váží na GABA-receptor a působí inhibičně na neurony**

3. Nadbytek glutaminu Gln

- z jaterního selháni se méně uplatňuje močovinový cyklus → dochází k nadbytku Gln, který je taky neurotoxický

4. Merkaptany a fenoly

- produkty střevních bakterií, které se při zvýšené permeabilitě střeva (v důsledku městnání krve v portálním oběhu) dostávají do cirkulace a působí rovněž neurotoxicky

Faktory uplatňující se v rozvoji encefalopatie

a) **selhávání funkce hepatocytů** → hromadění NH_3
b) **porto-kavální anastomózy** (toxiny ze střeva rovnou do krve)
c) ↓utilizace glukózy — mozek nemá dostatek energie
d) porucha metabolismu AMK
e) při selhávání se nedostatečně odbourává i GABA (více GABA znamená více inhibice)
f) nadbytek aromatických AMK a falešné mediátory
g) změny ABR (alkalóza), poruchy elektrolytů (↓K^+)
h) hypoxie až anoxie (smrt)
i) nadměrný přísun bílkovin

Principy terapie

- omezení příjmu bílkovin
- prevence krvácení do GIT
- prevence zácpy
- podávání **laktulózy** → po zvašení bakteriemi klesne pH ve střevě → zvýší se tvorba NH_4^+ → ten je hůře prostupný pro střevo

Hepatorenální syndrom

= **život ohrožující komplikace závažného onemocnění jater — funkční porucha ledvin**, morfologicky jsou ledviny intaktní — **porucha rovnováhy mezi produkcí vazodilatačních a vazokonstrikčních látek**

- pozorujeme téměř výhradně u pacientů s **ascitem**

Symptomy

- příznaky těžkého jaterního selhání
  - často přítomny i ascites a jaterní encefalopatie
- známky těžké **renální hypoperfuze** → poškození ledvin je funkční
  - oligurie
  - proteinurie
  - takřka žádný Na v moči (při nízké GF je všechen resorbován již v proximálním tubulu)
  - hyperosmolární moč (výrazný účinek ADH)
    - hladina dusíku a kreatininu v plazmě roste (selhávání ledvin)

Patogeneze

- **portální hypertenze a selhání jater** vedou ke **snížení metabolizace vazodilatačních látek** → v důsledku toho dochází k **systémové arteriální hypotenzi** + **hyperkinetické cirkualci**
  - k hypotenzi vede i **hypovolemie z ascitu**
- systémová arteriální hypotenze vede **k aktivaci sympatiku → renální vazokonstrikce** (aby se zamezilo ztrátám tekutin)
- postupně **výrazně klesá průtok ledvinami → důsledkem je ↓GF a aktivace RAA → oligurie + zadržování Na a vody v těle** (uzavírají bludný kruh, protože voda i Na jdou do ascitu → hyponatremie a hypovolemie)
- důsledkem toho je úmrtí pacienta na **selhání ledvin**, má nepříznivou prognózu
- v krvi bude hyponatremie kvůli úniku plazmatické tekutiny
- někdy je začátek vyprovokován krvácením do GIT, paracentézeou, razantní diuretickou terapií, infekcí

Laboratorní nálezy

- **hypoproteinemie**
- **hypovolemie** + **hypotenze**
- **hyponatremie** → nápadný pokles Na v moči (< 5 mmol/l — nižší než je obvyklé u prerenálního selhání, kde bývá kolem 50-70 mmol/l)
- **oligurie**, **proteinurie**
- ↑**urea** a ↑**kreatinin** v plazmě

46 — Cholelitiáza, cholecystitidy

PŘÍČINY, PATOGENEZE, KOMPLIKACE, NÁSLEDKY

Cholelitiáza

= přítomnost žlučových kamenů ve žlučových cestách (= choledocholitiáza), anebo ve žlučníku (= cholecystolitiáza) — je jednou z nejčastějších přičin onemocnění GIT

- **žlučové kameny** jsou krystalické struktury, vznikají při porušení rovnovážného stavu mezi litogenními látkami (cholesterol, bilirubin) a protektivními látkami (fosfolipidy, žlučové kyseliny)
  - cholesterol je ve žluči normálně ve formě micel — v solubilní formě (rozpustné), jeho solubilitu zajišťují fosfolipidy a žlučové kyseliny
  - proto pro udržení cholesterolu v solubilní formě je důležitý poměr látek ve žluči
- v patogenezi se uplatňují faktory, které tuto rovnováhu narušují:
  1. **prosté zvýšení obsahu cholesterolu ve žluči (obezita)**
  2. **zvýšení obsahu cholesterolu ve žluči a snížená sekrece žlučových kyselin** — z náhlého poklesu váhy, estrogenů, vyššího věku
  3. **prosté snížení sekrece žlučových kyselin** — z resekce ilea a MC (omezen enterohepatální oběh), intrahepatální cholestáza, primární biliární cirhóza
  4. **snížení motility žlučínku** — z hladovění, parenterální výživy, progesteronu (těhotenství), somatostatinu (nádor, léčebné užití)
- častěji u žen — vlivné je i těhotenství a orální antikoncepce

Rozdělení

a) dle lokalizace:
   1. **cholecystolitiáza** — kameny ve žlučníku
   2. **choledocholitiáza** — kameny ve žlučových cestách, kam se dostávají buďto ze žlučníku, anebo vznikají primárně v ních (tzn. i po cholecystektomii)

b) dle složení (převažující složky):
   1. **cholesterolové** — 70-80% všech kamenů u nás
   2. **pigmentové, bilirubinové** — u nás vzácně (častější v Asii), souvisejí s bakteriální infekcí, hemolýzou a jaterní cirhózou
   3. **smíšené**

c) dle počtu:
   1. **solitární**
   2. **mnohočetné**

Cholesterolové kameny

- nejčastější v našich podmínkách
- složení — cholesterol (75%), soli Ca, pigmenty, proteiny, MK, žlučové kys. atd.
- stádia vzniku:
    1. **saturace — zvyšování koncentrace cholesterolu ve žluči** (normálně je ve žluči ve formě micel, tj. v rozpustné formě, kterou zaručují fosfolipidy a žlučové kyseliny)
        - žluč je tzv. **hypersaturovaná** neboli **litogenní**
        - ke zvýšení koncentrace cholesterolu ve žluči vede:
            1. **zvýšené množství cholesterolu** (z obezity, zvýšeného příjmu cholesterolu nebo MK potravou, ale i náhlý pokles váhy, estrogeny)
            2. **snížení koncentrace fosfolipidů a žlučových kyselin** (z poruch enterohepatálního oběhu žlučových kyselin — recekce střeva, MC, některé léky, nebo snížení syntézy žlučových kyselin z estrogenu)
    2. **nukleace — dochází ke krystalizaci cholesterolu** (tvorba krystalového jádra) **z hypersaturované žluči** — uplatňuje se ukládání Ca solí, ↑mucin, lyzolecitin (pronukleační faktory), odloupané epitelie, proteiny
        - krystalizaci podporuje:
            1. **stagnace žluči**
            2. **snížená motilita žlučníku** (například po vagotomii, při hladovění, progesteronu či somatostatinu, vlivem ↓CCK)
            3. **zánět žlučníku**
    3. **růst** — zvětšování konkrementů až do makroskopické velikosti

Projevy a komplikace

- **většina klinicky němá**
- konkrement se dostane do žlučových cest → žlučové cesty se snaží překážku odstranit → **vystupňování peristaltiky až spazmy hladké svaloviny** = **kolika** (kolísavá útrobní bolest)
- nejčastěji je ucpán krček žlučníku a ductus cysticus
- ke kolikovitým bolestem přispívají spíše menší kameny, které mohou projít do ductus cysticus
- dostane-li se konkrement do ductus choledochus, dochází k:
    1. **extrahepatální cholestáze**
        - cholestáza poškozuje játra — při dlouhodobé cholestáze dochází k **biliární cirhóze**
    2. **posthepatální ikterus** (obstrukční, verdinový typ)
    3. **hypercholesterolemie** + xantelazmata (útvary na kůži obsahující tuky)
    4. **pruritus** — kvůli hromadění žlučových kyselin v kůži
    5. **bradykardie — přímý důsledek působení žlučových kyselin na SA uzel**
    6. ↑**ALP** (je totiž v cytoplazmatické membráně buněk žlučových kanálků)
    7. **porucha emulgace tuků ve střevě** (+ snížené vstřebávání vitaminů A, D, E, K) → steatorea a průjem (ztráty vody a HCO_3^-) + karence vitaminů

    \+ vysoké riziko vzniku **cholecystitidy** (zánětu žlučníku)
- ucpe-li konkrement Vaterovu papilu, dochází také k **akutní pankreatitidě**

Cholecystitida

= zánět žlučníku

A) Kalkulózní cholecystitida

= následek cholelitiázy

- zaklínění kamene ve výtokové části žlučníku nebo v ductus cysticus znemožňuje volný odtok žluči a vyvolává chemické dráždění a zánět
  - **při stáze žluči slizniční fosfolipázy hydrolizují biliární lecitin na lyzolecitin**, který je pro sliznici toxický — normální glykoproteinová ochranná slizniční vrstva se poruší a epitel je vystavený přímému detergentnímu působení žlučových solí
  - k zánětu sliznice a stěny žlučníku přispívají i **prostaglandiny** uvolňované ze stěny
  - distenze a zvýšený intraluminální tlak současně zhoršují krevní průtok sliznicí
- toto vše vyvolává zánět ještě před bakteriální kontaminací, ke které dochází většinou později (tzn. aseptický vznik zánětu)
- **na vrcholu zánětu bývá žlučník zhrubnutý, oteklý a překrvený, naplněný zakalenou žlučí, která obsahuje velké množství fibrinu a hnisu**
  - **empyém žlučníku** — žlučník obsahuje prakticky jen hnis (vzniká obyčejně při perzistující obstrukci ductus choledochus a bakteriální superinfekci ve stagnující žluči)

B) Gangrenózní cholecystitida

- vzniká na podkladě žlučových kamenů, a to v těžkých případech, kdy **žlučník nekrotizuje** (zelenočerná barva) a má ve stěně perforace různé velikosti

C) Akalkulózní cholecystitida

- zánět bez přítomnosti žlučových kamenů — příčinou bývají **velké operační zákroky** (ne na žlučových cestách), **těžká traumata a popáleniny**, **těžké porody**, **současné selhání vícerých orgánů**, **sepse** apod.
  - za hlavní příčinu se považuje **ischemické poškození žlučníku**
- žlučník bývá velký a napjatý s evidentně slabým a pomalým vyprazdňováním

1. Akutní cholecystitida

- většinou začíná jako **záchvat biliární koliky**, která neustupuje

Příznaky

- **horečka** a další příznaky zánětu **(leukocytóza, zvýšená sedimentace)**
- **anorexie**
- **vomitus** (→ hypovolemie, alkalóza)
- objevení ikteru znamená buď obstrukci žlučových cest, nebo stav, kdy edematózní zánět postihl i žlučové cesty a přilehlé lymfatické uzliny

Komplikace

- **bakteriální superinfekce** — může při cholestáze vyvolat lymfogenní nebo ascendentní cestou zánět intrahepatálních žlučovoců (cholangitidu)
- **perforace s vytvořením abscesu**
- **ruptura s difúzní peritonitidou**
- **fistula s drenáží žluči anebo kamenů do přilehlých orgánů**

2. Chronická cholecystitida

- vzniká v 90% případů **následkem cholelitiázy** — považuje se za následek opakovaných akutních cholecystitid, nebo za následek permanentního mechanické dráždění stěny žlučníku
- žlučník je scvrknutý, jeho stěna je zhrublá a fibrotizovaná; je fyziologicky nefunkční
- onemocnění probíhá latentně s **dyspeptickými potížemi** po dietních chybách (tuky), s občasnými akutními exacerbacemi
- při dlouhodobé totální obstrukci ductus cysticus se může dutina nefunkčního žlučníku naplnit a roztáhnout hlenem (mukokéla), anebo čistým transudátem (hydrops), produkovaným epitelovými buňkami sliznice



5. Patofyziologie **krve a krvetvorné tkáně**

47 — Anémie ze zvýšených ztrát erytrocytů

Anemie obecně

= **snížená koncentrace Hb pod 150 g/l**

- mírná anemie: 110-90 g/l
- střední anemie: 90-60 g/l
- těžká anemie: <60 g/l

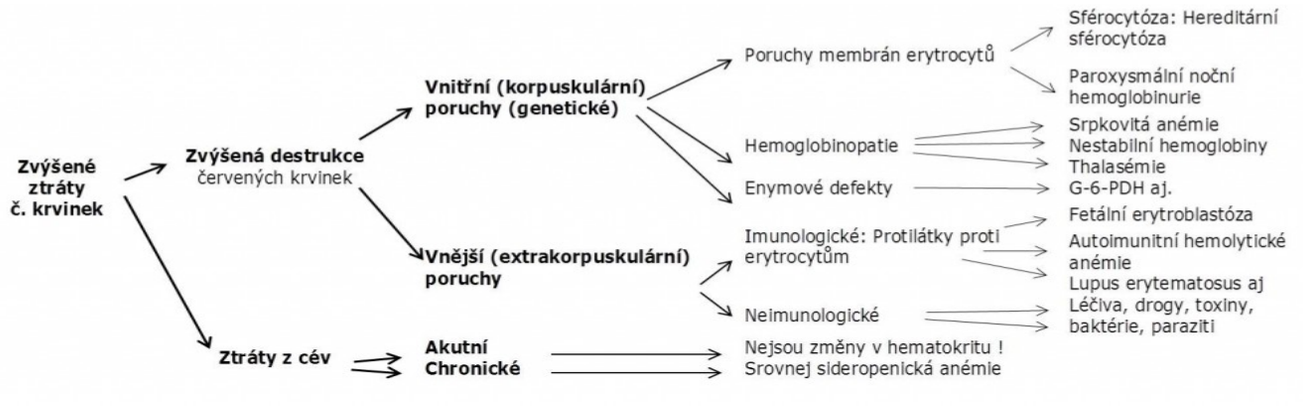
Anemický syndrom

= soubor příznaků anemie

- kůže a sliznice bledé, chladná kůže
- únava, snížení fyzické výkonnosti
- námahová dušnost, námahová i klidová **tachykardie** (dle závažnosti)
  - srdce se na anemii adaptuje **zvýšením SV → hyperkinetická cirkulace + posun křivky Hb doprava** (hromadění 2,3-BPG)
    - k ↑SV dochází, protože **v systémovém oběhu je při hypoxii vazodilatace** (snížení odporu R + v důsledku ↓viskozity je také ↓R)
  - důsledkem sníženého Hb je **snížen obsah O_2** v krvi + p_aCO_2 je normální, Hb je plně saturován → následkem toho **více klesá pO_2 po průchodu tkáněmi → ve venózní krvi je nejen snížený obsah O_2, ale i ↓pO_2**
- **kompenzovaný hemolytický syndrom** — zánik ery je dostatečně hrazen zvýšenou produkcí (EPO, růstové faktory) v krvetvorné tkáni
  - krvetvorná tkáň má obrovskou kompenzační schopnost — u všech anemií nacházíme ↑retikulocytů (a to až 8x)
  - jakýkoliv impulz ke snížení efektivní erytropoézy (infekce, nedostatek substrátů atd.) pak rychle vede k prohloubení anemie
  - komplikací je **aplastická krize** s náhlým snížením retikolocytů v krvi (a erytroblastů v KD)

Morfologická klasifikace anemií

- **MCV** (mean cell volume) — střední objem ery (ve femtolitrech, fl)
  1. **normocytární** (MCV 80-95 fl, resp. ⌀ery 7-8 μm) — po akutním krvácení, aplastická anemie, některé hemolytické anemie
  2. **makrocytární** (MCV nad 95 fl, resp. ⌀ery nad 8 μm) — nedostatek vitaminů B12 nebo kys. listové
  3. **mikrocytární** (MCV pod 80 fl, resp. ⌀ery pod 7 μm) — nedostatek Fe, sférocytóza, talasemie, chronické krvácení
- **MCHC** (mean cell hemoglobin concentracion) — průměrná koncentrace Hb v ery
  1. **normochromní** (MCHC 300-350 g/l) — po akutním krvácení
  2. **hypochromní** (MHCH pod 300 g/l) — nedostatek Fe, talasemie
  3. **hyperchromní** (MCHC nad 350 g/l) — nedostatek B12



a) Anemie z krvácení (posthemoragické)

1. Akutní krvácení

- rozhodující je množství ztracené krve — akutní ztráta nad 500 ml (10% ery) způsobí významný stupeň anemie
- k anemie (resp. snížení koncentrace Hb) dojde během hodin, protože **regulační mechanismy budou přednostně zajišťovat cirkulující volum**, aby nedošlo k hypovolemickému šoku → tzn. krev se naředí (relativní anemie)
  - těmi mechanismy jsou:
    1. **přesun intersticiální tekutiny do plazmy** — kvůli sníženému hydrostatickému tlaku při hypoveolemii
    2. **aktivace RAA** → ↑objem plazmy a ↓hematokrit — naředění
- dochází také ke **ztrátě Fe** (1000 ml krve = 500 mg Fe) — čerpání ze zásob, po depleci snížení produkce Hb i ery
- **↓Hb stimuluje tvorbu EPO** (játra, ledviny) → **stimulace erytropoézy** (po 4-5 dnech ↑retikulocyty (nezralé ery, které za 1-2 dny dozrávají) — anemie se začíná upravovat — při nedostatku Fe je erytropoéza zpomalena

2. Chronické krvácení

- **desítky ml/den, dochází ke kumulaci ztrát železa → omezení kompenzační možnosti erytropoézy → anemie z nedostatku železa (sideropenická)**

b) Anemie ze zániku ery (hemolytické)

A. **Intrakorpuskulární** hemolytická anemie

= **porucha ve stavbě** ery vedoucí k jeho předčasné destrukci

B. **Extrakorpuskulární** hemolytická anemie

= **zevní příčina** působící na ery vede k jeho předčasné destrukci

Kde dochází k zániku ery?

1. **Extravaskulární hemolýza** — mimo cévy
   - **ve slezině, játrech, kostní dřeni — za účasti makrofágů**
   - **Fe** a **globin** se reutilizují, hem je konvertován na **bilirubin** (↑nekonjugovaný), nevzniká deficit Fe a nedochází k hemoglobinurii ani hemosiderinurii
   - chronicky — ↑nekonjugovaný bilirubin → může způsobit ikterus + predispozice pogmentovaných žlučových konkrementů

2. Intravaskulární hemolýza

- Hb uvolněný z ery se váže na **haptoglobin** → komplex Hb-haptoglobin je velký, takže neprochází přes glomerulární membránu a je zachycen receptory makrofágů — díky tomu **je zabráněno ztrátě Hb a Fe močí**
  - **kapacita haptoglobinu je ale omezená** (1 g/l) a syntéza v játrech je omezená — může se při rozsáhlé hemolýze vyčerpat → **hemoglobinurie**
    - podle koncentrace haptoglobinu můžeme diagnosticky usoudit na proběhlou intravaskulární hemolytickou anemii
  - část Hb se při hemoglobinurii resorbuje tubulárními buňkami → v nich se přemění na hemosiderin → za 3-4 dny i **hemosiderinuri**
- ztráta Hb a hemosiderinu močí = ztráta Fe
- + v plazmě nacházímě erytrocytární izoenzym laktát-dehydrogenázy LD

A. Intrakorpuskulární hemolytické anemie

= **porucha ve stavbě** ery vedoucí k jeho předčasné destrukci

- vrozené, často dědičné defekty ery

1. Poruchy membrán ery

1.1) Hereditární sférocytóza a eliptocytóza

- **AD**, mutace nebo deficit strukturního proteinu **spektrinu**, **ankyrinu**, proteinu 3, proteinu 4.1— výsledkem **defekt cytoskeletu a buněčné membrány**
- lipidová dvojvrstva nedostatečně zakotvena ke spektrinové vrstvě → **při průchodu sinudoidy (slezina) → ztráta části membrány ery** → povrch ery se změnší v poměru k jeho vnitřnímu objemu → erytrocyt kulovitý nebo elipsoidní → snižuje se jeho deformabilita a zvyšuje jeho fragilita → při opětovném průchodu sinusy sleziny se ery rozpadají

Klinický obraz

- **splenomegalie** — léčbený efekt má splenektomie
- **hemolytická anemie**, ikterus, ↑retikulocyty a sférocyty nebo eliptocytů

1.2) Paroxyzmální noční hemoglobinurie

- vzácné získané onemocnění způsobené **mutací genu PIG-A v kmenové buňce kostní dřeně** — v krvetvorné tkáni se vytvoří patologický klon buněk se **specifickým membránovým defektem**
- gen PIG-A kóduje enzym pro vytvoření fosfatidyl-inozitol-glykosylové kotvy, kterou jsou k membráně přichyceny některé proteiny → mutace genu způsobí, že na buňkách patologického klonu chybí skupina proteinů, z nichž 2 fungují jako **ochrana membrány ery vůči lytickým účinkům vůči komplementu**
- v krvetvorné tkáni je tak část buněk normálních a část buněk zmutovaných
- projev — záchvatovitá hemolýza erytrocytů, ke které dochází převážně v noci — ranní hemoglobinurie → **ztráty Fe močí, hemosiderinutie, různý stupeň anemie, hemolytická anemie normocytární, normochromní**
  - k hemolýze dochází v noci, protože se mírně okyseluje vnitřní prostředí organismu (to více aktivuje komplement)
- u lidí s prodělanou aplastickou anemií je vyšší riziko vzniku paroxyzmální noční hemoglobinurie
- komplikace — **žilní trombózy** a **trombembolie**, přechod do **idiopatické myelofibrózy** nebo **myeloproliferačního onemocnění**

- **dg. —** flow cytometrie, **Hamův test** (inkubace ery v okyseleném séru (pH 6,2), umělá aktivace komplementu → patologické ery podlehnou hemolýze)

2. Hemoglobinopatie

- stavy, u kterých je změněno složení AMK některého z globinových řetězců nebo se bílkovinné podjednotky hemoglobinu nevytváří ve správném poměru

2.1) Srpkovitá anemie

- **AR,** způsobena záměnou jedné AMK v β-globinovém řetězci (Val za Glu, 6. pozice) → **vzniká HbS**
- v klinickém obrazu **nedominuje hemolytická anemie**, nýbrž celé spektrum jiných problémů
  - heterozygoti — malé klinické projevy
  - homozygoti — závažnější projevy
- je-li **HbS v deoxygenované formě**, má jiné fyzikální vlastnosti → **↓rozpustnost** → **↓deformabilita** + změna tvaru — **srpkovitý**
- patologický srpkovitý tvar se po určité době fixuje — zprvu po nasycení O_2 v plicích se jim vracel bikonkávní
- ery mají větší tendenci k adherenci k endotelu a na jejich povrch se váží IgG — to způsobují snadnější zachycení a destrukce makrofágy

Projevy

a) **chronická hemolytická anemie** → ↑retikolocyty, ikterus, žlučové konkrementy

b) **malá a kalcifikovaná slezina** — důsledek infarktů sleziny způsobenými ztíženým průchodem srpkovitých ery mikrocirkulací

c) **chronické poškození orgánů** kvůli změně reologických vlastností krve — týká se hlavně plic (plicní hypertenze), ledvin (papilární nefróza), kůže (ulcerace), zraku, CNS, myalgie a artralgie

2.2) Talasemie

- vrozené dědičné onemocnění, v erytroidních buňkách dochází k d**ysbalanci v množství vytvářených α- a β- globinových řetězců**

α-talasemie

- α-globinový řetězec je kódován 4 alelami → 4 stupně dle počtu inaktivovaných alel → **až inaktivace 3 nebo všech 4 alel vede k hemolytické anemii**
- inaktivace 3 alel → velký nadbytek β-řetězců, které vytvářejí polymery (vznik **HbH**) → HbH se sráží a adheruje k cytoskeletu a k membráně ery za tvorby **Heinzových tělísek** — **mikrocytární hypochromní anemie** s terčovitou formou erytrocytů, extravaskulární hemolýza, splenomegalie
- inaktivace 4 alel pro α-globulinové řetězce je neslučitelná s životem

β-talasemie

- **nadbytek α-globinových řetězců poškozuje ery** → těžká hemolytická anemie → neefektivní erytropoéza
- přežívání ery v cirkulaci je zkráceno především u homozygotů (***talasemia major***)
- β-řetězce mohou úplně chybět, v krvi je pak místo HbA přítomen **HbF** a **HbA_2**
- **hemolytická anemie mikrocytární** a **hypochromní**

- **hypertrofická krvetvorná část** (kompenzace) → ztenčení dlouhých kosít a deformity kostí lebky, růstová retardace

3. Enzymové deficity

- metabolismus zralého erytrocytu plní hlavně 4 funkce:
  1. produkuje ATP anaerobní glykolýzou — udržuje v činnosti Na/K pumpu
  2. produkuje redukovanou formu glutathionu
  3. redukuje Fe^{3+} metHb na Fe^{2+} Hb
  4. zdroj 2,3-BPG

3.1) Deficit G6PD (favismus)

- nedostatek glukóza-6-fosfát-dehydrogenázy = porucha pentózového cyklu → ↓tvorba NADPH → ↓tvorba redukovaného glutathionu, který funguje jako antioxidant → **snížená ochrana ery proti oxidačnímu stresu** → hemolýza záchvatovitá
- projevuje se silněji u mužů
- většinou je hemolýza vyprovokována zvýšeným oxidačním stresem po požití některých látek — například boby Vicia fava (→ favismus)
- v ery **Heinzova tělíska**, která jsou částečně z ery odstraňována i spolu s částí buněčné membrány a cytoplazmy makrofágy → tzv. **okousané buňky**

3.2) Deficit pyruvát-kinázy

- **erytrocyty trpí nedostatkem ATP** → defekt cytoplazmatické membrány → **zvýšené ztráty K^+ z ery**

B. Extrakorpuskulární hemolytické anemie

1. Z mechanického poškození ery

- při deformaci lumen arteriol a kapilár (**ateroskleróza**, **trombóza**, **trombembolie**) intenzivní intravaskulární hemolýza **provází TTP (trombotickou trombopenickou purpuru) a hemolyticko uremický syndrom (HUS), DIC**
- **pochodová hemoglobinemie a hemoglobinurie** — mechanické poškození ery při opakovaném působení hmoty těla vůči podložce při průchodu ery mikrocirkulací plosek nohou
- **poškození erytrocytů po implantaci umělých chlopní** → intravaskulární hemolýza (hlavním znakem je přítomnost **schistocytů** (deformované ery) v cirkulaci)

2. Z poškození toxiny nebo parazity

a) Wilsonova choroba — Cu poškozuje ery

b) rozsáhlé popáleniny — tepelné poškození ery + infekce

c) jaterní cirhóza — ↑LDL → ukládání cholesterolu do membrán ery (+ do cév) → ↓fosfolipidy a ↓fluidita → zvýšení rigidity, vznikající trnité buňky

d) bakteriální infekce — septické stavy (*Clostridium welchi*, mírná hemolýza u bakteriemie pneumokokové, stafylokokové, streptokokové, *E.coli*, *H. influenzae* typ B)

e) paraziti — infekce *Plasmodium falciparum* (malárie)

3. Z poškození protilátkami nebo komplementem

- ery s navázanými protilátkami třídy IgG, IgM nebo složkami komplementu C3b a C4b jsou **zvýšeně zadržovány ve slezině → tvorba autoprotilátek je spojena s lymfoproliferačním syndromem nebo SLE**

- další příčina tvorby protilátek proti membráně ery — změna Rh proteinu způsobená lékem α-methyldopa
- **IgG** (**tepelné protilátky** — na antigeny se nejsilněji váží okolo 37°C) → různý stupeň hemolýzy
- **IgM** (**chladové protilátky**, teplotní optimum 23-30°C) — jsou vytvořené proti polysacharidlm na membráně ery
- IgM mohou způsobit **aglutinaci ery v cirkulaci** a způsobit zde ibliteraci mikrocirkulace — poštiženy jsou pouze akrální části těla (**akrocyanóza**)
- **dg. — Coombsův test**

4. Z poškození protilátkami proti ery antigenům krevních skupin

- inkompatibilita izoaglutininů a antigenů ze systému AB0 krevní skupiny → akutní hemolytická reakce — intravaskulární hemolýza provázaná hemoglobinememií a hemoglobinurí, dále dochází k arteriální hypotenzi, tachykardii, bolesti na hrudníku, třesavce, zvýšení teploty (akutní hemolýza, opožděná = často extravaskulární)
- hemolýza ery Rh+ fétu, který se vyvíjí v těle Rh— matky, která předtím donosila dítě Rh+ a má protilátky proti tomuto antigenu

48 — Anémie ze snížené produkce erytrocytů



1. Aplastická anemie

- anemie provázející myelodysplastický syndrom a leukemie — viz otázku 51

2. Anemie z nedostatku EPO

- **normocytární normochromní** anemie (hematokrit 20-25%)
- **Podstata**
  - EPO je **produkován ledvinami (a játry) v reakci na tkáňovou hypoxii** (která může a nemusí být způsobena poklesem Hb) a **zvyšuje intenzitu erytropoézy**
- **Příčiny**
  - oboustranně nefrektomovaní jedinci, pacienti se závažným oboustranným poškozením ledvin
  - chronická zánětlivá onemocnění (**revmatická artritida**), **nádorová onemocnění** → **zánětlivé cytokiny** (TNF-α, IL-1, INF-γ) → ↓reaktivita ledvin k hypoxii, a tím ↓sekrece EPO
- **Důsledek**
  - nedostatek EPO → zvýšená apoptóza CFU-E (progenitorové buňky erytroidní řady) — EPO brání jejich apoptóze
  - určitá produkce EPO je zachována díky játrům (při jaterní insuficienci průser)

3. Anemie z nedostatku Fe (sideropenická)

- **mikrocytární hypochromní** anemie
- **nejčastější typ anemie na světě**
- metabolismus Fe v lidském organismu představuje uzavřený systém, kdy většina Fe je v organismu reutilizována a jeho malé ztráty jsou doplněny složkami potravy
- laboratorní nálezy představující mikrocytární hypochromní anemii:
  1. ↓sérový ferritin (norma kolem 50 μg/l) = vyčerpání zásob Fe
  2. ↓saturace transferrinu železem (norma 20-50%)
  3. ↑koncentrace transferrinu
- při normální intenzitě erytropoézy potřebuje organismus 20-24 mg Fe/den
  - není-li toto množství k dispozici, zpomalí se funkční dozrávání erytroblastů → pro své vyzrávání potřebují delší dobu → déle setrvají v kostní dřeni (erytroblastů je v KD normální množství i více) → denní produkce ery snížená → **v krvi málo retikulocytů**

  →erytrobalsty, protože setrvají déle v KD, procházejí větším počtem mitóz → zmenšení jejich objemu → **mikrocyty** — nejsou dostatečně hemoglobinizovány → **hypochromní**
- **charakter anemie** — mikrocytární, hypochromní

- v KD **nejsou přítomny siderocyty** (= buňky barvitelné na železo)
- více se liší velikost ery — **Priceova křivka** se rozšíří
- přítomna **anizocytóza** (ery mají normální tvar, ale nejsou stejně velké)
- v ery je zvýšené množství volného **protoporfyrinu**

Příčiny narušení metabolismu a fyziologických hodnot Fe

a) **chronické krvácení**
   - do GIT (**GERD**, hiátová hernie, jícnové varixy, karcinom žaludku, kolorektální karcinom…), do dělohy (menoragie), vylučovacího systému (hematurie, hemoglobinurie)
   - epistaxe, přílišné odběry krve atd.

b) **neadekvátní přísun a zpracování Fe**
   - **malnutrice** — nedostatečný přísun Fe (například vegetariáni a vegani)
   - **maldigesce** — nedostatečné uvolňování z Mb či Hb přijatého v potravě a zapříčiněné atrofickou gastritidou (HCl, resp. kyselé pH brání tvorbě nevstřebatelných Fe komplexů, zvýšenou vazbu Fe na fosfáty a fytáty při převaze rostlin ve stravě…)

c) **malabsorpce** — při poruše slizničního epitelu (duodena a ilea) odpovědného za vstřebávání Fe → glutenová enteropatie

d) **zvýšené nároky organismu na Fe** — při růstu, těhotenství

- nedostatek Fe se zpravidla vytváří postupně (dle laboratorního nálezu):
  1. prelatentní sideropenie → deplece zásobního Fe (ferritin)
  2. latentní sideropenie → erytropoéza uskutečňována při nedostatku Fe
  3. manifestní sideropenie → anemie z nedostatku Fe

Klinický obraz

- anemický syndrom — bledé sliznice a kůže, chladná kůže, únava, námahová dušnost, tachykardie

Přidružené příznaky

- **poruchy na sliznicích a kožních adnexách** (Fe důležité pro buněčné dělení — je obsaženo v enzymu pro syntézu DNA) → ragády ústních koutků, pálení jazyka, měknutí a zvýšená lámavost nehtů a vlasů
- **bledost** kůže a sliznic, namodralé skléry, vyhlazený jazyk, koilonychie (ploché až lžičkovité nehty)
- ojediněle, byť typicky, tzv. **pika** (pojídání hlíny, omítky, hřebíků), ale také **pagofagie** vyznačující se pojídáním ledu

4. Anemie z nedostatku vitaminu B9 a B12 (percinózní)

- **megaloblastová** (**makrocytární**) **hyperchromní** anemie
- **vitamin B12 je kofaktor enzymů nezbytných pro syntézu DNA (pro konverzi homocysteinu na methionin)** — ve svém důsledku nezbytný pro vznik tetrahydrofolátu, a proto lze do jisté máry odstranit příznaky snížené krvetrvorby z nedostatku B12 zvýšeným přísunem B9 (ale samozřejmě ne naopak)
- **hyperhomocysteinemie** při deficitu B12 **je rizikový faktor pro vznik trombů** (tadu už B9 nepomůže)
- folát je rovněž kofaktor enzymu nezbytného pro syntézu DNA a purinů (syntéza tymidinu)

Patogeneze

- při nedostatku B12 a B9 dochází k narušení syntézy DNA → **porucha buněčného dělení**

- zpomalená syntéza DNA vede k časově delšímu dozrávání jádra, přičemž cytoplazma dozrává obvyklým tempem → tzv. **jádro-plazmové maturační asynchronii** → vznik **megaloblastů**
- většina takto zvětšených prekurzorů ery zaniká již v KD dříve, než dosáhnou stádia retikulocytů → tzv. **neefektivní erytropoéza → snížení počtu retikulocytů v krvi + hemolýza již hemoglobinizovaných buěnk → ↑hladina nekonjugovaného bilirubinu** (a erytrocytárního izoenzymu laktát-dehydrogenázy LD)
- v periferní krvi se také mohou vyskytovat erytroidní a myeloidní prekurzory
- dochází i k narušení **granulopoézy** a **trombocytopoézy** (až ke vzniku **pancytopenie**)
- zpomalené dozrávání jádra granulocytů způsobuje jejich **hypersegmentaci**

Charakter anemie — megaloblastová (makrocytární) hyperchromní

- megaloblastové anemie dělíme na anemie:

a) z nedostatku vitaminu B9

- v lidském organismu je uskladněno zhruba 5-20 mg kys. listové
- hlavním zdrojem je zelenina
- denní spotřeba činí 0,10 mg/den, její deficit se projeví za pár měsíců
- příčiny nedostatku:
  1. **nedostatek v potravě** — u alkoholiků, narkomanů, starých lidí
  2. **zvýšená potřeba** — v těhotenství, v období růstu, při nádorovém onemocnění, u hemolytických anemiích
  3. **malabsorpce** — celiakální, tropická sprue
  4. **zvýšené ztráty** — hemodialýza
  5. **polékové** — po léčbě metotrexátem

b) z nedostatku vitaminu B12 (tzv. percinózní anemie)

- spotřeba 2,5 μg/den, zásoba 4000 mg
- hlavní zdroje vitaminu B12 — vejce, maso, mléčné výrobky
- metabolismus — v žaludku se B12 váže na R-protein (**haptokorin**) → haptokorin je duodenu rozštěpen trypsinem a B12 se váže na **vnitřní faktor IF** → komplex B12-IF se vstřebává v distálním ileu po vazbě na specifický receptor → v plazmě se B12 váže na glykoprotein **transkobalamin II** a je distribuován do všech tkání (hlavně kostní dřeň) nebo uskladňován v játrech
- vnitřní faktor (IF) je secernován parietálními buňkami žaludku
- příčiny nedostatku:
  1. **autoimunitní gastritida** (nejčastější u nás) — poškození parietálních buněk + tvorba protilátek proti IF → atrofická gastritida → ↓sekrece HCl (achlorhydrie) + ↓sekrece IF
  2. **atrofická gastritida** po požití kyseliny nebo louhu → megaloblastová anemie při atrofické gastritidě (= percinózní)
  3. **gastrektomie**
  4. **odnětí distálního ilea**
  5. **choroby střeva — MC, divertikulózy, amyloidóza, srůsty po operacích** → v takových střevech se mohou hromadit bakterie, které B12 spapají
  6. **nedostatek B12 v potravě (vegani)**

Klinický obraz

- **nevolnost, nechutenství, hubnutí, průjem, obtížné polykání, pálení jazyka,** parestezie, slabost dolních končetin s narušenou chůzí, zhoršení čichu, chuti a zraku, šedivění vlasů u mladých dospělých, modré zbarvení rohovky, hyperpigmentace kůže, vitiligo, ulcerace koutků
- kromě útlumu krvetvorby má dopad i na **demyelinizace** axonů a jejich rozpad → parestezie, hyporeflexie, porucha motoriky, porucha rovnováhy, porucha kognitivních funkcí
- v důsledku hromadění homocysteinu **hyperhomocysteinemie → ↑riziko vzniku trombů**

5. Sideroblastová anemie

- **způsobena snížením syntézy hemu**
- nález prstenčitých sideroblastů v krvetvorné tkáni
- **sideroblasty** = erytroidní prekurzory s nahromaděným Fe v mitochondriích — buňky barvitelné na Fe
- příčiny:
  1. **vrozený defekt syntézy hemu** (erytroblast má tendenci k ↑resorpce Fe)
  2. **získaný defekt syntézy hemu — otrava Pb** (inhibice enzymu pro tvorbu hemu)
  3. podávání B6, hereditární sideroblastová anemie

49 — Polycytemie

RELATIVNÍ, PRIMÁRNÍ, FAMILIÁRNÍ, SEKUNDÁRNÍ.

Polycytemie

= stav zvýšeného množství ery (paralelně i Hb a hematokritu)

A) Relativní polycytóza — zvýšené hodnoty ery v důsledku zmenšení objemu plazmy

1. **Gaisböckův syndrom**
   - častěji u mužů (obézní, kuřáci, hypertonici)
   - jedná se o poruchu regulace plazmatického objemu z neznámé příčiny
   - zvýšená viskozita krve zvyšuje riziko vzniku trombů
2. **Addisonova choroba**

   = hypoaldosteronismus, hypokortizolismus
3. **ztráty plazmy GITem** (průjmy, zvracení), **kůží** (popáleniny, pocení), **ledvinami** (polyurické selhání ledvin)

B) Absolutní polycytóza — zmnožení erytrocytární masy je skutečné

I. Primární polycytóza — způsobena defektem na úrovni hemopoetických progenitorů a jejich signálních cest; produkce EPO je snížená

II. Sekundární polycytóza — následek zvýšené stimulace erytropoézy pomocí EPO, který je vytvářen ve zvýšeném množství

I. Primární polycytemie

1. Polycytemia vera rubra (pravá polycytemie)

= získané myeloproliferativní onemocnění

- není známa genomová změna v patologických buňkách
- příčinou je **zvýšená citlivost erytroidních progenitorů** (CFU-E) **k EPO** (některé se i diferencují bez EPO) — přesto hladina **EPO nízká**
- důsledkem je **nadměrná tvorba erytrocytů → ↑Hb, ↑hematokrit, polycytemie**
  - produkce všech myeloidních typů buněk (erytrocyty, granulocyty, monocyty, trombocyty → vyzrávají v plnohodnotné buňky
  - pozorujeme i **leukocytózu** a **trombocytózu** (ale ne tak výrazné)
- může být zvětšen objem plazmy (to pak laboratorně zamaskuje polycytemii)

Příznaky

1. **hypervolemie → ↑TK (+ vyšší zátěž na srdce)** → proto se **vazodilatací sníží odpor → teplá, dobře prokrvená kůže**
2. **↑hematokrit** → ↑riziko **trombózy**
3. **po poranění silnější krvácení**
4. **častější epistaxe, krvácení do GIT**
5. **hepatomegalie a splenomegalie**

- příčinou smrti u neléčených bývají právě komplikace trombóz a zvýšeného krvácení
- uvádí se, že polycytemia vera přechází v AML, ale možná je to způsobeno spíš léčbou cytostatky

2. Primární familiární polycytemie

- příčinou je **vrozená mutace erytroidní progenitorové buňky**, která je **hypersenzitivní na účinek EPO**
- charakteristické jsou **nízké hladiny EPO**

II. Sekundární polycytemie

- **příčinou je ↑produkce EPO**
- příčiny ↑produkce EPO:
  a) hypoxická hypoxemie (ledviny, játra)
  b) chronická otrava CO
  c) proukce EPO nádorem
  d) chronická otrava kobaltem (Co)
  e) familiárně zvýšené produkce EPO
  f) erytropoetinový doping

1. Sekundární familiární polycytemie

A) určitá mutace naruší regulaci tvorby EPO — prostě se ho tvoří víc

B) vrozená hemoglobinopatie, která zvýší afinitu Hb k O_2 → tkáně zažívají hypoxii → tvoří se více EPO

C) porucha funkce chemoreceptoru, který zodpovídá za tvorbu EPO

2. Sekundární polycytemie ze zvýšené syntézy EPO

- společným znakem je zvýšená hladiny EPO v plazmě při zvýšené koncentraci Hb v krvi

A) tkáňová hypoxie

- pobyt ve vysokohorském prostředí
- onemocnění dýchacího systému, otrava CO (kuřáci mají ↑hematokrit)
- pravo-levý srdeční zkrat, A-V zkrat

B) ektopická produkce EPO nádorem

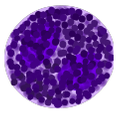
- jen málo nádorů produkuje EPO — nejčastěji to jsou nádory **ledvin**, **dělohy**, **mozečku** a **jater** a také ledvinné cysty

50 — Leukopenie, leukocytóza

+ PORUCHY FUNKCE GRANULOCYTŮ (NENÁDOROVÉ ZMĚNY)

Základní funkce leukocytů

- specifická i nespecifická imunitní odpověď

LEU		Typ	Leukogram	Funkce	Životnost
neutrofil		**Granulocyt**	**50-70%**	usmrcení a fygocytóza bakterií	1-4 dny
eosinofil			1-4%	usmrcení červů a parazitů	1-2 týdny
bazofil			0,5-1%	uvolění histaminu během alergie	měsíce
lymfocyt		**Agranulocyt**	**20-40%**	regulační buňky specifické imunity	hodiny až roky
monocyt			2-8%	prekurzory makrofágů atd.	hodiny až roky

- leukopenie s leukocytózou se mohou týkat všech buněk, nebo jen některých, a proto vymezujeme pojmy:
  - pro granulocyty obecně — granulocytóza nebo granulocytopenie (agranulocytóza)
  - pro neutrofily — neutrofilie nebo neutropenie
  - pro eozilofily — eozinofilie nebo eozinopenie
  - pro bazofily — bazofilie nebo bazopenie
  - pro lymfocyty obecně — lymfocytóza nebo lymfocytopenie
- optimální počet leukocytů v krvi je 4-10 · 10^9/l krve (z % dopočet frakcí)
  - hodnoty nižší = leukopenie
  - hodnoty vyšší = leukocytóza

Změny počtu leukocytů

Granulocyty

- při snížení výskytu v krvi **pod 2 · 10^9/l** budeme pozorovat **častější výskyt infekcí** (stafylokoky, streptokoky, kvasinky, houby, paraziti), časté infekce se dostavují, sníží-li se počet neutrofilů pod 1 · 10^9/l, pravidelně se vyskytují při poklesu pod 0,5 · 10^9/l, při hodnotách **pod 0,2 · 10^9/l je silně potlačena zánětlivá reakce jako obranná reakce**
- **projevy vychází z projevů infekcí** — teplota, únava, nechutenství, bolesti v krku, záněty středního ucha, záněty urogenitálu, kožní infekce

Neutropenie

= snížený počet neutrofilů

Příčiny

A) Nedostatečná produkce

1. **iatrogenní poškození KD — sekundární aplastická anemie** v souvislosti s protinádorovou léčbou cytoplastiky (radioterapií)
2. **pritmární aplastické anemie**
3. **myelofibrózy** a **myeloftýzy** (útlum krvetvorby útlakem hemopoetické tkáně nádorem)
4. **nedostatek vitaminu B12 nebo B9** (nejen ery ale i granulocyty a trombocyty)
5. **bakteriální a virové infekce** (tuberkulóza, hepatitida…)
6. **idiopatická neutropenie**
7. nedostatek růstového faktory G-CSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor) čistě hypotetická příčina, v praxi moc ne
8. **vrozené neutropenie**
   - **Kostmannův syndrom**
     - těžká vrozená neutropenie, projeví se brzy po narození častými infekcemi
     - porucha diferenciace promyelocytu v myelocyt
     - syndrom je považován za **preleukemii** (často rozvoj AML, myelodysplastického syndromu)
   - **cyklická neutropenie**
     - počet granulocytů v krvi se přechodně snižije v cyklech trvajících asi 21 dní
     - těžká neutropenie trvá několik dnů → zvýšený výskyt bakteriálních onemocnění v těchto dnech
     - způsobeno poruchou funkce kmenových a progenitorových buněk

B) Změna distribuce

1. **hypersplenismus** — granulocyty jsou zde hojněji sekvestrovány (odchytávány)
2. **rozsáhlá infekce a zánět** → hodně granulocytů se přesunce z krve do postižené tkáně

C) Zvýšený zánik

1. **infekce**
2. **autoimunitní neutropenie** — tvorba protilátek proti neutrofilům
3. **léky indukovaný zánik granulocytů** — lék se váže na antigen granulocytu a působí jako hapten — tzn. změní se na antigenní podobu → důsledkem je tvorba protilátek proti pozměněnému antigenu
4. **SLE, revmatoidní artritida** — systémové AIO → protilátky se mohou tvořit mimo jiné i proti granulocytům

Neutrofilie

= zvýšení neutrofilů nad $10 \cdot 10^9/l$

- 3 mechanismy:
  1. **uvolnění granulocytů** přichycených k endoteliím hlavně **v plicní cirkulaci a slezině (působením adrenalinu)**
  2. **vyplavením granulocytů z KD** do krve (působením **glukokortikoidů** nebo **růstového faktoru G-CSF**)
  3. **zvýšení produkce** granulocytů KD pod **vlivem růstových faktorů G-CSF a GM-CSF**

- **příčiny:**
  a) **fyziologicky** — v graviditě, při těžké fyzické práci a námahových sportovních výkonech
  b) **stresové situace (glukokortikoidy)** — popáleniny, traumata, nádory, intoxikace, emoční stres…
  c) **těžká chronická infekce**
  d) **iatrogenní podání glukokortikoidů**
  e) **splenektomie**
  f) vlivem **tepelných** podnětů vypuzení do cirkulace, **adrenalin** (plíce…)
- většinou pozorujeme v periferní krvi více méně-vyzrálých granulocytů — **tzv. tyček = posun doleva** → nález podobný jako nález většího počtu retikolocytů — totiž značí stimulaci KD a také značí, že je KD funkční

Leukemoidní reakce

- když je velmi výrazná smirluace KD růstovými faktory, budeme pozorovat tzv. **leukemoidní reakci** = významně zvýšený pošet nevyzrálých granulocytů — nabývají podoby **blastů**

+ v krvi je zvýšená aktivita alkalické fosfatázy ALP

- pozor, leukemoidní reakce je pouze reaktivní stav na podkladě zvýšeného působení růstových faktorů, nejedná se o leukemii! (to je nádorové onemocnění způsobení mutací genomu) + u leukemie není ↑ALP

- tedy leukocytóza s posunem doleva (↑leukocyty, ↑tyčky), ↑ALP; přechodný stav

Eozinofilie

- u některých alergických onemocnění
- u infekcí prvoky a parazity
- u nádorů jako Hodgkinův lymfom

Bazofilie

- u některých zánětů — revmatoidní artritida, ulcerózní kolitida
- po léčbě estrogeny
- u některých nádorů

Monocytóza

- u zánětlivých a imunologicky podmíněných onemocnění — difúzní choroby pojiva, ulcerózní kolitida a MC
- u infekcí jako TBC, infekční hepatitida

Lymfocytóza

- u virových infekcí
- u infekcí intracelulárními parazity (TBC)
- u toxoplazmózy

Lymfomonocytóza

- infekční mononukleóza (infekce EBV)

Poruchy funkce granulocytů

1. **vrozené** — mutace, leukemie
2. **získané** — DM, leukemie, RA, SLE, sepse, popáleniny

- obecně se jedná o poruchu jednoho z kroků fagocytózy:
  - porucha adheze k endotelu
  - porucha migrace do tkáně
  - porucha fagocytózy
  - porucha adheze fagocytovaného materiálu

1. Vrozené poruchy funkce granulocytů

1. LAD syndrom (Leukocyte Adhesion Deficiency) — porucha adheze

- vrozená AD **mutace integrinů**, které kotví molekuly CD18 a CD11 na povrchu granulocytů i monocytů umožňující adhezi k endotelu (vytvoření pevné vazby s endotelem)
- porucha funkce granulocytů → **zvýšená náchylnost k bakteriálním i mykotickým infekcím, zhoršené hojení ran**
- v krvi **leukocytóza**, protože granulocyty (i monocyty) špatně pronikají do tkání

2. Chédiak-Higashiho syndrom — porucha chemotaxe

- **porucha funkce lysozomů a fagolysozomů** — fagocyty nejsou schopné destrukce bakterií, ale i chemotaxe
- porušeny jsou i jiné (všechny) buňky — neutrofily, T-lymfocyty, trombocyty, melanocyty
- **příznaky — časté infekce, albinismus, periferní neuropatie, mentální retardace**

3. Chronická granulomatóza — porucha destrukce fagozomu

- **porucha oxidativního vzplanutí — neschopnost buněk tvořit H_2O_2 a ROS (z důvodu defektu NADPH-oxidázy)**
- příznaky — slizniční a kožní infekce, záněty plic, jater i jiných orgánů a tkání, tvorba granulomů

4. Defekt myeloperoxidázy — porucha destrukce fagozomu

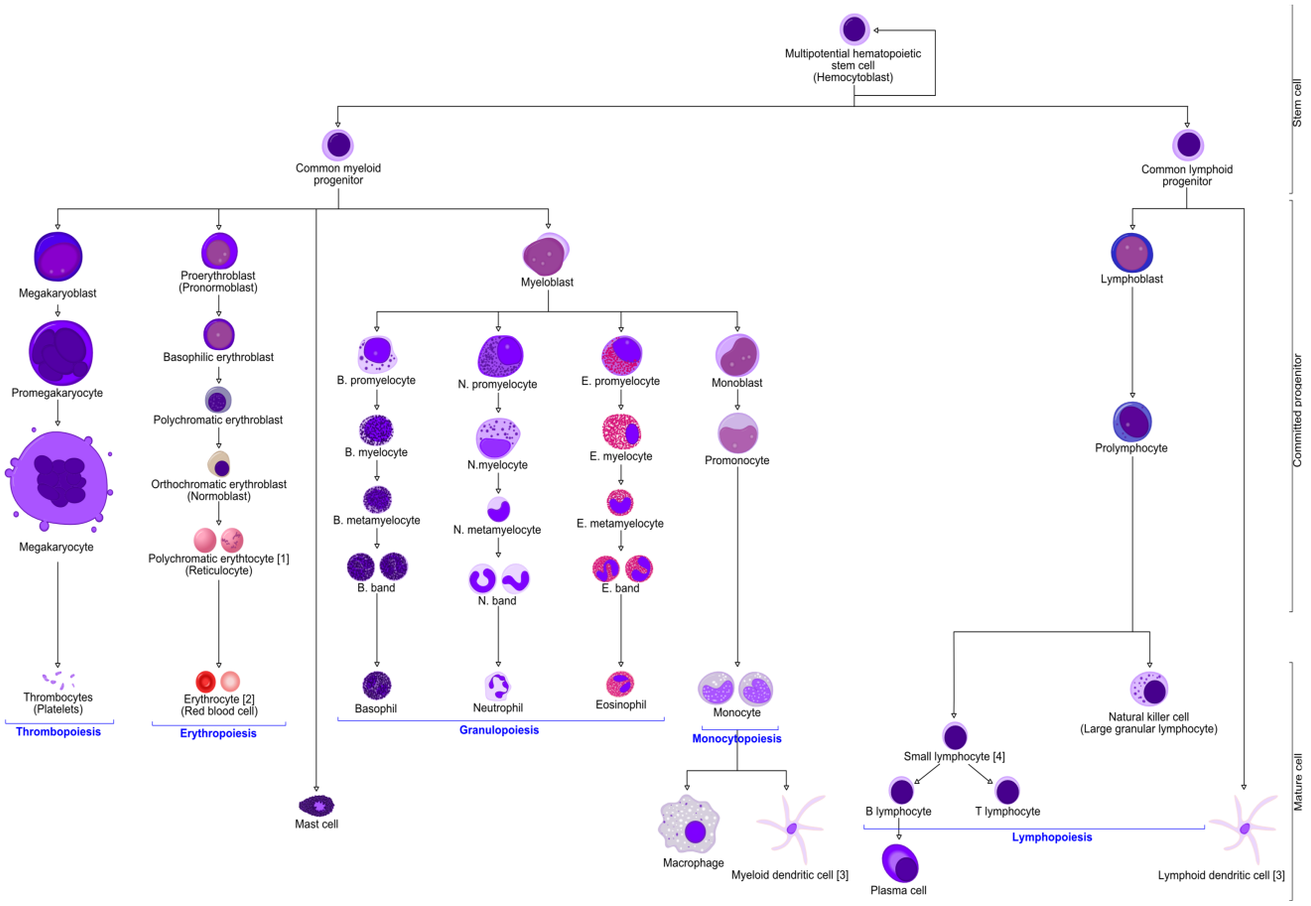
- myeloperoxidáza je enzym granulocytů, který **vytváří z H_2O_2 a Cl^- kys. chlornou HOCl**, z té další látky se silnými antimikrobiálními účinky — chlornan OCl^- a volný Cl^-
- nemusí se vždy projevit poruchami obrany proti infekci nebo poruchou zánětové reakce (**může být kompenzován zvýšenou tvorbou ROS NADPH-oxidázou**)

2. Získané poruchy funkce granulocytů

- hlavně leukemie
- taky u DM, pacientů na dialýze, RA, SLE, sepsí, popálenin a malnutricí

51 — Myelo- a lymfoproliferační syndromy

+ APLASTICKÉ (HYPOPLASTICKÉ) SYNDROMY



Obecná charakteristika

= nádorová onemocnění krvetvorné tkáně — může být postižena buňka z řady:

1. **Myeloidní — granulopoéza, monocytopoéza, erytropoéza a trombopoéza**
2. **Lymfoidní — lymfopoéza (T-, B-ly, plazmocyty, NK buňky)**

- často dochází k vzniku **patologického klonu buněk** v krvetvorné tkáni — producent (zdroj) funkčně méněcenných buněk (**patologická monoklonální hematopoeza**)
- příčinou je genomová mutace **zpočátku jedné krvetvorné buňky (somatická mutace)** → vznikne nádorová kmenová buňka, která je zdrojem patologické monoklonální krvetvorby — mohou ještě víc mutovat
- protože krvetvorná tkáň uvolňuje tyto buňky do krve, velká část těchto onemocnění má hned od počátku **diseminovanou formu** (čili max. u lymfomů pozorujeme solidní nádor)
- patologické klony se šíří i do KD jiných kostí (také krví)
- patologický klon **potlačí produkci krevních buněk z klonů normálních**
  - **po terapii** potlačením patologického klonu se většinou normální polyklonální tvorba obnoví → remise ev. úplné uzdravení
- **obecné projevy** — únava, déletrvající subfebrilní a febrilní stavy, častější infekční onemocnění, anemie a krvácivé projevy, hubnutí, kachektizace

Myeloproliferační syndromy

= **mutace kmenové buňky myeloidní krevní řady** → hromadění některých buněk myeloidní řady, které jsou odlišné od buněk normálních — **vyšší proliferační aktivita, vyšší odolnost k apoptóze, nižší adhezeivita ke stromatu krvetvorné tkáně a nedokonalá diferenciace ve funkční buňky**

1. Myelodysplastický syndrom (MDS)

= přítomnost patologických forem (**dysplastických forem**) **prekurzorů krevních buněk** v kostní dřeni se ↓počtu granulocytů, monocytů, retikulocytů, erytrocytů a trombocytů v periferní krvi → **periferní pancytopenie**

- příčinou je **mutace pluripotentní myeloidní krevní buňky** → výsledkem je **patologická monoklonální hematopoéza**
- **neefektivní** hematopoéza (část buněk zaniká již v kostní dřeni) — přispívá k pancytopenii
- kostní dřeň obsahuje nedostatek jaderných buněk, je **hypercelulární** (čili není aplastická)
- má 4 typy manifestace:

1. STRANA 30 V NEČASOVI — DOPLNIT

a) **endogenní faktory** zvyšující výskyt MDS — Downův syndrom, Fanconiho anemie, neurofibromatóza 1. typu

b) **exogenní faktory** zvyšující výskyt MDS — léčba cytostatiky, ionizující záření, benzen, infekční onemocnění a krvácivé stavy (z pancytopenie)

- preleukemický stav — MDS může přijít v některou formu akutní myeloidní leukemie (AML)

2. Akutní myeloidní leukemie (AML)

= **přítomnost atypických nezralých forem myeloidních buněk — patologických blastů v kostní dřeni a většinou i v krvi, event. ve slezině**

- je to heterogenní skupina onemocnění
- příčinou je **mutace některé myeloidní krevní buňky** — důsledkem je patologická monoklonální hematopoéza → klon se vyznačuje **poruchou diferenciace ve funkční buňku** (podle toho, jak moc je diferencovaná, lze někdy určit, ve které vývojové řadě došlo k mutaci — když je minimálně diferencovaná, znamená to, že k mutaci došlo již v progenitorové nebo kmenové buňce)
- v krvi leukocytóza nebo leukocytopenie (ta méně často), přítomnost leukemických blastů
- hlavní klinické projevy:

1. **potlačení erytropoézy** —normochromní normocytární anemie s nízkým počtem retikulocytů
2. **zvýšená citlivost k infekcím** + poruchy zánětů
3. **trombocytopenie** — poruchy hemostázy
4. může být i **DIC**, **splenomegalie**, **hepatomegalie**, **lymfadenopatie** (z leukemické infiltrace)

- mutagenní faktory zvyšující riziko vzniku AML — léčba jiných nádorů cytostatiky, ionizujícím zářením, benzen
- vrozené predispozice — Downův syndrom, Fanconiho anemie, neurofibromatóza 1. typu
- cíl léčby — zvýšení apoptózy leukemických buněk ← cytostatika nebo ionizační záření

3. Chronická myeloidní leukemie (CML)

- **vyšší stupeň funkčního vyzrávání myeloidních buněk** — tím se liší od AML!
- projevy:
  1. **granulocytóza** (někdy i $100 \cdot 10^9$/l) → ↑**viskozita** krve → zpomalení toku (**leukostáza**) → **trombózy (někdy i z trombocytózy)**
  2. zhoršená funkce granulocytů (přestože jsou vyzrálejší) → **náchylnost k infekcím**
  3. výrazná **splenomegalie**
  4. **nespecifické příznaky** (únava, hubnutí), **anemie**, **tkáňová ischemie** (→ porucha zraku, neurologické poruchy)
- příčina:
  - u 95% charakteristická chromozomální translokace mezi q-raménky chromozomů 9 a 22 — t(9,22) → vznik tzv. **filadelfského chromozomu s fúzním genem bcr/abl**
  - **bcr/abl** gen je exprimován v protein, který způsobuje **fosforylaci** mnoha různých proteinů, mezi které patří **i transkripční faktory** → ↑proliferace buněk a ↓apoptóza, ↓adhezivita ke stromatu kostní dřeně, ↑nestabilita genomu
  - vzhledem k nestabilitě genomu je častý zvrat v AML

4. Esenciální (primární) trombocytopenie

- **zvyšuje počet trombocytů v krvi nad $5 \cdot 10^{11}$/l**
- **je způsobena patologickou monoklonální krvetvorbou**
- v kostní dřeni je **zvýšený výskyt megakaryoblastů a megakaryocytů**
- klinické projevy:
  1. **zvýšený výskyt trombóz (mikrotromby)**
  2. **krvácivé projevy —** způsobené poruchami funkce trombocytů
- může přejít do pravé polycytemie nebo ve 3-4% přechod do AML

5. Polycytemia vera rubra (pravá polycytemie)

= získané myeloproliferativní onemocnění

- není známa genomová změna v patologických buňkách, uvádí se, že přechází v AML
- příčinou je **zvýšená citlivost erytroidních progenitorů** (CFU-E) **k EPO** (některé se i diferencují bez EPO) — přesto hladina **EPO nízká**
- důsledkem je **nadměrná tvorba erytrocytů → ↑Hb, ↑hematokrit, polycytemie**
  - produkce všech myeloidních typů buněk (erytrocyty, granulocyty, monocyty, trombocyty → vyzrávají v plnohodnotné buňky
  - pozorujeme i **leukocytózu** a **trombocytózu** (ale ne tak výrazné)
- může být zvětšen objem plazmy (to pak laboratorně zamaskuje polycytemii)

Příznaky

1. **hypervolemie → ↑TK (+ vyšší zátěž na srdce)** → proto se **vazodilatací sníží odpor → teplá, dobře prokrvená kůže**
2. **↑hematokrit** → ↑riziko **trombózy** — příčina smrti
3. **po poranění silnější krvácení**
4. **častější epistaxe, krvácení do GIT**
5. **hepatomegalie a splenomegalie**

6. Primární myelofibróza

- etiologie neznámá, některé případy se podařilo vyléčit transplantací kostní dřeně, což svědčí pro primární poruchu kmenové buňky
- patogeneze:
  - **postupný zánik krvetvorby v KD** a současný **rozvoj extramedulární hematopoézy** (aktivace krvetvorby ve slezině, játrech a případně v dalších orgánech)
  - **v kostní dřeni se hromadí vazivo bohaté na kolagen III** → předpokládá se, že **fibrotizaci** KD způsobuje nadměrné množství **růstových faktorů PDGF, b-FGF, TGF-β**
  - extramedulární hematopoéza (na rozdíl od té v KD) normálně uvolňuje do krve menší počet erytroblastů, myelocytů a premyelocytů – tzn. pak je najdeme v krvi
- projevy:
  1. **anémie**
  2. **splenomegalie** a **hepatomegalie**
  3. výskyt erytroblastů, myelocytů a premylocytů v krvi (z extramedulární hematopoézy)
- asi v 10% → AML

7. Systémová mastocytóza

= zmnožení mastocytů v KD i v různých orgánech (tkáních)

- příčina — pravděpodobně **nadprodukce růstového faktoru pro mastocyty** nebo **hypersenzitivita mastocytů** na ten růstový faktor
- příznaky — **účinky histaminu** (záchvaty svědění, záchvatovité zčervenání kůže, záchvaty hypotenze, hypersekrece HCl), křeče břicha, průjmy, bolesti hlavy

Lymfoproliferační syndromy

= nádorová onemocnění lymfoidní řady krvetvorných buněk

- mají 2 různé podoby:
  1. **diseminovaná forma — lymfatické leukemie**
  2. **lokalizoavná forma — lymfomy**
- příčinou je **mutace kmenové, progenitorové, prekurzorové** nebo někdy i zralé lymfatické buňky (například u mnohočetného myelomu — plazmocytomu) — zpravidla dochází k tomu, že se **přenese (translokuje) protoonkogen** do oblasti genomu, kde jsou geny kódující receptory T-buněk (TCR) nebo imunoglobuliny, a protože tyto geny v jsou buňkách často exprimovány, **zvýší se i exprese přeneseného protoonkogenu**
- pozorujeme monoklonální krvetvorbu v lymfatické řadě

1. Akutní lymfoidní leukemie (ALL) + maligní nehodgkinské lymfomy

- **u diseminovyných ALL** — příznaky způsobené **potlačením normální krvetvorby v kostní dřeni patologickými lymfoblasty** — bledost, zvýšená únavnost (anémie), infekce (**leukopenie**) a zvýšená krvácivost (**trombocytopenie**)
- u lymfomů — zvětšení uzlin, hubnutí
- v 80-90% jsou ALL a nehodkinské lymfomy odvozeny od B-buněk
- **ALL často infiltruje slezinu, játra, lymfatické uzliny;**
- **u lymfomů se naopak často infiltruje KD**
- zvýšené riziko vzniku — při imunosupresivní léčbě, infekce HIV, celotělové ozáření, cytostatická léčba, autoimunitní onemocnění, virová infekce EBV, HTLV-1

2. Hodgkinův lymfom

- většinou **způsoben klonální expanzí B-lymfocytů**
- příčina klonální expanze B-ly je ↓ apoptózy patologického klonu
- mnohonásobně častěji u jednovaječných dvojčat
- **souvislost s EBV**
- výskyt se zvyšuje při dlouhodobé imunosupresivní léčba a autoimunitním onemocnění
- přítomnost **buněk Reedové-Sternbergových**, **Hodgkinových**

3. Chronická lymfoidní leukemie (CLL)

- **zvýšený celkový počet leukocytů, a to ze 70-90% B-lymfocyty**
- často asymptomatická
  - u části nemocných může být **anémie**, **trombocytopenie**, případně **lymfadenopatie** a **splenomegalie** i **hepatomegalie**
  - často bývá **snížená koncentrace imunoglobulinů v plasmě** (přestože je hodně B-ly)
- pod CLL se řadí několik nozologických jednotek – například leukemie z vlasatých buněk, kožní T-lymfomy

Lymfoproliferační syndromy odvozené od plazmatických buněk

- synonymum **monoklonání gamapatie** = nadměrná tvorba patologického imunoglobulinu (tzv. **M-komponenty**, M jako monoklonální)

= nádorové onemocnění vycházející z plazmatických buněk (produkují Ig) → secernují buďto plnohodnotné Ig nebo jen těžké/lehké řetězce → **paraproteinemie** — lehké řetězce přecházejí přes GF → **Bence-Jonesova bílkovina v moči**

- mnoho M-komponent (mnoho Ig či jejich řetězců) v krvi → **hyperviskózní syndrom** → zpomalení proudění krve → **tromby a mikrotromby** (poruchy zraku, neuropatie)
- někdy má M-komponenta charakter **kryoglobulinu** (tj. imunoglobulin, který se v chladu sráží (precipituje) → **ischemie akrů** při jejich prochladnutí = **Raynaudův syndrom**

- tvorba defektních Ig znamená **sníženou tvorbu normálních Ig** → náchylnost k infekci

1. Mnohočetný myelom (plazmocytom)

- má většinou **difúzní formu (vzácněji solidní nádor)**
- patologické buňky, podobné zralým plasmatickým buňkám, se hromadí v kostní dřeni
  - není zvětšená slezina, játra ani uzliny
- **kostní tkáň je zvýšeně resorbována osteoklasty → rychlý rozvoj osteoporozy → patologické fraktury — kompresivní zlomeniny obratlů a zlomeniny žeber**
- příznaky
  1. **hyperkalcémie** → letargie, deprese, zmatenost, poškození renálních funkcí, zácpa
  2. častá **anémie —** normocytární a normochromní
  3. **primární amyloidóza, poškození tubulů ledvin** — precipitací lehkých řetězců Ig + hyperkalcémií + pyelonefritidami (je ↑náchylnost k infekcím) → **acidóza, glykosurie, aminoacidurie, porucha koncentrace moči**

2. Waldenströmova makroglobulinemie

- 2 odlišnosti od plazmocytomu:
  1. **patologický klon je kromě kostní dřeně i ve slezině, játrech, lymfatických uzlinách a také v krvi**
  2. **nejsou narušeny kosti**
- příznaky — **hepatomegalie** a **splenomegalie**, **lymfadenopatie**, může se projevit **Raynaudův fenomén**, častá **anémie** a **hemoragická diatéza**

3. Primární amyloidóza

- fibrily amyloidu **obsahují části lehkých imunoglobulinových řetězců**, event. **části těžkých řetězců**
- postihuje lidi ve vyšším věku, častěji muže
- projevy — únava, úbytek na váze, parestezie, závratě, synkopy, dyspnea, zhrubnutí hlasu, makroglosie, proteinurie, edémy

4. Onemocnění těžkých řetězců

- **paraprotein je tvořen částmi těžkých imunoglobulinových řetězců** → přítomen v plasmě i moči
- rozlišují se **3 formy onemocnění — γ-, α- a μ-**
  - **u formy α-** bývá lymfoproliferační proces v lymfatickém systému GIT — může způsobit **malabsorpční syndrom**, **průjmy**, **ztrátu na váze**
  - **u formy μ-** často mají jedinci v moči **Bence-Jonesovu bílkovinu**

Aplastické (hypoplastické) syndromy

- **krvetvorná tkáň obsahuje málo prekurzorů krevních buněk, je hypoplastická**
  = jakýsi opak myelo- a lymfoproliferativních onemocnění
- hypo- a hyperplastické syndromy mohou někdy v sebe navzájem přecházet

Aplastická anemie

1. Idiopatické a sekudnární aplastické anemie

- v kostní dřeni je **nedostatek erytroblastů, megakaryocytů a prekurzorů granulocytů**, **silně jsou redukovány buňky CD34+**
- v krvi je **pancytopenie** = **anémie**, **leukopenie** ,**trombocytopenie**

a) **získané onemocnění** → nejasná příčina → **idiopatická aplastická anémie** (50-65%)
   - nutno dlouhodobě dodávat krevní buňky od dárců
   - kostní dřeň je **hypocelulární**; chybí erytroidní, granulocytové prekurzory a megakaryocyty
   - mohlo by jít o poruchu funkce myeloidních pluripotentních buněk, nebo poruchu stromatu nebo důsledek AIO

b) **sekundární aplastická anémie** — způsobena poškozením krvetvorné tkáně zevními faktory (cytostatickou léčbou), infekce parvovirem B19 → přechodný charakter (díky dobré regeneraci KD)

- **příznaky anémie** — bledost, únava, zhoršení mentálních funkcí, tachykardie, hypercirkulační stav, systolický šelest; + málo retikulocytů
- **příznaky trombocytopenie** – petechie, hematomy, krvácení z dásní, krvácení do GIT, menoragie a metroragie

2. Čistá aplazie erytroidní řady

- postihuje selektivně tvorbu erytrocytů

a) vrozená forma — tzv. Diamond-Blackfanův syndrom

- během 1. roku života se vyvine těžká **makrocytová anémie** s nízkým výskytem retikulocytů a s nedostatkem erytroblastů v kostní dřeni, AD

b) získaná forma — idiopatická

- v některých případech se asociuje s některými patologickými stavy — **tymom**, **maligní lymfom**, **systémové poruchy imunity** (SLE, RA), některými virovými onemocněními (HIV, EBV, hepatitis, parvovirus)

- čistou aplazii červené řady může způsobit i vytvoření protilátek proti EPO

3. Fanconiho syndrom (anemie)

- AR onemocnění, několik fenotypů
- zjištěno 8 nehomologních genů, jejichž mutace jsou zodpovědné za fenotyp
- vyznačuje se:
    1. **aplastickou anémií s pancytopenií**
    2. genomová nestabilita a hypersenzitivita k působení záření a alkylačních látek
    3. **vývojové malformace** – palce u rukou, srdce, GIT, ledviny a močové cesty
    4. **růstová retardace**
    5. **hyperpigmentace kůže**

4. Myelotfýza

- **náhrada kostní dřeně vazivovou tkání** v reakci například na invazi nádorových buněk do kostní dřeně
- vyskytuje se při osteoporóze nebo TBC
- **sekundární proces**, reakce na primární onemocnění

52 — Patofyziologie sleziny

SPLENOMEGALIE, HYPERSPLENISMUS, NÁSLEDKY SPLENEKTOMIE.

Fyziologie sleziny

- hmotnost 150 g
- lymfatická tkáň — 15-35% celkové hmotnosti sleziny je organizováno do periarteriolárních pochev a lymfatických folikulů; 60% B-lymfocyty, 25% T-lymfocyty
- **průtok krve intenzivní**, asi 150 ml/min (tj. 3% MSV)
- průtok krevních elementů je značně pomalý (skoro by se dalo mluvit o stagnaci)
- hlavní funkce:
  1. **filtrace a odstraňování krevních elementů (hlavně ery) z cirkulace**
  2. **tvorba protilátek**
  3. **recyklace Hb — recyklace Fe a globinů, metabolizace hemu na bilirubin**
  4. **extramedulární hematopoéza — pouze za patologických stavů**
- funkcím je uzpůsobena stavba řečiště ve slezině:
  - velká část krve (a s ní ery) protéká ze sinusů do venul přes mezibuněčné štěrbiny s hojným výskytem makrofágů (ty odchytávají staré či poškozené nebo jinak patologicky změněné ery)
  - makrofágy odstraňují buď celé ery, nebo jen části membrán a cytoplazmy s precipitovaným Hb (Heinzovými tělísky, uplatnění u anemií, viz otázku 47), nebo odstraňují jen parazity (Plasmodium malariae), nebo odstraňují zbytky NK (Howellova-Jollyho tělíska)

Splenomegalie

= zvětšení sleziny nad její obvyklou velikost

- příčiny:
  1) **portální hypertenze (obecně venostáza)**
     - **u jaterní cirhózy, pravostranného srdečního selhání**
     - **Budd-Chiariho syndrom** (trombóza hepatálních žil)
     - trombóza lienální nebo portální žíly
  2) **expenze slezinných makrofágů**
     - při stavech, kdy **musí makrofágy zvýšeně vychytávat ery či Hb → dochází k jejich hyperplazii** = tzv. **pracovní hyperplazie**
     - **u chronické hemolytické anemie**
     - **u chronické a subakutní infekce**
     - některá parazitární onemocnění (malárie, schistosomiáza)
     - některé vrozené metabolické poruchy s hromaděním látek v makrofázích (například Gaucherova choroba)
     - **amyloidóza**
  3) **expanze lymfatické části sleziny**
     - lymfatická tkáň sleziny reaguje na různé antigenní podněty — infekční i neinfekční
     - **virové** a **bakteriální infekce**
     - **SLE**, **Feltyho syndrom** = těžká forma revmatoidní artritidy (neinfekční)
     - některé lymfoproliferační syndromy (CLL)

4) **extramedulární hematopoéza nebo leukemie**
   - slezina je zdrojem extramedulární krvetvorby (kromě fetálního období) v momentě, kdy KD nedostatečně plní hematopoetickou funkci, ale také při akutních a chronických leukemiích či při polycytemia vera
   - **myelofibróza**, myeloftýza, **osteoporóza**
   - **CML**
   - **polycytemia vera**
5) **idiopatická splenomegalie**

Hypersplenismus

= funkční důsledek splenomegalie

- slezina přirozeně zadržuje až 30% trombocytů a také určité množství granulocytů → při zvětšení sleziny, vystupňování až k **trombocytopenii** a **granulocytopenii**
- důsledkem může být i mírná anemie — protože zvýšeně vychytává ery
- soudí se, že zvětšená slezina tlumí krvetvorbu v kostní dřeni

Následky splenektomie

- u 20% lidí existuje akcesorní slezina — splenektomie se neprojeví
- může dojít k:
  a) přechodná (někdy i trvalé) **trombocytemie**
  b) přechodná **granulocytóza**
  c) erytrocyty mohou obsahovat **Howellova-Jollyho tělíska** (struktury barvitelné na Fe)
  d) u dětí zvýšené riziko infekčních onemocnění z důvodu imunodeficitu

53 — Patofyziologie krevní transfuze

KOMPLIKACE, RIZIKA, DŮSLEDKY + PATOFYZIOLOGICKÉ ASPEKTY TRANSPLANTACE KRVETVORNÝCH KMENOVÝCH BUNĚK

Patofyziologické aspekty **transfúze krve a krevních derivátů**

- **Indikace pro transfuzi**
  1. **doplnění krevního objemu (krvácení) → albumin,** vzácně plná krev **při šokových stavech**
  2. **zlepšení dodávky kyslíku tkáním (anémie) → erytromasa**
  3. ↓krvácivosti nebo přerušení krvácení **(trombocytopenie, koagulopatie) → trombocytový koncentrát, koagulační i antikoagulační faktory**
  4. **zvýšení odolnosti především vůči bakteriálním a mykotickým infekcím aj. – Ig**
  5. **agranulocytóza — granulocytární koncentrát**
- **Imunizace cizorodými antigeny**
  - **při alogenní transfúzi jsou do těla vždy vpraveny cizorodé antigeny** (**aloantigeny**)
  - leukocyty a trombocyty jsou zdrojem cizorodých antigenů ze skupiny **HLA**
  - zdrojem cizorodých antigenů jsou i polymorfní proteiny krevní plazmy

Rizika transfúze

1. Infekce

- riziko přenosu bakteriální nebo virové infekce (například HBV, HCV, HIV, CMV) je maximálně **snižováno řadou opatření**

2. Přetížení organismu nadbytkem Fe (při opakovaných transfúzích)

→ získaná (sekundární) <u>hemochromatóza</u>

- transfúze 400 ml krve znamená příjem asi 200 mg Fe — pokud nedochází ke krvácení nebo k intravaskulární hemolýze, zůstává veškeré Fe v organismu
- následkem opakovaných transfúzí se může celkové množství Fe zvýšit natolik, že dojde k **závažným poruchám:**
  1. **přetížení jater**
     - Fe se ukládá v hepatocytech i Kupfferových buňkách
     - u hereditární hemochromatózy je důsledkem vznik **jaterní cirhózy,** což je **riziko hepatocelulárního karcinomu + hepatomegalie**
  2. **přetížení Langerhansových ostrůvků pankreatu**
     - u hereditární hemochromatózy vzniká **bronzový diabetes** (porucha tvorby inzulinu při destrukci Langerhansových ostrůvků železem)
  3. **přetížení myokardu**
     - u hereditární hemochromatózy je důsledkem **kardiomegalie**
- nadbytek Fe je toxický — dochází k **Fentonově reakci** ($H_2O_2 + Fe^{2+} \rightarrow \mathbf{HO^{\cdot -}} + OH^- + Fe^{3+}$) se vznikem **hydroxylového radikálu**, který se řadí mezi nejreaktivnější ROS

3. Nedostatek 2,3-BPG a útlum krvetvorby

- v krvi skladované ve 4°C se **snižuje koncentrace 2,3-BPG** v ery → důsledkem je **zvýšení afinity Hb k O_2** (posun křivky Hb doleva)
- za více než 24 h se koncentrace 2,3-BPG zvýší a zvýší se tím schopnost přenášet O_2
- zvýšení koncentrace Hb po transfuzi → tlumí tvorbu EPO → útlum krvetvorby v organismu příjemce

4. Akutní poškození plic

- přítomnost **leukocytů (granulocytů)** v transfuzi může způsobit poškození parenchymu vedoucí k **závažnému poškození plic —** tzv. **<u>syndrom TRALI</u>** (Transfusion Related Acute Lung Injury), což je forma ARDS

  ARDS ve zkratce

  - dochází k **poruše endotelu kapilár** v plicích → důsledkem je masivní únik plazmy s obsahem bílkovin do intersticia a později i do alveolů → to vede k **poškození alveolů** projevující se sníženým množstvím přítomného surfaktantu a **poškozením pneumocytů II. typu**, takže i **sníženým množstvím tvorbu nového surfaktantu** + vznikem těžké formy **plicního edému** (pro něhož je charakteristická permeabilita pro proteiny plazmy) → následně se rozšířené intersticium (což samozřejmě znamená prodloužení difúzní dráhy pro kyslík) infiltruje zánětlivými buňkami → dochází k poškození pneumocytů I. typu zánětem + dochází k tvorbě hyalinních membrán (obsahující koagulované proteiny plazmy, například fibrin)
  - u jedince může buď alveolární epitel zregenerovat nebo dojde k fibróze, což bude mít trvalé následky
  - 2 základní patofyziologické poruchy u ARDS:
    1. **snížení complience plic**
       - vede k většímu dechovému úsilí, což je příčinou **dyspnoe** (vede to zpravidla k respirační insuficienci I. typu, k II. typu ne, protože je dechové centrum výrazně stimulováno a je hyperventilace)
    2. **vznik plicního zkratu**
       - ten nastává protože při nedostatku surfaktantu vznikají atelaktatická ložiska + edém + exudativní zánět → tím se v alveolech snižuje p_aO_2 → vede k **vazokonstrikci**

5. Srdeční arytmie

- transfúze nedostatečně „ohřátého“ (lépe temperovaného) přípravku, obzvláště pak-li, že je přípravek podáván centrálním žilním katetrem (do blízkosti pravé síně) → **zvyšuje riziko vzniku srdečních arytmií** (z důvodu poruchy tvorby i vedení vzduchu)

6. Hemolytické komplikace (protilátky příjemce x antigeny dárce)

- poškození ery protilátkami (aglutininy) proti antigenům (aglutinogenům) krevních skupin
- hemolýza fyzikálně poškozených erytrocytů
- nejsou příliš časté – 1:100 000 až 1:200 000

A. Akutní hemolytická reakce

- **neslučitelnost v systému AB0** → **intravaskulární hemolýza** již po několika desítkách ml
  - **příznaky —** hypotenze, tachykardie, bolest na hrudi a v bedrech, třesavka, zvýšení teploty, vomitus, hemoglobinurie (hemoglobinémie)
  - **komplikace —** akutní selhání ledvin, DIC, šok
- **neslučitelnost v jiných skupinových systémech** → extravaskulární hemolýza

B. Opožděná hemolytická reakce

- dostavuje se za 1-2 týdny po transfuzi
- příčinou je to, že pacient je již senzibilizovaný proti některému převáděnému antigenu (aloantigenu), avšak jeho titr protilátek je tak malý, že jej neodhalí předtransfuzní vyšetření
- na ery se naváží IgG → dochází k jejich extravaskulárnímu odstraňování
- **příznaky** (1-2 týdny po transfuzi) — **horečka, pokles Hb, hyperbilirubinemie** (event. selhání ledvin až smrt)

7. Anafylaktická reakce, či mírná alergická reakce I. typu

- **nejtěžší forma alergické reakce I. typu**
- zvýšené riziko je u jedinců s přirozeně nízkou hladinou IgA (IgA deficit), protože pravděpodobně mají protilátky proti IgA
- obvykle se zvládne antihistaminiky
- **příznaky** — ↑TT či mírná alergická reakce (urticaria, bolesti hlavy) — nemusí být jen důsledkem hemolýzy, ale i jako důsledek nějaké imunitní reakce (mezi antigeny a protilátkami)

8. Reakce štěpu proti hostiteli (graft versus host)

- **pravidelná komplikace při transplantaci alogenní kostní dřeně**
- účinnou prevencí je ozáření krve nebo leukocytů v dávce nad 25 Gy
- v případě transfuze krve ji mohou způsobit T-lymfocyty dárce, které reagují na HLA antigeny příjemce
- **příznaky** (8-10 dní po transfúzi) — kožní vyrážka, průjem, známky poškození jater aj.

Autotransfuze

→ eliminace výše zmíněných rizik

- **tvorbu ery lze zvýšit injekcemi EPO ve vysokých dávkách** (jeho podávání by mělo nejméně o týden předcházet prvnímu odběru krve) + **doplnit dodáním Fe parenterální formo**u v množství dopovídajícímu cca jeho obsahu v odebrané krvi

Patofyziologické aspekty **transplantace krvetvorných kmenových buněk**

- **Zdroje kmenových buněk**
  a) kostní dřeň
  b) cirkulující krev (stále více)
  c) pupečníková krev
  d) fetální játra
- **Indikace k transplantaci**
  1. **onemocnění krvetvorné tkáně, při poruše kmenových buněk —** leukémie, ale i talasémie
  2. **léčba těžkých a progredujících AIO a imunodeficitů**
  3. **při silném poškození krvetvorby intenzivní protinádorovou léčbou** (zde hlavně autotransplantace vlastní kostní dřeně odebrané před léčbou)
- **Typy transplantace**
  1. **alogenní —** přenos mezi různými jedinci stejného živočišného druhu, je nejběžnější
     - je třeba snížit přítomnost T-lymfocytů, které jsou zdrojem reakce štěpu proti hostiteli

    - rozšířená je především separace buněk CD34+ pomocí monoklonálních protilátek
2. **syngenní —** geneticky identické jednovaječné dvojče
3. **autologní — přímo od nemocného**
4. **xenogenní —** mezi různými živočišnými druhy

- **Technika transplantace a příprava nemocného pro transplantaci**
  - transplantace je prováděna infuzí suspenze buněk obsahující kmenové buňky do krevního oběhu → krvetvorné buňky se **tzv. uhnízdí do krvetvorné tkáně** (uhnízdění je **spjato s kompeticí mezi transplantovanými kmenovými buňkymi a kmenovými buňkami příjemce**)
  - proto, pokud byly kmenové buňky příjemce předem cíleně zničeny **cytostatickou léčbou**, je **vyšší šance uhnízdění →**
    → pokud je nová krvetvorba odvozena od **transplantovaných kmenových buněk** hovoříme o **100% chimerismu**
      - **100% chimerismu** = stav, kdy před transplantací došlo ke zničení kmenových buněk příjemce
    → pokud je krvetvorba odvozena jak od transplantovaných kmenových buněk, tak i od kmenových buněk příjemce, hovoříme o **částečném chimerismu**
  - **příprava pacienta —** imunosuprese, vytvoření prostoru pro uchycení štěpu, odstranění maligního procesu
- **Posttransplantační průběh**
  - **kritické období 10-15 dní po autologní, 14-20 dní po alogenních transplantacích**
  - byla-li před transplantací zničena krvetvorná tkáň příjemce, tak se kritické období vyznačuje:
    1. **silnou leukopenií (pod 0,2 · 10^9/l) → riziko infekce**
       - řeší se stimulací KD růstovým faktorem G-CSF
    2. **trombocytopenií (pod 0,2 · 10^{11}/l) → riziko krvácení**
       - řeší se opakovanou transfúzí koncentrátu trombocytů

Komplikace po transplantaci

1. Návrat leukemie

2. Infekce

3. Neuchycení transplantátu a rejekce štěpu (odvržení, odhojení)

- příčinou je reakce imunitního systému příjemce proti aloantigenům transplantátu
- **vyskytuje se častěji** — nebyl-li imunitní systém před transplantací poškozen cystotatiky (například při transplantaci z indikace aplastické anemie — u ní není pacient v rámci předtransplantační přípravy léčen cytostatiky ani není ozařován)
- transfuze před transplantací — stimulace imunitního systému příjemce aloantigeny → riziko neuchycení či rejekce štěpu

4. Reakce štěpu proti hostitelu

- komplikace alogenní transplantace — dochází k ní i při plné shodě v HLA antigenech, a to z důvodu neshody v minoritních transplantačních antigenech
- tkáňové poškození — reakce T-lymfocytů a NK buněk obsažených v transplantátu
- může dojít k těžkému poškození mikrocirkulace — vede k nekróze tkání až k smrti

54 — Patofyziologie poruch prim. hemostázy

VASKULOPATIE, TROMBOCYTOPENIE, TROMBOCYTOPATIE, INTERPRETACE ZÁKLADNÍCH VYŠETŘENÍ.

Hemostáza

= zástava krvácení, zabezpečení organismu proti ztrátám krve

- děj časově a místně omezený, aktivovaný při porušení nebo poranění cévy
- organizován na několika strukturních úrovní — 1. krok je změna tekutosti plazmy polymerací (vznik rosolovité hmoty), iniciovaný proteolýzou; celkově se jedná o komplexní pochod, na němž se podílejí kromě proteinů plazmy také v podstatě všechny krevní buňky i různé typy buněk tvořících poškozenou cévu
- 3 základní mechanismy:
    1. **reakce cév** na poranění **reflexní vazokonstrikcí** — mechanicky (tlakem vylité krve), nervově a poté vazokonstrikčními faktory z aktivovaných trombocytů (**TXA_2**, **serotonin**) + uvolnění vWF (pro stimulaci adheze trombocytů + agregaci vazbou na gp IIb-IIa)
    2. **činnost trombocytů** — jejich adheze, konstrikce, agregace a vytvoření hemostatické látky vazbou jejich receptorů gp IIb-IIa k fibrinogenu
    3. **hemokoagulace** (krevní srážení) — interakce plazmatických koagulačních faktorů končící vytvořením fibrinu a definitivního trombu + **odstranění krevního trombu** (fibrinolýza) z lumen cévy a obnovení průtoku pro následnou regeneraci pomocí fibroblastů a buněk hladké svaloviny
- **primární hemostázy se neúčastní plazmatické koagulační faktory** — tzn. patří sem pouze 1. (lokální vazokonstrikce) a 2. mechanismus (činnost trombocytů) — cílem je vytvoření provizorní zátky

Klinické projevy

a) **petechie** — drobné tečkovité krvácení do kůže nebo sliznic (do 2 mm)
- při náhlé trombocytopenii jsou hlavně na dolních částech nohou, okolo kotníků (kvůli tomu, že je cévní stěna vystavena účinkům nejen tlaku krve, ale i gravitace)

b) **purpura** — četné drobné petechie, které splývají (větší než 3 mm)

c) **ekchymózy** — větší výrony krve v podkoží či sliznicích

d) **sufuze** — rozsáhlá podlitina

e) **menoragie** — intenzivní menstruační krvácení (z těžké poruchy trombocytů nebo vWF choroba)

f) krvácivé projevy — **epistaxe**, **krvácení z dásní**, **krvácení z GIT**, **hematurie**

Poruchy primární hemostázy

A) **Vaskulopatie** = poruchy cévní stěny
- vrozené nebo získané

B) **Trombocytopenie** = snížený počet trombocytů v krvi
- z poruchy tvorby, poruchy distribuce nebo zvýšené destrukce

C) **Trombocytopatie** = porucha funkce trombocytů
- poruchy adheze, poruchy agregace nebo poruchy sekrece

A) Vaskulopatie

1. Vrozené vaskulopatie

1.1. Hereditární hemoragická teleangiektázie
(*teleangiectasia hereditaria haemorrhagica*, morbus Rendu-Osler-Weber)

- AD dědičnost
- cévní stěna je v některých místech zeslabena a drobná céva je zde rozšířena
- na kůži a sliznici lze pozorovat pouhým okem, mohou být ale i v různých orgánech
- v plicích mohou být zdrojem pravo-levých zkratů → dohází ke snížení tenze O_2 v arteriální krvi a hypoxemii

1.2. Ehlers-Danlosův syndrom (porucha kolagenu) a Marfanův syndrom (porucha elastinu)

- vrozené defekty pojiva — zvýšená pohyblivost cév v dermis → častější krvácení

2. Získané vaskulopatie

2.1. Purpura senilis

- ve vyšším věku úbytek elastických vláken v kapilárách a malých cévách → **zvýšená fragilita povrchových cé**v

2.2. Bakteriální infekce

- **spála** — poškození cévní stěny exotoxiny
- **horečka skalistých hor** — poškození cévní stěny rickettsiemi, které parazitují intracelulárně v endoteliích

2.3. Deficit vitaminu C (skorbut)

- vitamin C je podřebný pro syntézu hydroxyprolinu, který je nezbytnou složkou kolagenu
- **příznaky kurdějí (skorbutu)** — defekty dásní, zubů, kostí, poškození endotelu kapilár, špatné hojení ran; u dětí **Möller-Barlowova nemoc** — porucha tvorby kostí a subperitoneální krvácení)
- viz otázku 28

2.4. Henoch-Shönleinova purpura

- příčinou je **poškození cévní stěny imunokomplexy, které aktivují komplement**
- k tvorbě imunokomplexů dochází zejména u dětí po infekčním onemocnění respiračního systému → **časté vaskulopatie u dětí**
- postiženy jsou převážně drobné cévy
- příznaky — **purpura nad extenzory DKK, exantém, přechodná bolest kloubů a artritida + postižení glomerulů → glomerulonefritida → hematurie**

B) Trombocytopenie

- normálně dochází k zástavě krvácení za 4 min (až do 10 min)
  - fyziologicky je v krvi 150-300 · 10^9/l trombocytů
    — **k výraznému prodloužení krvácení dochází při poklesu pod 50 · 10^9/l**
  - **pod 20 · 10^9/l dochází ke spontánním krvácivým projevům**
- **je provázena vzestupem hladiny trombopoetinu v plazmě** — tento vzestp ale není dán tím, že by trombopoetin játra, ledviny, slezina či kostní dřeň více produkovali, nýbrž tím, že je trombocyty, megakaryocyty a megakaryoblasty méně spotřebováván (narozdíl od EPO)
  - produkce trombopoetinu je stálá, jeho zdrojem jsou játra, ledviny, slezina a kostní dřeň
  - naopak při zvýšení trombocytů (trombocytóze) se jeho hladina snižuje a tvorba trombocytů se tak sníží
  - trombopoetin je růstový faktor a ukazuje se jako účinný při léčbě trombocytopenií (hlavně polékových u cytostatik)
- příčiny trombocytopenie mohou být:
  - vrozené či získané
  - mohou být důsledkem nedostatečné tvorby trombocytů v krvetvorné tkáni, jejich zvýšené spotřeby (při trombotické trombocytopenické purpuře), jejich sekvestrací ve slezině (při hypersplenismu) anebo jejich destrukcí imunitními mechanismy (AIO)

A) Ze snížené produkce

- trombocyty setrvávají v cirkulaci asi jen 8-10 dní

1. Aplastická anemie

2. Myelodysplastický syndrom

3. Myelofibróza, myeloftýza

4. Polékový útlum kostní dřeně

5. Trombocytopenie s chybením os radii

- vzácné dědičné onemocnění — vrozená porucha trombocytopoézy

B) Ze zvýšené destrukce

1. Idiopatická trombocytopenická purpura (ITP)

- nejčastější; jsou vytvořeny **protilátky proti trombocytům** (i u SLE či polékově)

a) **akutní forma** — může se projevit po proběhlé virové infekci, kdy se vytváří imunokomplexy protilátka-antigen viru → tyto imunokomplexy se váží na trombocyty a aktivují komplement

b) **chronická forma** — jsou vytvořeny protilátky proti povrchovým glykoproteinům trombocytů

c) **poléková forma** (například heparin) — může vést vzniku protilátek, které reagují s trombocyty aktivují na jejich povrchu komplement

2. Diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC) — viz otázku 57

3. Umělé srdeční chlopně — mechanická destrukce trombocytů

4. Trombotická trombocytopenická purpura

- onemocnění charakteristické tvorbou mikrotrombů v různých místech oběhu → zvýšená spotřeba trombocytů
- příčinou agregace trombocytů je **zvýšené uvolňování vWF** (z poškozeného endotelu) **a snížená degradace vWF** (kvůli vrozenému defektu proteázy nebo autoprotilátkám proti proteáze, která vWf štěpí)
- příznaky — **ischemie** různých tkání (CNS, ledvin), **hemolýza** (mechanický poškozením ery → přítomnost schistocytů v periferní krvi), **krvácivé projevy**

C. Z poruch distribuce

1. Sekvestrace trombocytů ve slezině

- **hypersplenismus při splenomegalii**

C) Trombocytopatie

1. Vrozené defekty

A. Poruchy adheze a agregace trombocytů

- trombocyty mají **glykoproteinové komplexy gp Ib-IX a gp IIb-IIIa** — tyto glykoproteiny plní funkce receptorů, kterými jsou realizovány procesy adheze a agregace trombocytů
- trombocyty se díky nim mohou vázat k subendotelovým strukturám prostřednictvím von Willebrandova faktoru a k fibrinogenu

1. Bernard-Soulierův syndrom

= vrozený defekt gp Ib-IX

2. Glanzmannova trombastenie

= vrozený defekt gp IIb-IIIa

3. Von Willebrandova nemoc

- **spolu s hemofilií A a B je nejčastější vrozená porucha hemostázy**

= vrozené onemocnění způsobené sníženým množstvím (event. defektní strukturou a funkcí vWF v plazmě)

- vWF jednak umožňuje adhezi destiček a jednak stabilizuje faktor VIII → tzn. je **porucha primární, ale i sekundární hemostázy**
- klinické projevy — krvácení fo GIT, epistaxe, krvácení z dásní, po úrazech, při operacích, hematurie
- laboratorní testy — **doba krvácení prodloužena**, **Quick normální** (hodnotí vnější cestu a faktor VIII je ve vnitřní cestě)

B. Poruchy destičkových granulí

- trombocyty obsahují granula, v nichž je skladována řada látek, která je po jejich aktivaci uvolněna — ADP, Ca^{2+}, fibronektin, trombospondin, vWF

1. Heřmanský-Pudlákův syndrom

2. Chédiak-Higasiho syndrom

- porucha skladovacích i degranulačních funkcí trombocytů
- více viz otázky 6, 7, 50

2. Získané defekty

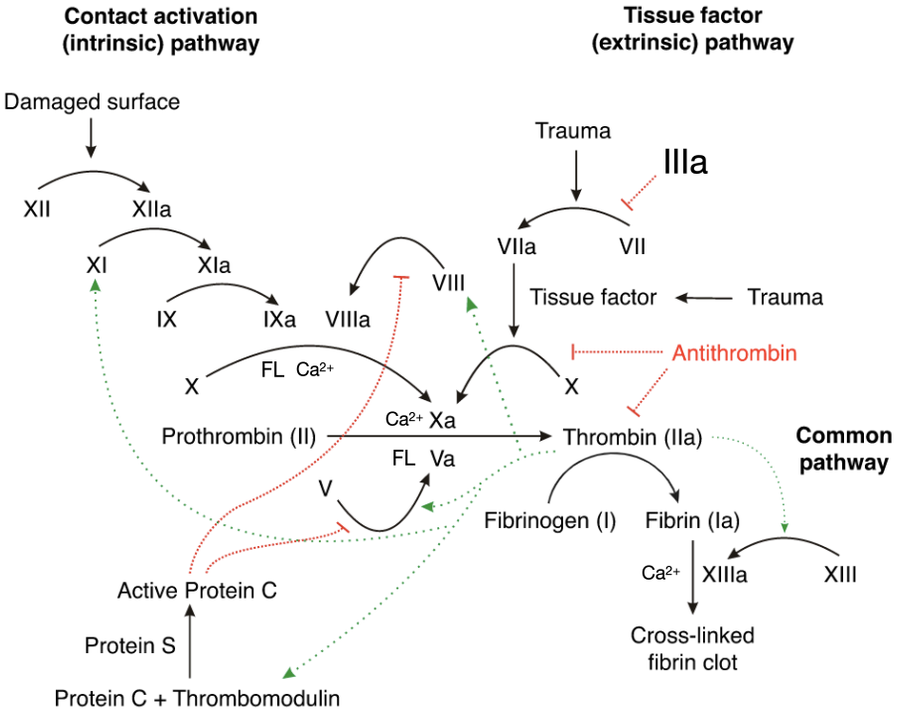
- **kys. acetylsalicylová (ASA) a NSAID ireverzibilně acetylují COX trombocytů** → inhibice synézy TXA_2, který je důležitý pro agregaci a degranulaci trombocytů vyvolaných ADP nebo adrenalinem
- některá ATB zapřičiňují poruchu degranulace
- selhání ledvin → zvýšení urey a kreatininu v plazmě → způsobí poruchu funkce trombocytů

55 — Patofyziologie poruch sek. hemostázy

KOAGULOPATIE, INTERPRETACE ZÁKLADNÍCH VYŠETŘENÍ

Hemokoagulace

- základním **principem je vytvoření fibrinové sítě**, která zachytává ERY, LEU i TRO z krve → tvoří se **definitivní trombus**, nahrazující primární trombus
- tento proces je **řízen řadou koagulačních faktorů**
- přesný sled dějů vedoucích k hemokoagulaci se nazývá **koagulační kaskáda**
- 3 fáze hemokoagulace:
  1. **tvorba aktivátoru protrombinu** z faktoru X a V
  2. **přemena protrombinu na trombin**
  3. **přeměna fibrinogenu na fibrin**



Příznaky koagulopatií

1. **epistaxe, krvácení do GIT**
2. **menoragie**
3. **hematurie**
4. **sufuze**
5. **hematomy v kůži, na sliznicích, ve svalech a kloubech (hemartróza), v retroperitoneu, příp. i v mozku**
6. **zhoršené hojení ran** (zahájeno vytvořením koagula)
7. **prodloužené aPTT či Quick**

- **nepozorujeme** — petechie a purpury jako u poruch primární hemostázy
- narodíl od primární hemostázy komprese rány při zevním krvácení nepomůže dostatečně
- **krvácení se zastaví podáním chybějících koagulačních faktorů**

A. Vrozené koagulopatie

- většinou XR dědičnost, ale u ⅓ onemocnění se jedná o nové mutace (čili bez pozitivní rodinné anamnézy)
- postižen bývá jen 1 koagulační faktor
- závažnost postižení se může u jednotlivých onemocnění lišit
- nejčastější poruchy — poruchy faktoru V, VIII a IX, vWF

1. Hemofilie A

= nedostatek faktoru VIII (antihemofilický faktor)

- XR onemocnění — ženy heterozygotky přenašečky, muži vždy nemocní
- faktor VIII aktivovaný trombinem **pomáhá v aktivaci faktoru X**
  - sám o sobě je faktor VIII nestabilní — **stabilizace pomocí vWF**
  - **zdrojem jsou játra a dále granula trombocytů**
- příčiny nízké hladiny — **vrozené mutace genu pro faktoru VIII** anebo **von Willebrandova nemoc** (homozygotní forma — v plazmě chybí vWF) + příčinou může být i **vytvoření specifických protilátek** (u hemofiliků, kterým je opakovaně podáván koncetrát tohoto faktoru)
- projevy nedostatku faktoru VIII:
  - 25% — bez projevů (proto jsou ženy heterozygotky jen přenašečky a nemívají projevy hemofilie A)
  - 5-25% — velmi mírné projevy
  - 1-5% — mírné projevy
  - **až snížení pod 1% normálního množství způsobuje závažnou koagulační poruchu**

2. Von Willebrandova choroba

= nejčastější vrozený krvácivý stav

- vWF **stabilizuje faktor VIII + zajišťuje adhezi a agregaci trombocytů** → nedostatek vWF vede k **poruchám primární i sekundární hemostázy**
- v plazmě nacházíme jak **snížené hladiny vWF**, tak i **snížené hladiny faktoru VIII** (sám o sobě je vysoce nestabilní)
- **krvácivé projevy jsou nejvíce zřetelné ve tkáních protkaných drobnými cévami** (podkoží, sliznice nosu, sliznice GIT atd.)
- příčinou je **AD mutace genu pro množství nebo strukturu a funkčnost vWF** (existují i získané formy von Willebrandovy choroby)
- typy von Willebrandovy nemoci:
  - **typ 1 — kvantitativní nedostatek vWF**
    - hladina vWF je nízká → aktivita faktoru VIII je nízká
  - **typ 2 — kvalitativní porucha vWF**
    - hladina vWF i schopnost vázat trombocyty je normální, ale aktivita faktoru VIII je nízká
  - **typ 3 — nejtěžší forma, vzácná**
    - velký nedostatek vWF, a tedy i faktoru VIII
- laboratorní výsledky — delší aPTT, normální Quick

3. Hemofilie B

= nedostatek faktoru IX (Christmasův faktor)

- XR dědičnost, méně častá než hemofilie A, asi u ⅓ je onemocnění způsobeno novými mutacemi
- faktor IX je tvořen v játrech

- tak jako u hemofilie A **vznikají klinické projevy až při velmi nízkých koncentracích faktoru IX** — při defektu faktoru IX anebo VIII vznikají těžké formy hemofilie charakterizované **spontánním krvácením do kloubů, svalů a měkkých tkání** → mohou znamenat ohrožení života
- **krvácení nereaguje na podání koncentrovaného nebo rekombinačního faktoru VIII**

4. Hemofilie C

- **AR** dědičnost, častější etnické skupiny aškenázských Židů
- projevy — **pouze zesílené krvácení** po větších poranění nebo po operacích, u žen **menoragie**

5. Defekty faktorů II, V, VII, X, XI a XII

= ojediněle se vyskytující **AR** dědičné defekty

- klinickými projevy je pouze **vyšší krvácivost**
- pozor, při nedostatku faktoru XII **nejsou krvácivé stavy, pouze je prodloužen aPTT** (až nad 100 s)

6. Nedostatek faktoru XIII

- faktor XIII (fibrin-stabilizující faktor) je enzym, který **vytváří ve fibrinu příčné vazby, a tím zajišťuje jeho odolnost proti fibrinolýze**
- projevuje se **opožděným krvácením po 24-48 h,** protože sraženina je nestabilní a je příliš brzo rozpuštěna fibrinolytickým procesem

7. Afibrinogenemie

- **kvantitativní porucha fibrinogenu — v plazmě není přítomen žádný fibrinogen**
  - fibrinogen je substrátem pro trombin, který jej štěpí na monomery, které spontánně polymerují → vzniká fibrinové vlákno
- projevem jsou **závažné krvácivé stavy** (ale u drobných poranění si tělo vystačí s trombocyty)

8. Dysfibrinogenemie

- **vrozené mutace fibrinogenu** — většinou jde o heterozygoty → nebývají **žádné klinické projevy**, nebo jen **velmi mírné** projevy
- **některé mutace způsobují zvýšenou konverzi fibrinogenu na fibrin → zvýšené riziko vzniku trombóz**

B. Získané koagulopatie

- bývá postiženo více koagulačních faktorů současně (event. jen jeden, když se tvoří protilátky)

1. Jaterní insuficience a selhání

- játra jsou zdrojem:
  a) K-dependentních faktorů — faktory II, VII, IX, X, protein C a S
  b) K-independentních faktorů — faktory I (fibrinogen), V, IX, XII, XIII
  c) zásoby vitaminu K
- u jaterních onemocnění bývá **v důsledku portální hypertenze i splenomegalie (hypersplenismu) trombocytopenie** → porucha primární i sekundární hemostázy
- bývá **aktivována fibrinolýza** — játra totiž inaktivují plazmin (ten rozpouští fibrin)
- všechny tyto poruchy (nedostatek koagulačních faktorů, sekundárně vzniklá trombocytopenie, nadměrná fibrinolýza) vedou ke **krvácivým stavů**
- v játrech dochází k odstraňování aktivovaných forem koagulačních faktorů → při poškození jater je **zvýšené riziko vzniku DIC nebo systémové fibrinolýzy**

2. Nedostatek vitaminu K

= vitamin rozpustný v tucích

- nezbytný pro **K-dependentní koagulační faktory — II.** (**protrombin**)**, VII.** (**prokonvertin**)**, IX.** (**Christmasův**)**, X.** (**Stuart-Prowerové**)**, protein C a S**
- **kofaktor jaterní karboxylázy** — zajišťuje karboxylaci (aktivaci) K-dependentních faktorů **— přirozené inhibitory koagulace** (jejich nedostatek vede k trombofilním stavům — tzn. protrombogenní)
- nedostatek — vzácný (po ATB terapii, jaterním selhání, malabsorpčíních stavech, iatrogenně po kumarinové terapii) — **hypotrombinemie** (prodloužení protrombinového času) → **vyšší krvácivost**
- warfarin je inhibitor epoxireduktázy (= enzym regenerující vitamin K)
  to dělají i cefalosporiny

3. Diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC, konzumpční koagulopatie)

— viz otázku 57

- **tkáňový faktor** je glykoprotein přítomný v buňkách subendotelu (například v buňkách hladké svaloviny), v trombocytech či leukocytech (je na povrchu většiny buněk, ale v plazmě normálně není!) — proniknutí krve do subendotelu či do intersticia znamená styk **tkáňového faktoru s faktorem VII** a tím **zahájení vnější cesty koagulace**
- DIC je stav, kdy z se různých příčin **do oběhu dostane tkáňový faktor** (který normálně v oběhu není) → ten **aktivuje fyziologicky přítomný faktor VII** a zahájí vnější cestu koagulace → nastane **koagulace na mnoha místech najednou (diseminovaná koagulace)** → to způsobí závažné **vyčerpání koagulačních faktorů**, a to vede k následným krvácivým stavů (+ přispívá i vznik trombocytopenie)
- příčiny uvolnění tkáňového faktoru do oběhu:
  1. **porod**
  2. **operace**
  3. **nádorové buňky pronikající do krve** (pokud obsahují tkáňový faktor)
  4. **myelo- a lymfoproliferativní onemocnění**
  5. **endotoxiny, zánět, sepse** — aktivují endotelie a monocyty, které začnou vystavovat tkáňový faktor na svůj povrch
  6. **hemolýza erytrocytů** — uvolnění tkáňového faktoru
  7. **embolizace plodovou vodou** — obsahuje koagulační faktory
  8. **imunopatologické stavy jako anafylaktická reakce, transplantace, posttransfuzní reakce** — imunokomplexy aktivují komplement → poškozuje endotel a způsobuje vyplavení tkáňového faktoru
  9. **progredující onemocnění jater**
- **projevy** — krvácení z dásní, epistaxe, hematurie, hematomy, krvácení operačních ran…
- **komplikace — mikrotromby a mikroemboly → ischemie orgánů** (jater, plic, ledvin), **MODS**
- současně s koagulací **(↓fibrinogen)** je aktivována fibrinolýza **(↑D-dimery)**

4. Primární fibrinolýza

= zvýšená aktivita fibrinolytických procesů

- přičiny:
  1. **živočišné toxiny**
  2. **nadbytek tkáňového aktivátoru plazminogenu (tPA)**
     — u jaterního selhávání (nedostatečná degradace tPA)
  3. **vrozený nedostatek inhibitoru plazminového aktivátoru (PAI)**
- krvácivý stav je způsoben snížením hladiny fibrinogenu v krvi

5. Iatrogenní terapeutické podávání antikoagulancií

56 — Trombofilie

VROZENÉ, ZÍSKANÉ HYPERKOAGULAČNÍ STAVY, PORUCHY FIBRINOLÝZY.

Trombofilie

= **hyperkoagulační stav** = zvýšená tendence k tvorbě krevních sraženin přichycených k endotelu nebo endokardu

- obecné příčiny trombofilních stavů:
  1. postižení cévní stěny
  2. poruchy hemodynamiky
  3. poruchy trombocytárních funkcí
  4. narušení plazmatického koagulačního systému
  5. narušení fibrinolytických mechanismů
- přirozené antikoagulační faktory:
  - **A) neporušený endotel a správné proudění krve**
  - **B)** specifický endotelový protein **trombomodulin** — je to protein, který váže trombin a moduluje jeho substrátovou specifitu tak, že jeho substrátem už není fibrinogen, nýbrž protein C **(komplex trombomodulin-trombin aktivuje protein C)**
  - **C) protein C** — po aktivaci se stává proteázou deaktivující aktivovaný faktor VIII a V
  - **D) protein S** — kofaktor proteinu C
  - **E) antitrombin III** — tvořen v játrech, **inhibuje trombin a také faktory IX, X, XI a XII**; **heparin výrazně stimuluje antitrombin** (proto také prodlužuje aPTT a ve vyšších dávkách i Quicka (Quick totiž hodnotí nejen zevní, ale i společnou cestu)
- přirozené fibrinolytické faktory:
  - **A) tkáňový aktivátor plazminogenu (tPA)** — aktivuje přeměnu plazminogenu na plazmin
    - **plazmin-activator inhibitor (PAI-1)** — enzym inhibující tPA
  - **B) plazmin** — proteolytický enzym, který štěpí fibrin (rozpouští ho)

A) Vrozené trombofilní stavy

- **příznaky — opakované <u>žilní</u> trombózy a trombembolie do plic**
- známky vrozených trombofilních stavů:
  a) žilní trombózy před 45. rokem věku
  b) pozitivní rodinná anamnéza tromembolických příhod
  c) nezvyklá lokalizace trombóz (nitrolební, portální, hepatální)

1. Rezistence faktoru V k aktivovanému proteinu C

= nejčastější vrozený hyperkoagulační stav

- příčinou je **Leidenská mutace** (mutace způsobující záměnu aminokyseliny Arg za Glu
  - Leidenskou mutací má asi 3% lidí
  - heterozygoti mají 7x vyšší riziko trombózy, homozygoti 20x vyšší

2. Nedostatek proteinu C a S

- lepší je řešit terapii heparinem, než-li warfarinem (mohl by ještě více snížit množství těchto proteinů)

3. Nedostatek antitrombinu III

- zde naopak lepší řešit terapii warfarinem (alespoň u homozygotů)

4. Dysfibrinogenemie

- některé způsobují poruchy tvorby fibrinu (krvácivý stav), jiné zase usnadňují tvorbu fibrinu (trombofilie)

5. Nedostatek plazminogenu

6. Nedostatek tPA

7. Nedostatek PAI-1

- všechny 3 jsou poruchy fibrinolýzy

B) Získané trombofilní stavy

- rizikové faktory — věk, obezita, imobilizace, kouření, těhotenství a období po porodu, p.o. antikoncepce

1. Z poškození endotelu

1.1) Ateroskleróza — viz otázku 78

1.2) Endokarditida — viz otázku 85

1.3) Flebitida

1.4) Nadměrná syntéza vazokonstriktorů + nedostatečná tvorba vazodilatátorů

2. Ze zpomalení toku krve

2.1) Srdeční selhání — viz otázky 79 a 80

2.2) Hyperviskózní syndrom — například tráty plazmy, Gaisb§ockův syndrom, polycytemia vera rubra, vrozená nadprodukce EPO, aklimatizace na vysokou nadmořskou výšku, nádory, otrava CO, doping

2.3) Překážky v toku krve (obstrukce, stenózy)

2.4) Imobilizace

2.5) Dehydratace — viz otázku 14

3. Z turbulentního proudění

3.1) Arytmie — viz otázky 81 a 82

3.2) Vrozené srdeční vady — viz otázky 83 a 84

3.3) Aneuryzma

4. Z trombocytemie — viz otázku 49

4.1) Esenciální primární trombocytémie

4.2) Po splenektomii

5. Z příčin DIC — viz otázku 57

— tedy patologická přítomnost tkáňového faktoru v oběhu

- nádory, sepse, porod, endotoxiny, OP, poranění

6. Z antikoncepce

- **antikoncepce s estrogenem snižuje hladinu antitrombinu III**

7. Onemocnění jater — viz otázku 41

- **jaterní cirhóza** — vede k **portální hypertenzi + nedostatečné degradaci koagulačních faktorů + nedostatečné produkci antitrombinu III a proteinů C a S**

8. Nefrotický syndrom — viz otázku 106

- **ztráta antikoagulačních faktorů močí při proteinurii**

9. Paroxyzmální noční hemoglobinurie — viz otázku 47

10. DM, hyperlipidemie — viz otázky 122-126

57 — Trombózy, embolie, DIC

TYPY, PŘÍKLADY

Trombóza

= **intravitální sražení krve v cévách nebo v srdci**

- tromby obliterují cévní řečiště a způsobují **stenózu cévy a snižují její perfúzní schopnost**
- jsou predispozicí pro vznik **embolie**
- vrozené trombogenní faktory mají v genezi arteriální trombózy menší vliv než pro vznik **žilní trombózy**
- **dělení trombů dle vzhledu, složení a lokalizace:**
  1. **bílý trombus** — v tepnách; obsahuje fibrin, trombocyty, leukocyty, málo ery
  2. **červený trombus** — v žilách; **téměř vždy obturační**; obsahuje vlákna fibrinu a ery
  3. **smíšený trombus** — v aneuryzmatech; vrstevnatý, střídání bílé a červené varianty; turbulence vytváří zvrášnění vrstev trombu
  4. **hyalinní trombus** — v kapilárách při šoku; obsahuje pouze fibrin a trombocyty
- dělení dle velikosti:
  A. **nástěnné** — ucpává cévu pouze částečně (typucky v oušcích srdce a v aortě)
  B. **obturující** — zcela uzavírá cévy (typicky v žilách)

Predispoziční místa vzniku trombů

a) **srdce** — často vznikají v síních postižených fibrilací
   - predilekčními místy jsou **ouško levé síně**, **hrot srdeční**, **chlopně** (infekční či neinfekční vegetace), **ložisko AIM** (v místě akutního komorového aneuryzmatu, anebo později ve výdutích srdečních komor vzniklých remodelací)

b) **tepny** — nejčastěji na podkladě aterosklerózy
   - predilekčními místy jsou **koronární a mozkové tepny, bifurkace karotid, aorta, renální tepny, tepny DKK**

c) **žíly** — zejména **v hlubokých žilách DKK a pánevních žilách**, ve varikózních žilách

Organizace trombu

- z intimy (spodiny trombu) jím prorůstá **granulační tkáň** — tvořena fibroblasty a novotvořenými kapilárami → fibroblasty jsou zdrojem vaziva, takže **trombus se postupně přeměňuje na vazivo**
- v optimálním případě se **novotvořené kapiláry spojí**, vazivo se kontrahuje ke stěně cévy a trombus se **rekanalizuje**
- po trombu pak zůstane akorát mírné vyzivové ztluštění intimy

Rekanalizace

A. **přirozená** — uplatňuje se **fibrinolýza** → vznik fibrin-degradačních produktů (**D-dimery**)
   - u malých trombů, zejména v plicích, **do 48-72 h** při fungujících hemostatických mechanismech

B. **umělá** — při těžších poruchách hemostázy dochází k rekanalizaci až po terapeutickém zásahu (například streptokinázou, rozpuštěním trombu v koronárním, mozkovém řečišti ši v srdečních dutinách umělou fibrinolýzou)
   - embolektomie, endarterektomie, event. výztuž (stent), PCTA apod.

Patogeneze

- trombóza obecně vzniká **při narušení rovnováhy mezi hemokoagulací a fibrinolýzou** — převládne-li koagulace, vzniká trombóza (trombofilie), převládne-li fibrinolýza, vzniká krvácivost (hemoragická diatéza)
- **Virchowova trias** — zahrnuje 3 faktory, které jsou základní příčinou vzniku trombózy:
  1. **poškození cévní stěny**
     - při ateroskleróze, flebitidě či srteritidě, endokarditidě, vpichy
  2. **zpomalení toku krve a turbulence**
     - při imobilizaci, srdečním selhání, venostáze; aneuryzmata, fibrilace síní (turbulence)
  3. **změna složení krve**
     - při hyperviskózním syndromu, hyperkoagulačním složení krve
- aktivace faktorů látkami:
  a) **exogenními** — hormonální antikoncepce (estrogeny), endotoxiny a jiné bakteriální produkty
  b) **endogenními** — uvolněné z nádorů nebo z půškozených tkání (tromboplastin, mediátory zánětu
- onecmocnění s výskytem trombóz:
  1) **trombotická trombocytopenická purpura** — viz otázku 54
  2) **hyperviskózní syndromy**
  3) **nádory a myeloproliferační syndromy** — viz otázku 51
  4) **srdeční selhání** — viz otázky 79 a 80
  5) **paroxyzmální noční hemoglobinurie** — viz otázku 47
  6) **hyperlipidemie, DM** — viz otázky 122-126
  7) **nefrotický syndrom** — viz otázku 106

Žilní trombóza

A) Flebotrombóza

= hluboká žilní trombóza

- tvorbu trombu provází zánět
- tento proces nejčastěji postihuje hluboké žily DKK a pánve
- je riziková pro:
  1. **akutní plicní embolii**
  2. vznik **chronické posttrombotické plicní hypertenze**
  3. vznik **sekundární chronické žilní insuficicence (tzv. posttrombotický syndrom),** která může vést k invaliditě
- hluboké žilní tromby jsou tvořeny hlavně fibrinem a leukocyty, zejména v ranných stádiích trombů; pozdější stádia se zachycenými erytrocyty se zbarvují více do červena
- venózní tromby narozdíl od arteriálních obsahují relativně méně trombocytů

Etiologie

- pokud se nepodařilo odhalit vyvolávající podnět, hovoříme o flebotrombóze **primární** neboli idiopatické, pokud ano, hovoříme o flebotrombóze **sekundární**
- hlavní faktory vzniku flebotrombózy shrnuje Virchowova trias

1. **poškození žilního endotelu a intimy**
   a) cigaretový kouř
   b) mechanické počkození po operacích, katetrizacích, kanylacích, po vpichu jehly, podání i.v. injekce anebo infuze, při zhmoždění, úrazech
      - nejčastější příčinou trombózy žil HKK je kanylace centrální žíly
   c) záněty, imunologické poruchy
   d) hypoxie, ischemie a oxidační stres
2. **zpomalení krevního toku anebo stagnace v žilách (venostáza)**
   a) omezení pohybu z důvodu dlouhodobého stání, sezení anebo ležení, imobilizace na lůžku, v sádrové dlaze nebo následkem obrny
      - hluboká žilní trombóza se **nejčastěji vyskytuje u imobilizovaných pacientů** po chirurgických operacích — incidence rychle roste zejména při imobilizacích delších než 2 týdny
      - tzv. trombóza cestovatelů — vyvolaná dlouhým sezením v dopravním prostředku (v letadle), jen zřídkakdy vzniká bez kombinace s jinými rizikovými faktory
   b) při zaškrcení, stlačení prádlem anebo otokem v okolní tkáni
   c) při pravostranném srdečním selhání
   d) při omezení žilního průtoku v těhotenství
3. **zýšená lokální anebo celková tendence k tvorbě sraženin**

B) Tromboflebitida

= povrchová žilní trombóza, onemocnění vždy spojené se zánětem

- projevuje se zarudlými, teplými a bolestivými pruhy, které sledují průběh povrchových žil
- jen zřídkakdy přechází na hluboký žilní systém
- běžnou **součástí onemocnění <u>adenokarcinomem</u> pankreatu, prsní žlázy, prostaty, vaječníků aj.** je **<u>návratná migrující tromboflebitida</u>**, která odpovídá na léčbu heparinem, ale jen málo na léčbu antagonisty vitaminu K

Embolie

= zanesení vmetku (embolu) krví do anatomického zúžení cévy

- rozdělení embolií dle charakteru vmetku (podle toho, co je do oběhu vmeteno):

1. Trombotická embolie (trombembolie)

- **nejčastější**; **komplikace trombózy**
- typy trombembolie:
  1. **periferní trombembolie** — komplikace žilní trombózy
     - trombus se uvolní z žil, putuje do srdce a embolizuje do plic → **náhlá dušnost, prekapilární hypertenze, zvýšení afterloadu pro pravou komoru až selhání pravé komory, nedostatečné plnění levé komory → hypotenze až šok**
  2. **centrální trombembolie** — komplikace trombózy v levém srdci či aortě
     - tromby z levého srdce nebo aorty putují krví do tepen a tepének velkého oběhu a do orgánů **(mozek, ledviny, střevo) → ischemie a nekróza**
  3. **paradoxní trombembolie** — podmínkou je otevřený foramen ovale
     - tromby z žil do pravého srdce → otevřeným foramen ovale do levého srdce → do systémového oběhu
  4. **portální trombembolie** — trombus z portálního řečiště do jater

2. Tuková embolie

= vmetávání tukových kapének (ztukovatělé kostní dřeně) do krevního oběhu; **komplikace dislokovaných zlomenin**

- klasicky embolie do plic → **dušnost, zátěž pro pravou komoru**
- stav je zpravidla **dočasný**, protože tuk se z kapilár resorbuje
- zdravý člověk zvládne uzávěr až ⅔ všech kapilár — při větších počtech selhání pravé komory a udušení → smrt

3. Vzduchová embolie

= do oběhu se dostává vzduch — **v pravé komoře krev zpění**, a ta pak **selhává**; komplikace poranění krčních žil (operace, poranění)

- při poranění hrudníku se vzduch dostává do plicních žil a dále do levé komory a do oběhu → vzduchová embolie do mozku → až smrt z hypoxie mozku
- **kesonová nemoc** — uvolnění bublinek N_2 při rychlém vynoření u potapěčů

4. Embolie plodovou vodou

= vzácná (a smrtelná) komplikace porodu

- plodová voda **obsahuje množství koagulačních faktorů → DIC** rodičky

5. Celulární embolie

= komplikace hematogenních metastáz nádorů

Diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC)

= **nadměrná aktivace kaskády koagulace v krevním oběhu**

- jeden z nejvážnějších, život ohrožujících stavů
- DIC je **vždy sekundárním projevem** primárního onemocnění anebo poškození
- získaná koagulační porucha, vyskytuje se **hlavně u šokových stavů**
- komplikací je tvorba mikrotrombů a mikroembolů → ischemie orgánů → MODS

Patogeneze

- **tkáňový faktor** je glykoprotein přítomný v buňkách subendotelu (například v buňkách hladké svaloviny), v trombocytech či leukocytech (je na povrchu většiny buněk, ale v plazmě normálně není!) — proniknutí krve do subendotelu či do intersticia znamená styk **tkáňového faktoru s faktorem VII** a tím **zahájení vnější cesty koagulace**
- DIC je stav, kdy z se různých příčin **do oběhu dostane tkáňový faktor** (který normálně v oběhu není) → ten **aktivuje fyziologicky přítomný faktor VII** a zahájí vnější cestu koagulace → nastane **koagulace na mnoha místech najednou (diseminovaná koagulace)** → to způsobí závažné **vyčerpání koagulačních faktorů**, a to vede k následným krvácivým stavů (+ přispívá i vznik trombocytopenie)
- **2 základní procesy** (rozbíhající se po hemokoagulačním inzultu) — oba se v klinickém nálezu mohou v různém poměru kombinovat:
  1. **převaha hemostázy** (diseminovaná intravaskulární koagulace)
  2. **převaha sekundárně aktivovatné fibrinolýzy**
- **průběh může být velmi rychlý** a může se projevit až masivním krvácením při konsumpci koagulačních faktorů a vystupňované fibrinolýze
- smysl rozlišení procesů — určují terapeutický přístup při převažující hyperkoagulaci, nebo převažující fibrinolýze → proto se léčba musí v první řadě zaměřit na odstranění prvotní příčiny zvýšené koagulace; substituční terapie jednotlivých příznaků DIC spočívající v podávání krevních derivátů může nanejvýš poskytnout potřebný čas
- příčiny uvolnění tkáňového faktoru do oběhu:
  1. **porod**
  2. **operace**
  3. **nádorové buňky pronikající do krve** (pokud obsahují tkáňový faktor)
  4. **myelo- a lymfoproliferativní onemocnění**
  5. **endotoxiny, zánět, sepse** — aktivují endotelie a monocyty, které začnou vystavovat tkáňový faktor na svůj povrch
  6. **hemolýza erytrocytů** — uvolnění tkáňového faktoru
  7. **embolizace plodovou vodou** — obsahuje koagulační faktory
  8. **imunopatologické stavy jako anafylaktická reakce, transplantace, posttransfuzní reakce** — imunokomplexy aktivují komplement → poškozuje endotel a způsobuje vyplavení tkáňového faktoru
  9. **progredující onemocnění jater**

Stádia DIC

1. Hyperkoagulační stádium

- snadno přehlédnutelné pro asymptomatický průběh
- mohou se objevit mikrotrombózy orgánů — tzv. **šokový orgán**
- **laboratorně** — norm. aPTT, TT i PT, trombocyty a fibrinogen norm. fibrin-monomery 1, klesá hladina **antitrombinu III**

2. Hypokoagulační stádium

- **krvácivé projevy**
- **laboratorně** — **aPTT** prodloužen, **trombocyty** a **fibrinogen** sníženy, **antitrombin III** snížen, FDP ++

3. Aktivace fibrinolýzy

- neztišitelné krvácení v důsledku nesrážlivé krve
- laboratorně — neměřitelné hodnoty testů srážlivosti

Klinické projevy

- **krvácivá forma DIC** — vyplývá z poklesu koagulačních faktorů a sekundární aktivace fibrinolýzy
  - **projevy krvácivých stavů** — petechie, ekchymózy, hematomy, epistaxe, krvácení z vpichů, ran, neztišitelná metroragie → smrt z vykrvácení
- **orgánové poškození** — vyplývá z poruch mikrocirkulace a zásobení krví
  - **projevy orgánové ischemie** — Sheehanův syndrom (poporodní nekróza hypofýzy), insuficience nadledvin (Waterhouse-Friderichsenův syndrom), akutní jaterní dysfunkce, mikroembolizace plicního řečiště nebo kůže, selhání ledvin a selhání srdce → **MODS**
- **generalizovaná porucha mikrocirulace** — vyvolaná trombotickou blokádou mikrocirkulace v orgánech
- zhoršovaná krvácivým stavem přecházejícím do ireverzibilního šoku → smrt kombinací příčin

a) **akutní DIC** — mortalita 54-87%, závisí na věku, intenzitě klinických projevů, závažnosti laboratorních nálezů, povaze základního onemocnění

b) **chronická DIC** — představuje hyperkoagulační stav, spíše podle laboratorního vyšetření než podle klinického obrazu

Principy léčby

- vždy se odvíjí od laboratorních výsledků

1. **prevence u rizikových** nemocných **(LMWH)**
2. **tlumení koagulační aktivity —** LMWH, **heparin** u pacientů
3. snaha **zablokovat trombinovou aktivitu**
4. podávání **čerstvé plazmy (optimální)**, pufruje dysbalanci fluido-koagulační
5. substituce **antitrombinu III** do vyšších než fyziologických hodnot, což nevede, na rozdíl od podávání heparinu, k vyšší krvácivosti
6. **fibrinogen** jen při nezastavitelném krvácení — při akutní DIC s již nesrážlivou krví by jeho podání zhoršovalo krvácivý stav
7. podávání **trombocytů** při poklesu pod 10 000/ml



6. Patofyziologie **nervového systému**



58 — Bolest

PATOGENEZE, VÝZNAM, KLASIFIKACE, PŘÍKLADY VNÍMÁNÍ BOLESTI, MEDIÁTORY BOLESTI, PRINCIPY TERAPEUTICKÉHO OBLIVNĚNÍ BOLESTI. BOLEST A STRES, BOLEST HLAVY.

Bolest

= nepříjemná vjemová nebo emocionální zkušenost spojená se skutečným nebo potenciálním poškozením tkáně

- **bolestivý podnět** = podnět, jehož intenzita je poškozující nebo případně může poškodit celistvost tkáně
- **nocicepce** = proces detekce a signalizace přítomnosti bolestivého podnětu

Význam bolesti

- jedná se o nejčastější subjektivní stesk pacientů – **pomáhá v diagnóze**
- u každého pacienta, který udává bolest se musíme doptat na — lokalizaci, typ, propagaci, trvání, periodičnost, úlevová poloha, intenzita, vyvolávající faktory a přidružené symptomy
- je to důležitý **ochranný mechanismus**, protože zabraňuje jedinci pokračovat v tom co dělá a tím zabraňuje ireverzibilnímu tkáňovému poškození
- **POZOR! Ne vždy má bolest účelný charakter** – například u neuralgie n. trigeminus (je prostě zbytečná)

Komponenty bolesti

- dříve **algognostická** (somatická) a **algotymická** (emoční) složka bolesti

1. **senzoricko-diskriminační** — uvědomění si lokalizace, času, intezity
2. **vegetativní** — aktivace sympatiku či aktivace parasympatiku
3. **motorická** — únikové reflexy, změna svalového tonu, změna mimiky
4. **emoční (afektivní)** — zpracování do nelibých pocitů, pocit utrpení

Klasifikace bolesti

- neurologická:
    1. nociceptivní — zpravidla vychází z kloubů a jejich pouzder, šlach, vazů, svalů a jejich fascií, cév apod.
    2. periferně neurogenní — neuropatie (poškození myelinu a/nebo axonu), kořenové bolesti, úžinové syndromy
    3. centrální neurogenní — způsobené primární lézí nebo dysfunkcí CNS
    4. s aktivací sympatiku — CRPS (komplexní regionální bolestivý syndrom)
    5. psychogenní — u hypersenzitivních jedinců
- podle lokalizace
    1. somatická
    2. viscerální
    3. kořenová
    4. fantomová
    5. centrální
- podle průběhu:
    a) **akutní** — trvá zřídka déle než jeden měsíc
    b) **chronická** — déle než 3-6 měsíců trvá i po zhojení základního procesu; **nádorová** a **nenádorová**

Látky stimulující vznik bolesti

1. látky vyvolávající zánět — **mediátory bolesti** (**histamin**, **K+ ionty**, **bradykinin**)
2. látky přímo působící na nocireceptory — hlavně K+ ionty, které se uvolňují na primárních aferentních zakončeních v míše a samy velmi intenzivně vyvolávají bolest
3. látky, které vyvolávají zvýšenou citlivost (**senzibilizátory**), při níž i nižší koncentrace určité látky, nebo nižší podnět, vyvolává bolest

Typy nociceptorů

- nociceptory mají **povahu mechanoreceptorů, chemoreceptorů či termoreceptorů** (pozor jedná se o specializované receptory, bolest nevzniká po nadlimitním dráždění klasického termoreceptoru, mechanoreceptoru nebo chemoreceptoru)

1. **volná nervová zakončení** — mají na konci ztluštění nesoucí na povrchu skutečné receptory bolesti, zejména Na+ a K+ kanály
   - **depolarizace při** — **↑K^+ v ECT, serotonin, bradynkinin**
   - **senzibilizátory** (tj. mediátory, které zvyšují citlivost, vytváří hyperalgezii) — **PGE_1 a PGE_2, leukotrieny, histamin, ↓pH (↑H^+, u zánětu), ↓Ca^{2+}**
   - **substance P** — látka uvolňovaná z aktivovatných volých nervových zakončení — podporuje vazodilataci, tvorbu otoku a degranulaxi žírných buněk → histamin (senzibil.)
2. **polymodální nociceptory** — vnímají bolest (citlivé k mediátorům bolesti), chlad, teplo a mechanické dráždění
3. **vysokoprahové mechanoreceptory** — reagují na velmi silný mechanický podnět a teplo
4. **tiché (mlčící) nociceptory** — aktivují se až po určitém patologickém podráždění

Typy vláken

1. **rychlá — Aδ — myelinizovaná** — vedení ostré a lokalizovatelné bolest
2. **pomalá — C — nemyelinizovaná** — vedení hluboké, difuzní bolesti

- poté, co dojde vzruch do zadních rohů míšních, je interneurony předáván na další neurony, a to prostřednictvím neurotransmiterů — mezi tyto neurotransmitery v CNS patří:

\+ **excitační neurotransmitery — kys. glutamová Glu a enkefalin**

– **inhibiční neurotransmiter — glycin Gly**

Dráha bolesti — 3 neuronová

1. **neuron — pseudounipolární neuron ggl. spinale**
   - dendrit představuje volné nervové zakončení, které se podráždí
   - axon je veden do zadních rohů míšních, kde předá signál na 2. neuron
2. **neuron — neuron zadních rohů míšních**
   - ten vysílá axon, který se v přední komisuře kříží a pokračuje kontralaterálně v anterolaterálním provazci do thalamu
   - existují 4 vzestupné drahy:
     — souvislost s komponenty bolesti
     1. **tr. spino-thalamicus**
     2. tr. spino-reticulo-thalamicus
     3. tr. spino-mesencephalicus
     4. tr. spino-hypothalamicus
3. **neuron — neuron v thalamu**
   - ten vysílá svůj axon do kůry, ale také například do limbického systému

Patogeneze

- poranění (píchnutí jelou) → z buněk se vyplaví řada mediátorů bolesti (K^+, bradykinin, serotonin) + senzibilizátory nervových zakončení (PG, LT, histamin) → **podráždí membránu volných nervových zakončení** (podráždí nociceptor) **— otevřou Na^+ kanály pro vznik ATP** (dle intenzity podráždění se vyvolá **příslušná frekvence AP**) → přenos impulzu napříč neurony → vznik komplexního prožitku
- bolest modulují descendentní serotoninergní a noradrenergní neurony + endogenní opioidy

Vrátková teorie

- buňkami zadních kořenů míšních (substantia gelatinosa Rolandi) projde jen omezený počet impulzů
- při podráždění silně myelinizovaných vláken Aα/Aβ mechanickými poděnty dojde (pomocí interneuronů) k útlumu přenosu bolesti vlákny Aδ a C

Nocicepce

- má 4 fáze:
  1. **transdukce** — změna informace na elektrochemickou aktivitu nervového sysétmu
  2. **transmise** — předávání impulzů napříč CNS
  3. **percepce** — uvědomění si bolesti; dynamická a proměnlivá v závislosti na stupni vývoje člověka, jeho prostředí, nemoci a poranění
  4. **modulace** — neurony mozkového kmene vysílají signál do spinální míchy (pomocí serotoninu a noradrenalinu) — ze spinální míchy pak zase transmisí do periferie k efektorům motorické reakce

Klasifikace podle lokalizace

1. Somatická bolest (parietální, povrchová)

- vzniká při dráždění nociceptorů v kůži a pobřišnici → vedena **spinálními nervy** a spinothalamickým svazkem
- **epikritická** — ostrá, ohraničená, jasná lokalizace, většinou nevyzařuje

2. Viscerální bolest (útrobní, hluboká)

- vzniká při dráždění receptorů nitrobřišních orgánů → vedena **sympatickými nervy**
- **protopatická** — tupá, nejasné lokalizace
- může se přenášet do kožních oblastí příslušného míšního segmentu (**Headovy zóny**) — **přenesená bolest**
- často provázena vegetativními příznaky — **nauzea**, **pocení**, **tachykardie**

3. Kořenová bolest

- vzniká **při podráždění zadních kořenů míšních**
- například při výhřezu ploténky, fraktuře obratlů, herpes zoster
- bolest pociťujeme v celé oblasti, ze které přichází nervová zakončení, která jsou pak vedena danými zadními kořeny míšními
- **ostrá**, **pálivá**, **intermitentní**, oblast kůže (z níž jsou vedeny senzitivní nervy) je citlivá

4. Fantomová bolest

- bolest **v amputované části** těla
- vzniká podrážděním zachovalých neuronů, které by normálně přiváděly citlivost například od palce na noze

5. Centrální bolest

- vzniká **při lézích thalamu**
- prudká, nesnesitelná bolest

Pojmy

- **kauzalgie** — řada stavů poškozujících tkáně (operace) vede k tomu, že se **trvale senzibilizuje neuron v zadních rozích míšních** (k němu přichází vlákna mechanoreceptorů) — pozorujeme stav, kdy normálně nebolsetivé taktilní podněty (dotek šatů, závan větru) **mohou vyvolat prudkou bolest**
- **neuralgie** = bolestivé podněty šířící se podél kraniálních a spinálních nervů; je ostrá a palčivá, vzniká při infekci (například herpes zoster) nebo traumatu (v užším slova smyslu bolest bez morfologického poškození způsobena hyperreaktivitou aferentních neuronů)

Látky tlumící bolest — z farmy

- **analgetika**
  1. **opioidní analgetika = agonisté opoiodních receptorů v CNS**
     - agonisté opioidních receptorů
       a) silní agonisté — **morfin** (parciální, selektivní, agonista μ_1 — buprenorfin)
       b) slabí agonisté — **kodein**
     - dualisté (agonisté-antagonisté)
     - agonisté na κ, antagonisté na μ
     - prototypová látka nalbufin (dnes velmi omezené použití)
  2. **neopioidní analgetika = inhibitory cyklooxygenázy — COX-1 (konstitutivní), COX-2 (inducibilní) → blokáda tvorby eikosanoidů**
     - místo účinku — různé úrovně CNS, poškozené periferní tkáně, normální periferní tkáň (NÚ)

     2.1. nesteroidní antiflogistika (NSAID)

     1. neselektivní — prototypová látka ASA (kys. acetylsalicylová)
        - jedinečný typ inhibice COX na trombocytech (ireverzibilní — acetylace), použití jako antiagregans
     2. preferenční COX-2 — meloxikam, nimesulid
     3. selektivní COX-2 — prototypová látka celecoxib

     2.2. analgetika – antipyretika
  3. **adjuvantní látky** — antidepresiva, některá neuroleptika a anxiolytika, kortikosteroidy
  4. **léky vzláštních typů bolesti** — spazmolytika, antimigrenika, antianginózní látky, léky neuralgií a neuropatické bolesti
- **anestetika**
  a) **lokální** — zabraňují vedení vzruchu z nociceptorů (interagují s Na^+ kanály, zabraňují stupu Na^+ do ICT a zabraňují tak vznik AP
  b) **celková** — navozují dočasné bezvědomí (musí být řízeno anesteziologiem), analgezii a svalovou relaxaci

Abdominální bolest — viz otázku 39

Bolest při AIM — viz otázku 88

Bolest hlavy

- dělíme na

1. Primární (funkční)

- **migréna** — opakované záchvaty většinou jednostranné silné bolesti (strany se mohou střídat), záchvatu bolesti předchází tzv. **aura** (záblesky, či naopak zatmění v zorném poli) — **kombinace poruch CNS a vaskulárního systému v lebce**
  - obvykle trvá pár hodin až dnů
  - často nauzea, zvracení, fotofobie, fonofobie
  - častěji u žen
- **clusterová bolest** — cyklická (tzn. ve stejném období roku), vždy unilaterální v oblasti očnice s unilaterální fotofobií na dané straně; trvá jen několik hodin
  - někdy nauzea a zvracení, lakrimace a výtok z nosu (rinorea)
- **tenzní bolest** — tupé nebo svíravé bolesti hlavy většinou bilaterální, mírné až střední intenzity, nejsou doprovázeny vegetativními příznaky

2. Sekundární (organická)

- příčiny:
  1. **Intrakraniální příčina**
     pozor — mozek ani cévy v mozku nebolí, nemají nociceptory
     - **meningitida**
     - **nádor v mozku**
     - **intrakraniální krvácení** (po ruptuře aneuryzmatu, traumatu)
     - **toxicky způsobená** — při uremii, otravě Pb nebo Hg, chemikáliemi, CO
  2. **Extrakraniální příčina**
     - **sinusitida**
     - **zánět středoušní dutiny**
     - **podráždění očí** (konjunktivitida), **zubů** (kaz), **svalů** (zánět žvýkacích svalů), **šlach a kostí (resp. periostu) na hlavě**
     - **bolest z tenze** — nejčastější extrakraniální příčina sekund. bolest hlavy — vzniká zřejmě na podkladě psychogenního stresu, který způsobuje nadměrnou tenzi krčních svalů
       - bilaterální, stálá, palčivá, někdy navíc fotofobie a fonofobie
       - nejsou vegetativní příznaky
     - **vertebrogenní bolest** — při postižení krční páteře

59 — Patofyziologie centrální obrny

CHARAKTERISTIKA, PŘÍZNAKY DLE MÍSTA PŘERUŠENÍ, KMENOVÉ SYNDROMY.

Centrální (spastická) obrna

- **Obrna (paréza)** — označení pro stav, kdy je značně **snížená funkce** svalů, ale **částečně zachovalá** (stav, při kterém je značně **oslabena volní kontrola svalstva**)
- **Plegie (ochrnutí)** — označení pro stav, kdy **vůbec není zachovalá funkce** svalů – **úplná paralýza svalů (dochází** k **úplné ztrátě volní kontroly)**
- kromě volních pohybů je porušen i svalový tonus:
  a) **trvale snížený tonus — chabá paréze/plegie**
  b) **trvale zvýšený tonus — spastická paréza/plegie**
- **pro centrální obrnu je typické, že je spastická**

Příčiny centrální obrny

- příčinou je **postižení pyramidové dráhy (centrálního motoneuronu)** v kterékoliv části průběhu— tedy postižení na úrovni **somatomotorické kůry**, **kortkiospinálního traktu** či **kortikobulbárního traktu** (protože motorická dráha je 4 neuronová)

A) Generalizované postižení centrálního motoneuronu

- změna nitrolebního tlaku
- poruchy cirkulace liquoru
- amyotrofická laterální skleróza

B) Ložiskové postižení centrálního motoneuronu

- ischemie
- hemoragie
- úraz hlavy
- tumor
- neuroinfekce
- autoimunitní demyelinizační procesy

Charakteristika centální obrny

1. **svalová hypertonie → flexně-extenzní držení končetin**
2. **hyperreflexie** — periferní motoneurony nejsou postiženy a zachovávají reflexní činnost, ale současně odpadá tlumivý efekt kůry na reflexní okruh periferního motoneuronu
3. **patologické reflexy přítomny** — tzv. **deliberační fenomény**
   - například **Babinského refelx** — po podráždění chodidla dojde k extenzi palce (je fyziologický do 1-2 let věku, pak patologický)
4. **společné příznaky obrn** (parézy / plegie) každého typu (centrální i periferní):
   a) **snížení až ztráta volní (aktivní) hybnosti** — u centrálního typu mohou výt zachovány míšní motorické reflexy
   b) **snížení až ztráta svalové síly**

Příznaky centrální obrny

- postižení a celkové příznaky se horší, čím blíže jsou centru
  - přerušení kortikospinálního a kortikobulbárního traktu **v oblasti pontu** způsobí **úplnou ztrátu hybnosti při zachovalém vědomí — locked-in syndrom**
  - nejzávažnější je postižení (například ischemické či hemoragické) v oblasti **capsula int.** — tam je pyramidová dráha soustředěna do malého prostoru + tam je mnoho dalších aferentních drah
- tr. cortico-spinalis (80% vláken) se kříží v decusatio pyramidum, takže:
  - pokud dojde k **postižení před** decusatio pyramidum (**před zkřížením**), bude porucha na **kontralaterální straně** těla
  - pokud dojde k **postižení na úrovni postranního provazce** (**po zkřížení**), bude porucha na **ipsilaterální straně** těla
- dle místa postižení:

1. postižení kůry mozku

- ložiskové postižení (dle rozsahu postižené korové oblasti)
- **monoplegie HK nebo DK, faciolinguální, jednotlivé svaly končetin**
- je-li postižena dominantní hemisféra — **motorická afázie** (porucha chápání, myšlení a komunikace) a **motorická agrafie** (neschopnost psát)

1.A) Centrální paraplegie (paraparéza, „p-paréza“)

- bilaterální postižení horní části gyrus precentralis
- částečné ochrnutí obou končetin (většinou DKK)

1.B) Motorický „Rolandický“ syndrom

- poškození motorické korové oblasti (area 4)
- **příznaky** z oblasti gyrus praecentralis a postcentralis — mohou být **iritační** a **zánikové**
- typickým iritačním projevem **Jacksonská epilepsie motorická** (gyrus praecentralis, tonicko-klonické křeče)
- zánikovým projevem **kontralaterální paréza, Broccova motorická** (expresivní, non-fluentní) **afázie** (Brocovo centrum řeči) — porucha řeči

2. postižení subkortikální oblasti

- hemiparézy (hemiplegie, „h-plegie“)
- často **deviace hlavy a bulbů na stranu ložiska**, oslabení rotace hlavy na stranu

1. Kapsulární hemiplegie — poškození capsula int.

- **kontralaterální centrální h-plegie + homolaterální centrální h-plegie n. VII**
- **koma** ← často spolu s **poškozením talamu, striata**

2. Kmenové syndromy — viz dále

A) difúzní kmenové léze

- **spastická kvadruparéza**
- **dekortikační a decerebrační rigidita**

B) ložiskové léze

- **hemiplegia alternans** — poškození pyramidové dráhy se kombinuje s poškozením jádra hlavového nervu

3. postižení míchy — hemiplegia cruciata

Kmenové syndromy

= **soubory příznaků vznikající po postižení mozkového kmene**

A) Lokální postižení kmene

1. **Hemiplegia alternans** (alternující hemiplegie)

- projevuje se jako **kontralaterální hemiplegie** (kvůli poruše kortikospinální dráhy **před zkřížením**) + **ipsilaterální porucha** některého hlavového nervu
- dělí se podle toho, zda byl postižen mezencefalon, pons nebo oblongata:

a) Hemiplegia alternans <u>superior</u> (Weberův syndrom aj.) — postižen mezencephalon

- **postižen n. III** (oculomotorius) → ptóza, divergentní strabismus, mydriáza — vše **ipsilaterálně**

b) Hemiplegia alternans <u>media</u> (Millard-Gublerův syndrom aj.)— postižen pons

- ipsilaterální centrální i periferní **obrna n. VII (facialis)** — jádro n. VII má 2 části
  - centrální — zachovalá inervace v horní části, ale postižená inervace dolní části obličeje
  - periferní — povislý ústní koutek, nelze svraštit horní polovinu čela, je postižena celá ½ obličeje

c) Hemiplegia alternans <u>inferior</u> (Jacksonův syndrom aj.) — postižena oblongata

- ipsilaterální **obrna n. XII (hypoglossus)** — porucha hybnosti jazyka
  — jazyk se plazí homolaterálně (na postiženou stranu)

2. **Hemiplegia cruciata** (zkřížená hemiplegie)

- vzniká při postižení mozkového kmene (oblongaty) **v oblasti decusatio pyramidum** → obrna HK na kontralaterální straně a obrna DK na homolaterální vzácné poruchy
- léze nad dekuzací → paraparéza DK
- léze pod dekuzací → paraparéza HK

B) Difuzní postižení kmene

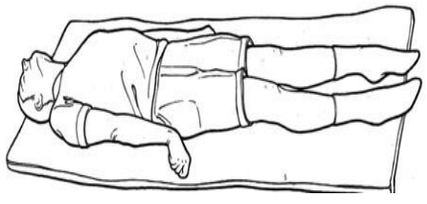
1. Difuzní spastická kvadruparéza

2. Dekortikační rigidita



- vzniká při postižení nad mezencefalem
- HKK flektovány v loktech i zápěstích + supinace
- DKK extendovány

3. Decerebrační rigidita



- vzniká při postižení na úrovni mezencefala
- HKK extendovány + pronace
- DKK extendovány

Amyotrofická laterální skleróza (ALS)

= degenerace postihující centrální i periferní motoneuron

- patogeneze neznámá
- v pozdějších stádiích je pacient zcela paralyzován
- žádná výživa svalů → svalová atrofie
- trpěl jí Stephen Hawking († 2018 ve věku 76 let)

60 — Patofyziologie periferní obrny

CHARAKTERISTIKA PORUCH FUNKCÍ, PŘÍZNAKY DLE MÍSTA PŘERUŠENÍ.

Periferní motoneuron

- **periferní motoneuron** → nervosvalová ploténka → příčně pruhovaný sval (kontrakce)
- tělo periferního motoneuronu — v **předních rozích míšních** nebo v **jádru hlavového nervu**
  - motoneuron **v krční míše — inervace svalů HKK**
  - motoneuron **v hrudní míše — inervace svalů hrudních a břišních**
  - motoneuron **v lumbální míše — inervace svalů DKK**
  - **čistě motorické hlavové nervy —** III, IV, VI, XI,XII
  - **smíšené hlavové nervy —** V, VII, IX, X
  - **čistě senzorické hlavové nervy —** I, II, VIII

Periferní (chabá) obrna

- **Obrna (paréza)** — označení pro stav, kdy je značně **snížená funkce** svalů, ale **částečně zachovalá** (stav, při kterém je značně **oslabena volní kontrola svalstva**)
- **Plegie (ochrnutí)** — označení pro stav, kdy **vůbec není zachovalá funkce** svalů – **úplná paralýza svalů (dochází** k **úplné ztrátě volní kontroly)**
- kromě volních pohybů je porušen i svalový tonus:
  a) **trvale snížený tonus — chabá paréze/plegie**
  b) **trvale zvýšený tonus — spastická paréza/plegie**
- **pro perifení obrnu je typické, že je <u>chabá</u>**

Charakteristika periferní (chabé) obrny

1. **svalová hypotonie**
2. **postupná atrofie svalů i trofické změny na kůži** — důvodem je porucha trofické inervace kůže (může být hladká, tenká nebo se olupuje, poruchy ochlupení, lomivost nehtů, bledá nebo cyanotická barva, poruchy sekrece potu; často se tvoří dekubity a vředy následkem narušené integrity)
3. **svalové fascikulace (záškuby)** — jsou způsobeny neřízenou svalovou aktivitou, kdy jsou skupiny svalových buněk kontrahovány, ale přesto nevzniká aktivní pohyb (sval se nezkracuje) — okem viditelné záškuby
4. **svalové fibrilace** — způsobeny spontánní aktivitou nervosvalové ploténky (zjistitelné na EMG)
5. **hyporeflexie až areflexie**
6. **společné příznaky obrn** (parézy / plegie) každého typu (centrální i periferní):
   a) **snížení až ztráta volní (aktivní) hybnosti** — u centrálního typu mohou výt zachovány míšní motorické reflexy, u periferní nejsou ani patologické
   b) **snížení až ztráta svalové síly**

CAVE pokud je antagonistou paretického svalu sval s tendencí ke zkracování, může dojít k tomu, že zdravý antagonista se vlivem funkční převahy nad paretetickým svalem začne zkracovat — tím se kloub dostává do nefyziologického postavení a současně dochází i k retrakci jeho vazivové složky → postižení kloubu a bolest

Příčiny periferní (chabé) obrny

- periferní obrna vzniká při **postižení periferního motoneuronu** (spinálního či kmenového) v kterémkoliv jeho průběhu — tedy od těla neuronu přes celý průběh axonu až po nervosvalovou ploténku

1. **traumatické** — například výhřez ploténky, fraktura obratlů, osteofyty, komoce, kontuze → důsledkem je například postižení předních kořenů míšních či hlavového nervu
2. **infekční záněty** — meningitidy, herpes zoster, borelióza
3. **cévní poruchy** — aterosklerotická polyneuropatie, embolizace, disekce (myelomalacie — míšní ischemie)
4. **nádory** — například komprese předních rohů míšních meningeomem, metastázy nádorů
5. **toxické poškození — endotoxické** (DM) **i exotoxické** (Hg, Pb, alkohol)

Příznaky podle místa přerušení

1. Postižení předních rohů míšních

- periferní chabá obrna, **bez poruchy citlivosti** a bez kořenové bolesti
- **svalová hypotonie, atrofie, areflexie** těch reflexů, které odpovídají danému míšnímu segmentu

2. Postižení předních kořenů míšních (radikulopatie)

- segmentální svalová slabost
- **atrofie** a **areflexie** svalů inervovaných z daných kořenů → segmentální obrna
- např. při lézi L5-S1 postihuje dorsální resp. plantární flexi nohy

3. Postižení nervového pletence

- je chabá obrna **celé končetiny** nebo **její větší části**
- **porucha citlivosti na celé končetině**

4. Postižení periferního nervu

- chabá obrna těch svalů, které jsou daným nervem inervovány

5. Postižení nervosvalové ploténky

- přenos vzruchu z ploténky na svalové vlákno je uskutečňován prostřednictvím **ACh** uvolněného z presynaptické části
- příčiny:
  1. **botulismus** — botulin blokuje syntézu a uvolňování ACh do synaptické štěrbiny
     - příznaky — poruchy vidění, řeči a polykání, závratě, **paralýza dýchacích svalů**
  2. **tubokurarin** (šípový jed, myorelaxans a anestetikum) — kompetitivní antagonista na nikotinovém receptoru pro ACh (vytlačí jej z tama)
  3. **myastenia gravis (MG) —** AIO s tvorbou protilátek proti ACh receptoru na nervosvalové ploténce → degradují je, a tím snižují počet převedených vzruchů na sval
     - příznaky — **rychlý vznik únavy**, **svalová slabost**, **paréza** (ptóza víček, diplopie, mimické svaly, mluvidla, svaly HKK, event. dýchací svaly)
     - u 10% lidí současná koexistence thymu a MG (po odstranění thymu zlepšení)
  4. **Lambert-Eatonův syndorm —** porucha uvolňování ACh z nervového zakončení
     - příčina neznámá, asi u 50% je současně **malobuněčný karcinom plic** — proto tento syndrom řadíme mezi **paraneoplastické syndromy**
     - **příznaky — jak motorické a senzitivní** (pálení, parestézie, tj. mravenčení), tak i **vegetativní** (suchost, zácpa, mikce nebo impotence)
  5. **myozitický a polymyozitický syndrom** — postižení svalu — svalová obrna

Axonální polyneuropatie

= degenerativní postižení axonu kvůli metabolickým a toxických příčinám

- příznaky — svalová slabost, ztráta reflexů, atrofie ale i porucha aferentace

Demyelinizační polyneuropatie

= **vrozené** i **získané** postižení myelinových pochev nebo Schwannových buněk, které myelin produkují

Syndrom Guillain-Barré

= **zánětlivá polyneuropatie** — klasické příznaky (hyporeflexie, svalová slabost, parestezie…), **postižení n. VII** (nejčastěji) a **postižení ANS → arytmie**

- u 80% benigní průběh, u zbylých může dojít i k poruše inervace dýchacích svalů → smrt

Syringomyelie

= **výskyt <u>dutin</u> v míše ohraničených <u>astrocytární gliózou</u>**

- formy:
  - **A) vrozená** — na podkladě embryonální dysplazie
  - **B) získaná** — porucha průtoku liquoru při proudění ze IV. komory → ↑tlak v páteřním kanále → následná perforace ependymu
  - **C) symptomatická** — následek úrazu, traumatu míchy, intra- či extramedulárního nádoru…
- projevy:
  1. **syringomyelická disociace čití —** oboustranná ztráta čití tepla, chladu a hluboké protopatie
  2. **změny trofiky** — popáleniny či omrzliny pro ztrátu tepelného čití
- pozdní projevy:
  3. **amyotrofický syndrom**
  4. **skolióza páteře**
  5. **spastické paraparézy** z postižení pyramidové dráhy
- **Terapie**
  - A) **radioterapie** (ozáření oblasti syringomyelie)
  - B) **neurochirurgická fenestrace**, pokud se dutinky chovají expanzivně

61 — Patofyziologie míšních syndromů

SYNDROM MÍŠNÍHO ŠOKU, TRANSVERZÁLNÍ MÍŠNÍ LÉZE, SYNDROM MÍŠNÍ HEMISEKCE, SYNDROM ZADNÍCH A POSTRANNÍCH MÍŠNÍCH PROVAZCŮ.

Syndrom míšního šoku

= **bezprostřední reakce** organismu na **přerušení míchy**, což je představováno **okamžitým vyhasnutím míšní aktivity oběma směry**

- trvalé dopady léze závisí na stupni míšního přerušení (úplné, neúplné) — čím blíže lebce, tím hůře (kvůli inervaci srdce krčním sympatikem je přerušení páteře v úrovni a nad úrovní C7 fatální — viz krční sympatikus)
- nejvýznamnější příznakům:
    1. okamžitá „**chabá**“ obrna, dočasná **ztráta spinálních reflexů a ztráta čití** (úplná) v oblasti pod lézí
    2. obrna sfinkterů — **postižená funkce močového měchýře, střev a rekta** (kumulace stolice a moči, ischuria paradoxa)
    3. obrna sympatiku → převaha parasympatiku — **vazodilatace, bradykardie → ↓odpor a ↓SV → ↓TK, poruchy termoregulace** → vyústěním je **šokový stav**
- stav míšního šoku trvá několik dní až několik týdnů

Dopadly dle lokalizace

A) Přerušení v horní části míchy

- **chabá obrna a necitlivost** ve všech končetinách a větší části trupu
- **postižený ANS** — **sympatikus v celém rozsahu**, parasympatikus jen sakrální část — plejáda důsledků:
    1. **porucha periferní vazokonstrikce → porucha termoregulace** + porucha třesové termogeneze → hrozí podchlazení nebo přehřátí organismu
    2. **vazodilatace žil → ↓žilní návrat a zpomalení toku krve v žilách** → riziko žilní **trombózy** a **embolizace** do plic
    3. **retence moči** (kvůli porušení parasympatické inervace močového měchýře) → přeplnění močového měchýře → **inkontinence z přeplnění (tzv. ischuria paradoxa) + ↑riziko infekce + ↑riziko vzniku močových kamenů**
    4. **↓motilita GIT + ztráta defekačního reflexu → hromadění stolice → ileus**
    5. **negativní dusíková bilance** — kvůli převaze katabolismu proteinů (nad anabolismem)
    6. **↓ventilace** — kvůli porušené inervaci mm. intercostales
    7. TK se výrazně nemění (může kolísta) — je to dáno myogenními reflexy v hladké svalovině cév — ale spolu s poruchou termoregulace ústí v šokový stav
    8. **chybí kašlací reflex, erekce i ejakulace** (teoreticky ani porod není možný)

B) Přerušení v dolní části míchy

- poruchy nejsou tak významné — omezeny na část těla
- není narušena ventilace ani termoregulace
- pokud jsou postiženy sakrální segmenty, neobnoví se reflexní vyprazdňování močového měchýře

Odeznívání míčního šoku

- po odeznění šoku **obnovování reflexů** — od kaudálních částí těla kraniálním směrem (nejprve **análního svěrač**)
- **obnovení reflexního vyprazdňování močového měchýře** (pokud nebyly přímo poškozeny sakrální segmenty)
- **chabá** (periferní) obrna se mění na **spastickou** (centrální) + současně **hyperreflexie** šlachových motorických reflexů
- porucha čití přetrvává
- chabá obrna přetrvává pouze ve výši poškozeného úseku

Syndrom transverzální míšní léze

= jedná se o soubor příznaků, které **vznikají po úplném příčném přerušení míchy**

- protože jsou vyšší centra nepoškozena → **zachováno vědomí**
- příznaky se rozvíjí na základě porušení funkce míchy **kaudálně od léze**
- **příznaky:**
  1. **okamžitá ztráta čití a volních pohybů pod místem léze**
  2. **paralýza svalů, mizí reflexy i svalový tonus**
  3. rozvíjí se **obraz míšního šoku —chabá obrna (periferní) → po odeznění míšního šoku obrna spastická (centrální) — chabá zůstává pouze ve výši poškozeného segmentu**
  4. v úrovni léze jsou pociťovány **křečovité bolesti** (kořenová bolest ve výšce léze), svalstvo rekta je ochablé
- dopad léze souvisí od její lokalizace:
  1. **Léze horní C míchy (C1-C4)**
     = přerušení inervace míšních motoneuronů inervující dýchací svaly → **akutní respirační selhání** → většinou **smrt**
     - **úplná kvadruplegie spastická, úplná anestézie**
     - ↓ všechna přerušení níže = zachování funkce bránice
  2. **Léze C intumescence (C5-C8)**
     - **úplná kvadruplegie** (asi spastická), **úplná ztráta citlivosti**
  3. **Léze Th míchy**
     - **spastická paraplegie DKK, ztráta citlivosti distální části trupu a DKK, částečné postižení mezižeberních svalů a oslabení dýchání**
  4. **Léze L intumescence**

Endogenní opioidy — opiopeptidy a jejich prekurzory

Prekurzor	Lokalizace	Endogenní opioid	Typ receptoru	Štěpící enzym
proopio-melanokortin	• adenohypofýza • hypotalamus	**β-endorfin**	μ (mí)	β-endorfináza
polyenkefalin-peptid	• dřeň nadledvin • striatum, zadní rohy míšní	**Met-enkefalin** **Leu-enkefalin**	δ (delta)	enkefalináza
pro-dynorfin	• spinální mícha	**dynorfin A** **dynorfin B**	κ (kappa)	dynorfináza

•chabá nebo

smíšená **parapareza**

- **porucha citlivosti DKK** podle výše postiženého segmentu
- **porucha funkce svěračů a sexuálních funkcí**

2. **Léze konu a kauda equina**
   - **bez poruchy hybnosti DKK**, **ztráta citlivosti perianogenitální krajiny** a mediální plochy stehen, sfinkterové potíže, areflexie přetrvává

Syndrom míšní hemisekce (Brown-Sequardův syndrom)

= soubor příznaků vznikající při **částečném (½) příčném** přerušení míchy

- vzniká po **traumatech**, ale i z **ischemických, nádorových** či jiných příčin
- příznaky:

A) Ipsilaterální — tj. na stejné straně jako léze

1. **ve výši léze** — chabá obrna a ztráta citlivosti
2. **pod lézí** — spastická obrna (kvůli postižení tr. cortico-spinalis), ztráta povrchového čití (kvůli postižení tr. spino-thalamicus ant. — nekříží se v míše)

B) Kontralaterální — tj. na druhé straně než léze

- **pouze kaudálně (2-3 segmenty)** je porucha termického čití a analgézie (kvůli postižení tr. spino-thalamicus lat. — kříží se v míše)

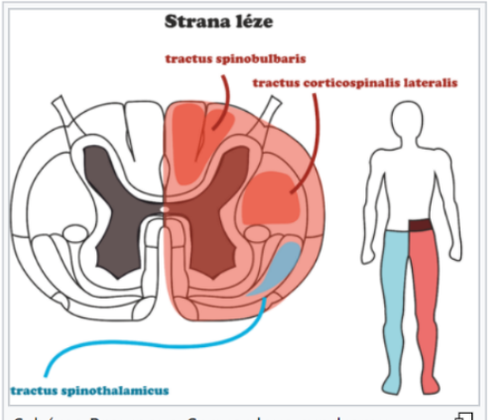


Schéma Brownova-Sequardova syndromu

Senzitivní dráhy

A) Dráhy exteroreceptivní citlivosti

1. **Tr. spino-thalamicus lat.** — dráha čití bolesti, tepla a chladu
   - postranní provazec — anterolaterálně
   - zkřížená
2. **Tr. spino-reticulo-thalamicus** — dráha tzv. **protopatického** čití — hrubé taktilní čití
   - postranní provazec — anterolaterálně
   - zkřížená
3. **Tr. spino-bulbaris** — dráha tzv. **epikritického** čití — jemné taktilní čití
   - zadní provazec
   - nezkřížená (fasciculus Golli a Burdachi)

B) Dráhy proprioceptivní citlivosti

1. **Tr. spino-cerebellaris** — dráha **neuvědomované** hluboké citlivosti (podkorová)
   - postranní provazec
   - zkřížená
2. **Tr. spino-bulbo-thalamicus** — dráha **uvědomované** hluboké citlivosti (korová)
   - zadní provazec
   - nezkřížená (fasciculus Golli a Burdachi)
   - somatosenzitivní kůra (gyrus postcentralis)

Provazcové syndromy

- jsou disociované, nemají segmentální (pásovou), ale cirkulární (obvodovou) distribuci
- dělení:
    1. **syndrom zadních míšních provazců (syndrom Lichtheimův-Dejerineův)**
    2. **syndrom postranních míšních provazců (syndrom Risienův-Russelův)**
    3. **syndrom zadních a postranních provazců** (kombinace obou výše uvedených syndromů při rozsáhlejším postižení)
    4. syndrom předních provazců není obecně uznáván (paréza)

1. Syndrom zadních míšních provazců (**Lichtheim-Dejerineův syndrom**, tabický, pseudotabický)

- v zadních míšních provazcích probíhá **lemniskální dráha**, která přináší info z periferie:
    1. z Meissnerových tělísek (dotyk, diskriminační čití)
    2. z Vater-Paciniho tělísek (vibrace)
    3. ze svalových vřetének a šlachových tělísek (statická část propriocepce — tah, tlak, vnímání váhy, polohy a těla v prostoru)
- příčiny:
    1. **syfilis (tabes dorsalis)**
    2. **perniciózní anémie (nedostatek vitamínu B_{12})**
    3. se syndromem zadních míšních provazců se setkáváme **při onemocněních s poškozením tr. spino-cerebellaris (Friedrichova choroba)**
    4. **maligní nádorové léze**
    5. **DM (neuropatie)**
- **projevy**
    1. tabická disociace čití — **porucha epikritického** (hmat, rozlišení tvaru) **i propriocepčního čití**; protopatické čití (teplo, chlad, bolest) je ale zachováno
        a) **porucha hmatu** (pacient není schopný rozlišit velikost, tvar a povrch drženého předmětu)
        b) **porucha diskriminačního čití** (neschopnost rozlišení vzdálenosti dvou bodů kožního povrchu)
        c) **porucha vibračního čití** (pacient necítí vibrace ladičky na kůži)
        d) zachováno vnímání bolesti a tepla
    2. **spinální ataxie** (chybí informace o svalovém napětí) — porucha koordinace pohybů při chůzi ve tmě a při zavřených očích, zejména DK
    3. parestézie, subjektivní pocity při došlapu - chůze po koberci, po měkkém mechu
    4. při poškození zadních míšních kořenů i radikulární bolestivost
    5. hyporeflexie až areflexe ← ↓proprioceptivních (šlachově-okosticových) reflexů, zatímco exteroceptivní (kožní) reflexy jsou zachovány

2. Syndrom postranních míšních provazců (**Risien-Russelův syndrom**, spastický)

- příčiny:
    1. **perniciózní anémie (neuroanemický syndrom)**
    2. **neurodegenerativní onemocnění (centrální i periferní motoneuron)**
    3. **amyotrofická laterální skleróza ALS**
    4. **familiární spastické paraparézy** (například **syndrom Erb–Strumpell–Lorrain**)
- projevy:
    1. „spastická“ paraparéza bez poruchy čití a bez poruchy sfinkterů (**poškození tr. corticospinalis lat**.)
    2. protopatická disociace čití - porucha protopatického čití — termické, algické, tlak (**poškození tr. spinothalamicus lat.**)

3. Syndrom zadních a postranních míšních provazců

= neurodegenerativní onemocnění typické pro **neuroanemický syndrom**

Neuroanemický syndrom

- dále také funikulární myelóza, subakutní kombinovaná degenerace míšní

= chronické degenerativní změny zadních a postranních provazců — ložiska demyelinizace, později zánik axonů

- porucha metabolická — porucha resorpce vitaminu B12 (percinózní anemie)
- příčiny:
    1. perniciózní anemie (porucha tvorby vnitřního faktoru v žaludeční sliznici)
    2. po totální resekci žaludku
    3. při onemocnění tenkého střeva
    4. při hypochromní anémii, leukémii…
    5. přísná vegetariánská nebo veganská dieta, malnutrice…
- klinické příznaky neuroanemického syndromu:
    - parestesie, elektrické výboje do končetin
    - spinální ataxie, poruchy rovnováhy horší potmě a při zavřených očích
    - poruchy hlubokého čití (vibrační — pallhypestesie, pallanestesie, polohocit, pohybocit)
    - encefalopatie (stavy zmatenosti, deprese, demence…)
- dg. — koncentrace B12 v séru, krevní obraz
- léčba — substituce B12 a podle základního onemocnění

62 — Patofyziologie poruch extrapyramidového systému

Extrapyramidový motorický systém (expy)

- je tvořen:
    1. **bazálními ganglii —** (ncl. caudatus + putamen) = striatum a globus pallidus; substantia nigra, ncl. subtalamicus, ncl. ruber, amygdala, ncl. acumbens…
    2. **motorickými jádry v mozkovém kmeni a talamu**
    3. **mozečkem**
    4. **oblast mozkové kůry, 6, 8, frontální lalok**
- **funkce — udržování svalového tonu, postoje a polohy — extrapyramidový motorický systém zajišťuje rychlé provedení pohybů**
    - bazální ganglia — vypracování mimovolných pohybových programů, řídí směr, rychlost a sílu mimovolných a volních pohybů
    - mozeček — opěrná motorika, koordinace cílených pohybů, řídí rychlé naučené pohybové vzorce + informace z proprioreceptorů
- společně s pyramidovou dráhou → celkový pohyb
    - iniciace — aktivace již před začátkem pohybu
    - automatické pohyby (chůze, zavazování tkaniček, i naučené pohyby — psaní na počítači…)), udržování vzpřímeného pohybu
    - **dopaminergní systém** → syndrom hypertonicko – hypokinetický
    - **cholinergní systém** → syndrom hyperkineticko – hypotonický
    - v normě — určitá rovnováha mezi dopaminem a acetylcholinem

Poruchy expů

1. Poruchy svalového tonu (rigidita, dystonie)

A. <u>rigidita</u> **— dlouhodobé zvýšení základního svalového tonu**, sval klade zvýšený odpor jak při aktivním pohybu, tak i při pasivním, pasivní pohyb není plynulý – je trhavý — „**fenomén ozubeného kola**“ (při pasivním změně délky jsou aktivována svalová vřeténka, která vyvolávají reflexní svalovou kontrakci)

- při centrálním (spastickém) typu obrny pozorujeme to, že odpor při pasivním pohybu je kladen pouze na začátku a poté je překonán — „**fenomén zavíracího nože**”

B. <u>dystonie</u> — **přetrvávající svalové stahy**, které působí kroucení postižené části těla, zvýrazňuje se při aktivním pohybu

- podkladem je zvýšená **aktivita spojení mezi striatem a pallidem** způsobená zvýšením cholinergního přenosu (Ach)
- **příčina** — idiopatická, poškození mozku vede k sekundární dystonii, perinatální encefalopatie, mozkové krvácení, úraz, zánět, hypoxie (CO), intoxikace, Wilsonova choroba …

2. Poruchy postoje (flexe trupu, šíje, tendence k pádům)

3. Snížená pohybová aktivita

a) **bradykineze** — zpomalení průběhu pohybu

b) **hypokineze** — snížení rozsahu (amplitudy) pohybů

c) **akineze** — porucha zahájení volních pohybů

d) **hypomimie**

4. Mimovolním patologickým pohybům (hyperkineze)

- typické je, že při poruše extrapyramidového systému se **hyperkineze zhoršuje s emocemi jako úzkost** a že obvykle **mizí ve spánku**

1. **balismus** — rozmáchlé pohyby končetin → vedou ke zraněním
    - poškození **ncl. subthalamicus** — jednostranně při ischemii či krvácení (hemibalismus)
2. **chorea** — rychlé, kroutivé pohyby hlavy, trupu nebo končetin
    - postižení **putamen**, které se projevuje nadměrnou dopaminergní aktivitou — neurodegenerativní onemocnění, poškození hypoxií včetně perinatální encefalopatie, metabolické poruchy (**jaterní encefalopatie**), intoxikace, streptokoková infekce
        - **atetóza** — pomalé kroutivé pohyby hlavy, trupu nebo končetin
        - **torticollis** — pomalé, kroutivé pohyby krku
3. **myoklonus** — prudké až bleskové škubavé kontrakce (fyziologické při usínání nebo škytavce)
    - podkladem **je zvýšená dráždivost neuronů** v různých etážích motorického systému — když jsou zvýšeně dráždivé:
        1. **neurony kůry** (**kortikální myoklonus**) → **záškuby obličeje**
        2. **neurony subkortikální** → **záškuby očních svalů**
        3. **neurony míchy** (**spinální myoklonus**) → **záškuby končetin**
    - příčiny — elektrolytový rozvrat, intoxikace, hypoxie CNS, úraz, CMP, nádor, demyelinizace
4. **tiky** — stereotypní záškuby nebo zvukové projevy (pokašlávání)
    - mohou se (jako jiné hyperkinezie) zhoršovat při poklesu, s emocemi
    - podkladem jsou poruchy bazálních ganglií — ↑aktivita dopaminergního systému
5. **třes** (tremor) — mimovolní, rytmické pohyby
    - fyziologický třes slouží k termogenezi, vyvolán účinkem adrenalinu (sympatiku) na citlivost svalových vřetének
    - v souvislosti se silnými emocemi, úzkostí, vyčerpáním, nejvíce na akrálních částech končetin

    a) **klidový** třes — například Parkinson

    b) **kinetický** třes — během volního pohybu

    c) **statický** (posturální) — při zaujmutí polohy s působením gravitace

Hypokinetické syndromy (parkinsonismus)

- patří zde:
  1. **Parkinsonova choroba**
  2. Prograsivní supranukleární degenerace
  3. Kortikobazální degenerace
  4. Nigrostriatální a olivopontocerebellární atrofie
  5. Parkinsonismus z jiných příčin
- charakteristika:
  - hypomimie
  - flexe trupu
  - zpomalění volních pohybů (bradykineze)
  - zpomalení zahájení pohybů (akineze)
  - porucha chůze
  - ↑rigidita svalů
  - **třes** typicky **klidový**
- **společným znakem je poškození (nízká aktivita) nigrostriatálního dopaminergního systému** — tj. systém, který přivádí dopamin z pars compacta subst. nigrae do striata
  - **pars compacta subst. nigrae** excituje dopaminem přes D1-receptory **striatum** → to inhibuje přes GABA **globus pallidus med**. → ten inhibuje **thalamus** → thalamus působí excitačně **na kůru** (takže nebude) — tj. přímá dráha BG do kůry (k vykonání pohybu)
  - GABA působí inhibičně, dopamin excitačně (i glutamát)
  - z toho plyne, že je-li nedostatečně tvořen dopamin v subst. nigra, striatum je málo excitováno a nedostatečně inhibuje globus pallidus med., a to tím pádem nadměrně inhibuje thalamus — kůra není excitována → porucha přímé dráhy — uplatňuje se tedy nepřímá, která má za úkol potlačit pohyb

Parkinsonova choroba

= hypokineticko hypertonický syndrom

= neurodegenerativní onemocnění postihující zejména lidi starší 60 let — dochází k urychlené apoptóze dopaminergních neuronů v pars compacta subst. nigrae

- klinicky se projeví až při zničení více jak 70% dopaminergních neuronů — čím je jich méně, tím jsou příznaky horší
- můžeme pozorovat depigmentaci ncl. ruber
- příznaky (viz výše):
  1. **klidový třes** – zhoršuje se s emocemi
     - postihuje hlavně prsty rukou = tremor (říká se mu „počítání peněz“)
  2. **rigidita** — hlavně flexorů
  3. **bradykineze, hypokineze, akineze**
  4. **nestabilita**
  5. **porucha chůze** — krátké šoupavé krůčky
  6. **únava, apatie**
  7. **hypomimie**
  8. **příznaky z poruch ANS**
     - **hypotenze, porucha inervace močového měchýře a střev → stáza moče + zácpa**
  9. **demence (20%)**

- příčina neznámá, předpokládá se vliv více faktorů:
    1. **exogenní toxiny**
    2. **ROS**
    3. **genetická predispozice** zvyšující senzitivitu k ROS
    4. **po lécích**

Hyperkinetické syndromy

= **hyperkineticko hypotonické**

- vznikají v důsledku nedostatečného (↓) inhibičního působení thalamu na kůru, při poruše cholinergních a GABAergních neuronů → důsledkem je převaha přímé cesty BG (která má za cíl vykonat, vytvořit, podpořit pohyb)

1. Huntingtonova chorea (chorea major)

- vrozená AD choroba
- způsobena **mutací genu HTT, který obsahuje více repetic tripletu CAG** než u normálního jedince (ten má **9–35 repetic**)
    - může dojít k situaci, kdy rodič má horní hranici normálního počtu repetic, avšak během meiózy dojde k vytvoření dalších repetic, a tak jeho potomek bude mít manifestaci tohoto onemocnění, přestože je jeho rodič zdravý
- gen HTT kóduje protein **huntingtin**, který je exprimován zejména v mozku → **hromadění huntingtinu způsobuje degeneraci striata a kůry mozkové**
- příznaky:
    1. **hyperkineze — chorea**
    2. **demence**
    3. **deprese** → často sebevražda

2. Wilsonova choroba (hepatolentikulární degenerace)

- vrozené AD onemocnění
- příčinou je mutage genu kódujícího **membránovou ATPázu pro měď (Cu)** → neefektivní vazba Cu na ceruloplazmin → **patologické ukládání Cu ve tkáních včetně BG a kůry** (dále v játrech, pankreatu, ledvinách, kostech, rohovce, příštítných tělíscích) → **atrofie putamen, poškození jater, hemolýza, Keiser-Fleischerův prstenec, mentální retardace**
- příznaky postižení BG (jinak viz otázku 21, 49, nebo ctrl+f):
    1. **dystonie**
    2. **rigidita**
    3. **hyperkinetické projevy**

3. Syndenhamova chorea (chorea minor) — tanec sv. Víta

- **postižení striata jako následek streptokokové infekce** — postižení corpus Luysii a na ncl. subthalamicus (↓GABA)
- vzniká u dětí školního věku jako jeden z příznaků **revmatické horečky**
- akutní průběh, akutní charakter
- příznaky — akutní chorea, obvykle po 3-4 měsících příznaky vymizí a jsou reverzibilní
    - choreatické, atetotické pohyby
    - hemibalismus

Poruchy mozečku

- projevy:
  - **poruchy rovnováhy**, intenční třes
  - **hyperkineze** a **akineze**
  - **hypotonie**
  - poruchy stoje, široká baze ve stoji
  - spontánní deviace na stranu mozečkové léze
  - **hypermetrie** (přestřelování)
  - **adiadochokineze** — neschopnost provádět pohyby vyžadující rychlé střídaní zapojení agonistů a antagonistů
  - **titubace** — kolísání při stoji, neobratnost
  - pomalá nesrozumitelná řeč
  - **nystagmus**
- příčiny:
  1. **infarkt (ischemie)**
  2. **hemoragie**
  3. **nádory**
  4. **vrozené poruchy**
  5. **poruchy myelinizace (sclerosis multiplex)**

63 — Patofyziologie poruch vegetativního a limbického systému

Autonomní nervový systém (ANS, vegetativní VNS)

- převážně eferentní systém — ovlivňuje **tonus hladké svaloviny** v cévách a ve vnitřních orgánech, **sekreci exokrinních žláz**, včetně žláz **potních** a **metabolismus** či i **membránový potenciál některých buněk**

Sympatikus (SNS)

- sympatikus může být aktivován **emocemi**, **↓TK** (hemoragický šok), **hypoglykémií**
  - **feochromocytom** může vytvářet a vydávat NA
  - **sympatomimetika** a **sympatolytika** mohou ovlivňovat aktivitu sympatiku
  - **při bolestech** aktivace sympatiku vyvolá doprovodné vegetativní reakce
- sympatikus má **presynaptický neurotransmiter** acetylcholin **ACh** a **postsynaptický neurotransmiter** noradrenalin **NA** (výjimečně adrenalin, a v potních žlázách má dokonce ACh)
- někde působí jako vazokonstriktor a jinde zase jako vazodilatátor — to je dáno tím, jaké **adrenergní receptory** jsou v daném orgánu:
  - **β_1 — působí pozitivně** batmotropie, inotropně, chronotropně, dromotropně + **lipolýza**
  - **α_1 — vazokonstrikce periferie a splanchniku** (cév v kůži, plicích, ledvinách, střevě a pohlavních orgánech) + **mydriáza**
  - **β_2 — vazodilatace** cév v srdci, svalech a játrech + **bronchodilatace**
  - **α_2** (přes ACh) — **pocení,** vazodilatace
- účinky sympatického ANS:
  1. ↑TK, kůže je následkem vazokonstrikce bledá
  2. stimulace sekrece potu a slin, napřimování chlupů, zvedání víček, rozšiřují se pupily
  3. dilatace bronchiální a děložní svaloviny
  4. útlum činnosti svaloviny střev, stimulace kontrakce sfinkterů střeva a močového měchýře
  5. kontrakce semenného váčku a ductus deferens — ejakulace (erekci dělá PSNS)
  6. vznik svalového třesu
  7. stimulace odbourávání glykogenu v játrech a svalech, lipolýza, výdej glukagonu, kortikotropinu, somatostatinu, reninu, útlum sekrece inzulinu a histaminu
  8. usnadňuje mobilizaci leukocytů a agregaci trombocytů
- poruchy funkce sympatického ANS:
  1. porucha regulace TK → ortostatická hypotenze
  2. porucha termoregulace pocením i porucha tvorby slz
  3. dyspeptické potíže (hlavně z DM)
  4. porucha vyprazdňování močového měchýře
  5. porucha erekce
  6. další — intenzivní míšní bolest (kauzalgie), mydriáza/mióza, tachykardie

Hlavní funkce ANS

Orgán	SYMPATIKUS		PARASYMPATIKUS	
	Receptor	Odpověď	Receptor	Odpověď
SRDCE				
SA uzel	β_1	zrychlení	M_2	zpomalení
svalovina síní		↑kontraktilita		↓kontraktilita
AV uzel		↑automaticita		↓rychlost vedení
svalovina komor		↑automaticita, ↑kontraktilita		↓automaticita, ↓kontraktilita
HLADKÁ SVALOVINA CÉV				
kůže, sliznice, vnitřní orgány	α_1, α_2	vazokonstrikce	nejsou inervovány	
kosterní svalstvo	β_2	vazodilatace		
PLÍCE				
svaly trachey a bronchů	β_2	relaxace		kontrakce
sekrece žláz bronchů		inhibice	M_3	stimulace
GIT				
svalovina	α_2, β_2	relaxace, ↓motilita	M_3	↑tonus, ↑motilita
svěrače	α_1	kontrakce		relaxace
	β_2	relaxace		
UROGENITÁL				
m. detrusor	β_2	relaxace	M_3	kontrakce
svěrače	α_1	kontrakce		relaxace
OKO				
nitrooční tlak		zvýšení		snížení
m. dilataror pup.	α_1	mydriáza		
m. sfincter pup.			M_3	mióza
m. ciliaris	β_2	akomodace do dálky		akomodace na blízko
ŽLÁZY				
slinné	α_1	slabá stimulace sekrece	M_3	silná sekrece
slzné				
ostatní				
játra	β_2	glykogenolýza, glukoneogeneze		
tuková tkáň	β_2, β_3	lipolýza		

- **současná silná aktivace sympatiku (vazodilatace ve svalech) a parasympatiku (bradykardie) → přechodná ztráta vědomí** (**mdloba**)
  - poruchy se mohou objevovat:
    a) **generalizovaně**
    b) **segmentálně**
    c) **místně**
  - příčiny:
    1. **poškození na úrovni mezimozku**
    2. **poškození mozkového kmene/míchy**
    3. **poškození ganglií**
    4. **poškození postgangliových vláken**
    - **většinou získaná onemocnění** (někdy i vrozená)

Periferní poruchy ANS

- příčiny:
  1. **Diabetická neuropatie**
  2. **Amyloidóza**
  3. **Alkoholismus**
  4. **Poranění → může vést k šoku a k nadměrně aktivitě SNS**
  5. **Idiopatická**
- projevy:
  - **hlavně poruchy vazomotoricky (vazodilatace či vazokonstrikce) →…**
  1. **místní ischemie** — uplatňuje se při tvorbě žaludečních erozí a vředů
     - **ischemie při šoku, stresu → ischemické poškození tubulů ledvin**
  2. **místní hyperemie** → ohřátí prokrveného místa
  3. **lokální zpomalení toku krve** → cyanóza (↑deoxyHb)
  4. **lokální edém**
  5. **dyspeptické potíže (typické pro DM)**

1. Hirschprungova nemoc (megacolon congenitum)

- chybí gangliové buňky v plx. Meissneri i plx. Auerbachi v tlustém střevě → chybí peristaltika → hromadění potravy → dilatace střeva (megacolon)

2. Achalázi jícnu — též viz otázku 30

- zánik gangliových buněk n. X → nedostatečné uvolnění svaloviny jícnu → porucha pasáže sousta

3. Raynaudova choroba

- idiopatická porucha inervace cév
- projevuje se **silnou vazokonstrikcí tepének při chladu → vede ke zbělání prstů až k ischemii**
- **naopak vazodilatace žil způsobuje hyperémii a zpomalení toku krve + cyanóza**

Míšní poruchy ASN

- **příčiny a projevy:**
    1. **léze krčního sympatiku — Hornerova trias:**
        1. **mióza**
        2. **<u>ptóza víčka</u>** na postižené straně
        3. **zdánlivý enoftalmus**

        + vazokonstrikce a chybí pocení
    2. **podráždění krčního sympatiku**
        - například při poruchách páteře, při změnách velikosti tyroidey
        - **mydriáza**, **exoftalmus** (způsobený rozšířením ošní štěrbiny)
          + vazokonstrikce v obličeji
    3. **postižení sakrálních segmentů míchy**, tj. postižení PSNS
        - například po úrazu s transverzální míšní lézí
        - poruchy mikce → retence moči → inkontinence z přeplnění (ischuria paradoxa)
        - poruchy defektace → chabá obrna sfinkterů → inkontinence stolice →→ ileus
- k některým poruchám dochází na základě **autonomních reflexů**
    - například **při bolesti** bude **a) z aktivace SNS** mydriáza, centralizace oběhu i snížená motilita žaludku a sekrece GIT žláz, **b) z aktivace PSNS** i nauzea, zvracení a zvýšená sekrece slz
    - při **renální kolice** bude reflexně způsobená **anurie** v druhostranné ledvině, protože vlivem SNS dojde k ↓GF v druhé ledvině

Centrální poruchy ANS

Poruchy ANS na úrovni oblongaty

- v oblongatě je **vazomotorické centrum, KVS centrum, jádro n. X, centrum pro zvracení**, **dechové centrum** atd.
- **příčiny — <u>nitrolebeční hypertenze</u>** → oblongata je vtlačována do foramen magnum → povede ke **zvýšení tonu vagu**
- **projevy —** souhrnně jako **<u>syndrom bulbární paralýzy</u>** – tj. porucha dýchání, arytmie, porucha regulace TK, porucha sekrece slin atd…

Poruchy ANS na úrovni mezencephala a diencephala

- součástí diencephala je **<u>hypothalamus</u> s <u>hypofýzou</u>**, **talamus**, **epitalamus** i **epifýza**
    - v hypothalamu je **centrum hladu/sytosti**, **termoregulační centrum**, **centra pro látkovou přeměnu a centrum vazomotoriky** → projeví se to na různých úrovních (například ↑TT, hypertenze)

Hypothalamus — centrum ANS

- **hypothalamus integruje vegetativní, endokrinní a somatomotorické funkce těla**
    - zodpovědný za regulaci různých homeostatických funkcí (například příjem potravy, hospodaření s elektrolyty a vodou, termoregulace, cirkadiální rytmy)
    - jeho funkce jsou přizpůsobeny požadovaným vzorcům chování (reakce „fight and flight“, nutritivní či sexuální chování) — vyvolány především neurony limbického systému

Léze hypothalamu

- následek **tumorů, traumat** nebo **zánětů**

a) léze předního hypothalamu

- **poruchy <u>termoregualce</u> a cirkadiální rytmicity** — zničení ncl. suprachiasmaticus
- projevují se mimojiné **nespavostí**
- **<u>pocit žízně</u>** — léze ncl. supraopticus a paraventricularis — **vyřazení produkce ADH** a oxytocinu

b) léze intermediálního hypothalamu

- poruchy **<u>termoregulace</u>** a **<u>pocity žízně</u>**
- **omezení výživy:**
  - **léze laterální části — ↓pocitu hladu** – žádný popud k přijímání potravy, nedostatečně se živí a hubnou (vzácně až anorexie)
  - **léze mediální části — žravost** a prostřednictvím hyperkalorického přívodu potravy vznik obezity (vzácně)
- **poruchy tvorby paměti a emocí**

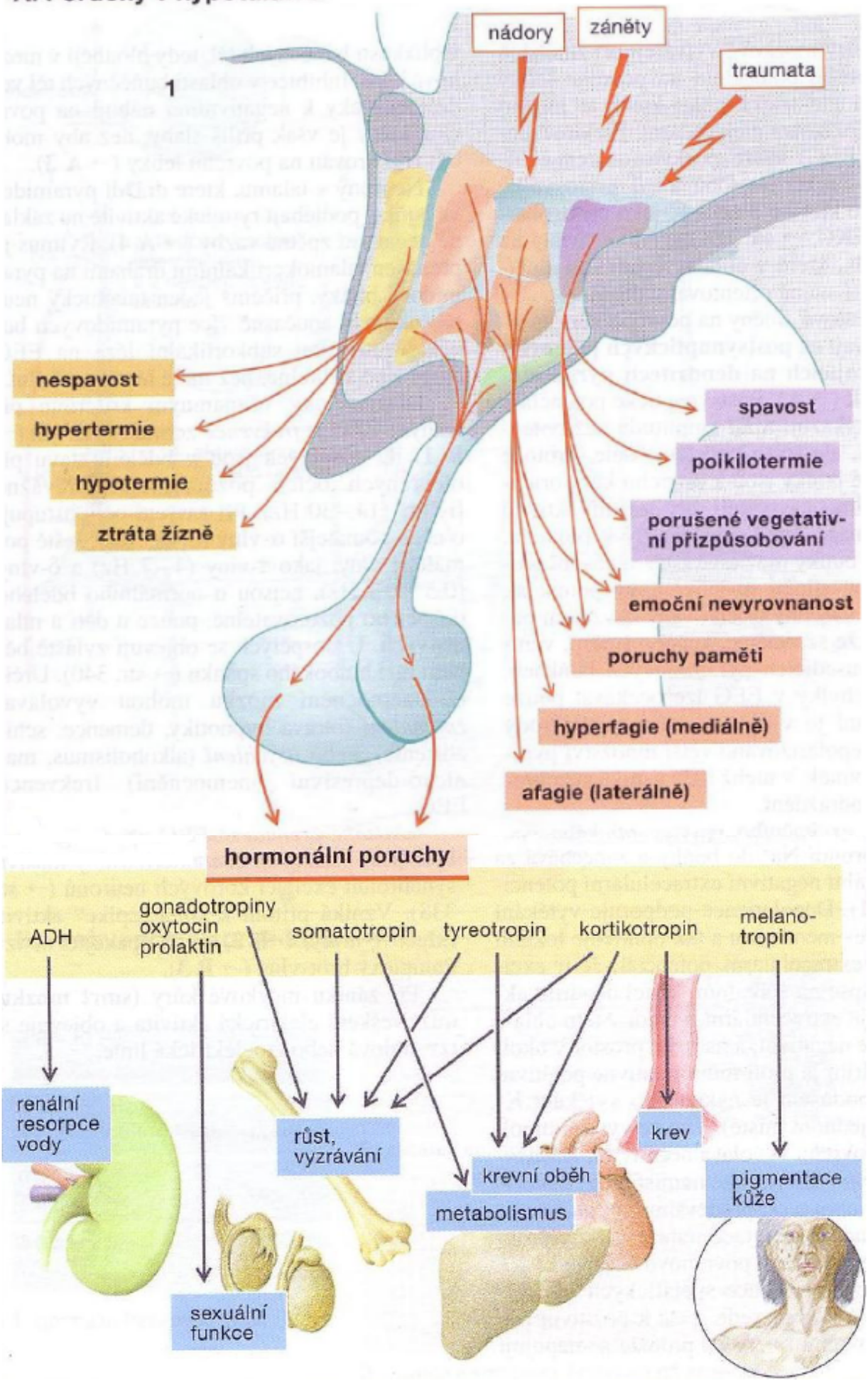
c) léze zadního hypothalamu

- **vegetativní** a **emocionální poruchy**
- **poikilotermie** (neschopnost udržení stálé tělesné teploty), **nespavost**, výpadky paměti

+ poškození výdeje hypothalamu hormonů

- **výpadek produkce ADH** → například diabetes insipidus
- porušená sekrece **gonadotropinů**:
  - ↑uvolňování sexuálních hormonů → předčasné pohlavní dozrávání
  - ↓výdej → poruchy sexuálního dozrávání a neplodnost
- **pohlavní hormony, somatotropin, hormony štítné žlázy** podporují růst do délky
  - ↓ koncentrace → brždění růstu
  - omezené uvolňování → zpomalení uzavření epifyzárních štěrbin, ale i při počátečním pomalejším růstu může nakonec vést k obřímu vzrůstu (kortikotropin prostřednictvím kortizolu tlumí růst do délky)
- především **STH**, **hormony štítné žlázy** a **kortikotropinem** regulované hormony kůry nadledvin zasahují také do metabolismu — porušený výdej → rozsáhlé poruchy metabolismu
- hormony štítné žlázy a kůry nadledvin → výrazný vliv na krevní oběh
- hormony kůry nadledvin působí také na krevní buňky → ↑ erytrocyty, ↑trombocyty, ↑neutrofily a ↓ lymfocyty, ↓plazmatické buňky a ↓eosinofily
  - → ovlivňují transport O_2 krví, zástavu krvácení a imunitu

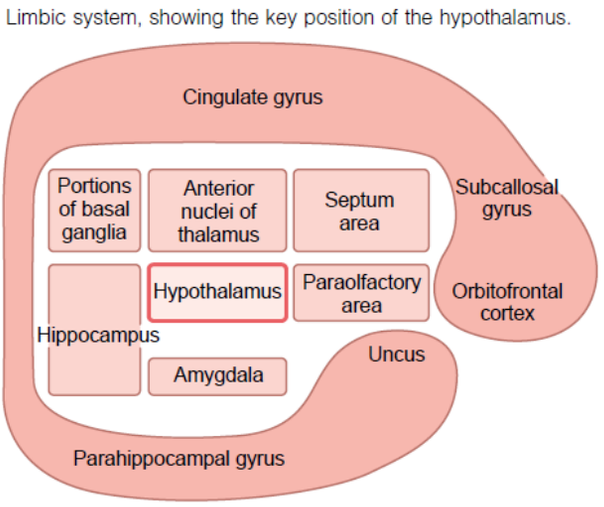
A. Poruchy v hypotalamu



Limbický systém

= část mozkové kůry (**orbitofrontální oblast**, **gyrus cinguli**, **hippocampus**, **gyrus parahippocampalis**, **gyrus pyriformis**) a některé podkorové oblasti (**septum**, **amygdala**, **hypotalamus**, **přední talamus**)

- v časných fázích embryonálního vývoje jsou hipokampus, septum, amygdala i hypotalamus uloženy těsně vedle sebe
- dráhy, které je navzájem propojují, jsou přímé a krátké
- s vývojem předního mozku jednotlivé části limbického systému oddálily a vznikla velmi složitá organizace často velmi dlouhých vnitřních spojů.



- **získává aferentní signalizaci ze všech vegetativně řízených orgánů, z korových oblastí a je citlivý na řadu humorálních faktorů**
- **eferentní vlákna kontrolují RF a hypotalamická jádra — corpora mamillaria** a **hypofýzu** — výdej hypofyzárních hormonů (regulují hypotalamo-hypofyzární osu)
  + spojení s thalamem (a kůrou) i substantia nigra mesencefala
  - je napojen na ANS
- vedle vegetativně-regulační funkce je **zodpovědný za emocionální chování** a zřejmě i imunitní procesy (vliv hipokampální formace)
- významný je rovněž vztah limbického systému k paměťovým okruhům, nejznámější je tzv. **Papezův okruh**
- funkce — **regulace emočních stavů** (strach, zlost, charakterovou poddajnost či vzpurnost, sexuální chování) určuje **uvědomování si sebe sama** zaznamenáváním a vnímáním viscerosenzitivních impulsů, podstatná účast v **paměti**
  - všechny tyto funkce mohou mít svou odpověď pouze v motorice somatického nebo v činnosti vegetativního systému
  - tzn. zlost nelze vyjádřit jinak než motoricky (například zaťaté pěsti) nebo mimovolně vegetativním systémem (například roztažením cév s následným zrudnutím nebo naběhnutím cév na spáncích + snadno zapomeneme na provedení svěřených úkolů)

Poruchy limbického systému

1. **psychosomatická onemocnění**
   - potlačování agrese, vzteku, sexuality vede k ↑tonu SNS, hypertonii a tvorbě stresových vředů, může také ↑tonus PSNS s GIT příznaky, s projevy astma bronchiale
2. **poruchy chování**
   - **Klüver-Bucyho syndrom** – selektivní **léze celé amygdaly** vyvolají změnu v chování, přehnanou reakci na všechny objekty, hypoemocionalitu, ztrátu strachu, ztrátu sociálního postavení, společenskou izolaci, hypersexualitu a hyperoralitu
   - porucha časné paměti, abnormální orální tendence, porucha optického rozlišování předmětů, afektivní zvraty,
3. **halucinace, iluze a psychózy** — při poruše dopamin-serotoninergní rovnováhy dochází k postižení mezencefalické dráhy
4. **psychomotorická epilepsie** — ložisko bývá lokalizováno v amygdale či v hypokampu s iradiací do septohypokampálního okruhu

Septum

a) **léze septa → potlačování agrese, vzteku, sexuality**

b) **dráždění septa → agrese**

Gyrus cinguli

a) **stimulace gyrus cinguli** → ↓dýchání a cirkulace, změny peristaltiky a sekrece GIT, mydriasa, změny svalového tonu a pohybové aktivity (většinou inhibice), agresivní chování

b) bilaterální zničení u opic → krotká, sociální kontakty nenavazující zvířata

- **chirurgická cingulotomie** byla používaná u pacientů s chronickou bolestí (konvenčně nezvládatelnou), současně zlepšovala deprese

Amygdala

= okno, kterým limbický systém pozoruje místo člověka v okolním světě — na polovědomé úrovni uvádí v soulad skutečné postavení a možnosti konání jedince s jeho vlastními představami a motivačním úsilím → je zdrojem celého spektra emočních reakcí, pohybujících se od pocitu libosti až ke strachu a hněvu

- jádro netvoří funkční jednotku — je složeno ze skupin jader:
  1. **basolaterální jádra** funkčně souvisí spíše s vědomím
     - stimulace — probuzení a zvyšující se pozornost (zvedání hlavy, mydriasa, rozhlížení se na druhou stranu než je dráždění); silná stimulace provokuje **strach**
       - strach lze vyvolat nejen drážděním amygdaly, ale i temporální kůry (která je na amygdalu napojena)
       - známé jsou pocity strachu před temporální epilepsií
  2. **jádra centrální a mediální** souvisí spíše s funkcemi autonomními
     - stimulace — mlaskání, slinění, olizování, žvýkací pohyby, vyprázdnění rekta a měchýře, inhibice volních pohybů; silná stimulace provokuje zuřivost
  3. **korové jádro** souvisí s čichovými reakcemi
- destrukce způsobují zvýšenou krotkost a redukci agresivity, hypersexualita (lézí kůry těsně vedle amygdaly)
- léze vyvolávají poruchy paměti a učení, mizí pocit strachu
- amygdala je jednou ze struktur CNS s **největší hustotou receptorů pro sex hormony** (ty jsou rozpustné v lipidech a prostupují membránou buněk i buněčnou bariérou)

Hipokampální formace

- vývojově patřil k čichovému analyzátoru, na jehož základě se zde tvořila závažná rozhodnutí, určující vztah k určitému objektu jakožto zdroji potravy, cíli sexuálního chování, zdroje nebezpečí
- posupně převzal úlohu rozpoznávat to nové a důležité ze všech signálů a řídit reakci na přicházející podnět — později se zde začala tvořit rozhodnutí – přenos informace z krátkodobé paměti do jejích trvalejších složek
- **hlavní rolí je učení a paměť**
  - nejdůležitější pro většinu druhů paměti, ale pro naučení se pohybům se neobejde bez mozečku
  - klinická i experimentální pozorování ukazují, že neexistuje „paměťové centrum“, dobře uložené informace jsou uloženy v distribuované formě a jsou-li již uloženy, hipokamu není dále potřeba; čas potřebný k tomuto uložení není znám (odhad 1 rok)
- pro paměť jsou důležité další limbické struktury
  - pacienti s **Karsakoffovou psychózou** mají těžkou amnesii — výbled buněk v corpus mamillare, ncl. mediodorsalis thalami, amygdale, prefrontální kůře
- zajímavý je vliv na imunitní reakce

64 — Ataxie

TYPY, KLINICKÉ ROZLIŠENÍ, MANIFESTACE + PATOFYZIOLOGIE PORUCH CHŮZE

Ataxie

= porucha koordinace pohybů

- projevy — porucha zacílení, odměření, provedení optimálně úsporného pohybu, v klidu se projevuje ↓stabilitou
- **příčiny —** je způsobena **lézí vestibula, mozečku nebo proprioceptivních drah**

Typy ataxie

1. Proprioceptivní (spinální) ataxie

- spinální ataxie vzniká při **poruše zadních provazců míšních —** tzn. když je **porušeno hluboké čití**, ale povrchové čití je zachováno
- doprovází **<u>syndrom zadních míšních provazců</u>**
- příčiny:
  1. **neuroanemický syndrom z nedostatku vitaminu B_{12}**
  2. **roztroušená skleróza (sclerosis multiplex)**
  3. **neurosyfilis (tabes dorsalis)**
  4. **infekce HIV**
- klinický obraz:
  1. **titubace** — kolísání ve stoji či při chůzi
  2. **poruchy stoje i chůze** → hrozí pád a zranění; zvýrazní se při chůzi ze schodů, v terénu
  3. **chůze o široké bázi**
  4. **neschopnost udržet směr — „námořnická chůze“**
  5. **nadměrné vymršťování DKK**
  6. **Pozitivní <u>Rombergův příznak</u>** — tj. kolébání a nerovnováha těla při stoji snožmo a pomalá chůze

2. Cerebellární ataxie

- příčinou je **léze mozečku či jeho drah**:
  - dráhy do mozečku:
    1. tr. spino-cerebellaris — informace o **poloze trupu** a **končetin**
    2. tr. vestibulo-cerebellares — informace o **pohybu těla v prostoru**
    3. fronto-cerebellární dráhy – informace o **zahájení pohybu**
  - části mozečku:
    1. **vestibulocerebellum** — odpovídá za **kontrolu rovnováhy**
    2. **paleocerebellum —** odpovídá za **napětí antigravitačního svalstva**
    3. **neocerebellum —** odpovídá za **zahájení a provedení volního pohybu**
- klinický obraz:
  - **a) porucha funkce flokulo-nodulárního laloku a paleocerebella**
    - poruchy stoje způsobené **hypotonií** svalů, většinou provázeny **hyporeflexií** — stoj je nejistý o široké bázi
    - držení těla — **spontánní deviace na stranu mozečkové léze**

- chůze vrávoravá a nejistá se širokou bází, **tendence k pádům** na jakoukoli stranu
- **problémy při změně polohy těla** způsobené poruchou koordinace axiálního svalstva
- na rozdíl od spinální ataxie se **nehorší při zavřených očích**

b) porucha funkce neocerebella

- zpomalené zahajování a opožděné zastavení pohybů → **hypermetrie** = přestřelování pohybu (narozdíl od hypometrie u parkinsonismu)
- **telebradykinesis** — zpomalování pohybu před jeho cílem
- **terminální tremor** — třes dostavující se a zhoršující se těsně před cílem
- **intenční třes** — ten vzniká při provádění cíleného pohybu
- **dysmetrie** — problém se zacílením pohybu
- **dyskoordinace** — problém součinnosti svalů agonistů a antagonistů při pohybu
- **adiadochokineze** — neschopnost provádět správně rychle alternující pohyby, které vyžadují rychlé a opakované přepojování aktivity svalových agonistů a antagonistů
- **deviace chůze + nystagmus na stranu mozečkové léze**
- **„rebound fenomén“** — pacient působí určitou silou proti nějakému odporu, ale když tento odpor odstraníme, tak není schopen rychle reagovat a tedy rychle snížit svou sílu
- adiadochokineze + asynergie + hypermetrie → celková neobratnost, nepřesnost a neúměrnost při provádění pohybů
- skandovaný zpěv — šeptá → výkřik
- **nehorší se při zavřených očích**

- příčiny:
  1. **vakuslární** — ischemie, hemoragie
  2. **nádory** — nádor mozečku, útlak mozečku nádorem nebo porucha cirkulace liquoru rostoucím nádorem → zvýšení intrakraniálního tlaku až vznik hydrocefalu
  3. **poruchy myelinizace**
  4. **sclerosis multiplex, akutní diseminovaná encefylomyelitida** (u dětí po infekci varicelou)
  5. **toxické vlivy** — alkohol, metabolické změny
  6. **vrozené malformace**

3. Vestibulární ataxie

- poškození labyrintu
- **příčiny — kinetózy, nádor, zánět, intoxikace**
- příznaky:
  1. **porucha vnímání rovnováhy a orientace v prostoru, porucha směru pohybu → padá na stranu léze**
  2. **tinitus a vertigo — závratě**
  3. **nystagmus**
  4. **hypacusis — nedoslýchavost, úbytek sluchu**
  5. **vegetativní příznaky**
  6. **pozitivní Rombergův příznak**

Chůze

= složitý, složený dynamický pohybový stereotyp

- pohyb lokomoční — skládá se z jednotlivých kroků
- využívá pravidelného střídání pohybů na DKK — ale zapojen je i trup a HKK
- k jejímu optimálnímu průběhu je třeba **koordinace na všech úrovních řízení motoriky** — na pyramidové i extrapyramidovém systému
- regulační okruhy — současně mícha, mozkový kmen, mozeček, BG, talamus, mozková kůra → aktivace všech proprioreceptorů a exteroceptorů
- mimořádný význam mají **mozeček** a **bazální ganglia**

Poruchy chůze

- vznikají jako následek poruchy některého z řídících okruhů na ose CNS – PNS – svaly
- typy:

a) Spastická chůze — centrální obrna

- **léze v průběhu pyramidové dráhy Þ**
- CMP, DMO

1. **monoparetická** — abdukčně-extenční držení DK, cirkumdukce
2. **paraparetická — nůžkovitá, digitigrádní chůze** (podkladu se dotýkají pouze prsty) = Mikláš

b) Paretetická chůze — periferní obrna

- **léze periferního motoneuronu** (poliomyelitida, amyotrofická laterální sklerosa, otrava botulotoxinem)

1. **monoparetická — podlamování končetiny v koleni, tahání končetiny za sebou**
2. **paraparetická — podlamování obou DKK, chůze bez opory nemožná**

c) Atatická chůze

- **léze zadních míšních provazců**
- **léze mozečkové**
- **léze vestibulární**
- chůze „opilce“ či „námořníka“ — široká báze, nestejná délka kroků, nadměrné vymršťování DKK, tendence k pádům

d) Parkinsonská chůze



- hypokinetická porucha extrapyramidového motorického systému
- krátké drobné krůčky
- končetiny i tělo v semiflexi
- chybění fyziologických souhybů HKK
- tendence k pádům dopředu
- přešlapování na místě při zahajování chůze
- hypsometrie

e) Choreoatetotická chůze

- hyperkinetická porucha expů — Huntingtonova chorea
- **chorea** — rychlé, trhavé pohyby aker HKK i DKK, připomínající bizardní tanec
- **atetóza** — pomalejší hadovité pohyby proximálních svalových skupin končetin

f) Myopatická chůze

- postižení příčně pruhovaného svalstva — myodystrofie Duchennova, Beckerova
- kolébavý „kachní“ ráz chůze, obtížná chůze do schodů

g) Artralgická chůze

- bolestivé postižení jedné DK či míšního kořene — podvrtnutý kotník, ischialgické syndromy
- ve snaze ulevit bolesti pacient přenáší váhu na nebolestivou DK

h) Hysterická chůze

- účelová simulace poruchy chůze
- bizardní kolísání
- pády směrem k záchraně
- provazolezecká chůze

65 — Kvantitativní a kvalitativní poruchy kognitivních funkcí

+ DEMENCE, PORUCHY ŘEČOVÝCH FUNKCÍ, PATOFYZIOLOGIE PORUCH SPÁNKU

Kognitivní funkce

- zahrnují:
  1. **myšlení**
  2. **paměť**
  3. **učení**
  4. porozumění
  5. vnímání okolního světa a sebe samého
  6. získané činnosti — čtení, psaní, počítání, malování…

Paměť

= proces ukládání, uchovávání a vybavování si informací podnětů, zkušeností

- základní jednotkou neuronální paměti je **paměťová stopa** (je představována konkrétními synapsemi v CNS zejména v limbickém systému — hippocampus a parahypocampální formace)
- 2 formy paměti:
  1. **Deklarativní forma paměti (explicitní)**
     - paměť **pro fakta** (kdo, co) **a události** (kdy, kde)
     - ukládá informace, které musí být vědomě vyvolávány
     - například potřebná pro opětovné poznávání určitých věcí (jablko, zvíře, obličeje)
  2. **Procedurální forma paměti (implicitní)**
     - ukládání **percepčních a pohybových zručností** (jak?)
     - informace se vybavují bez vědomého úmyslu (**automaticky**)
     - například emoční paměť, percepční paměť, motorická paměť
     - nepotřebuje žádnou vědomou aktivitu pro ukládání a reprodukování
     - podílejí se BG, mozeček, motorická kůra, amygdala (emocionální reakce),…
- 2 typy paměti:
  1. **Krátkodobá paměť (pracovní)**
     - jen přechodná, dočasná, protože **nevyžaduje strukturální změny nervové tkáně**
     - obecně informaci udržujeme v krátkodobé paměti do doby, než je informace **a) zapomenuta** nebo **b) uložena do dlouhodobé paměti**
     - **Millerovo magické číslo 7 ± 2 položky**
  2. **Dlouhodobá paměť**
     - **opakováním informace se vytváří paměťová stopa**
     - pro přepis z krátkodobé je nezbytný **hippokampus**
     - je **rezistentnější k patologickým procesům** než krátkodobá

Amnézie

= částečná nebo úplná ztráta paměti

1. **Anterográdní amnétie** — porucha uchování nových skutečností
2. **Retrográdní amnézie** — porucha vybavování starších skutečností, které byly zapamatovány před začátkem postižení

- příčiny amnézie:
  1. **úraz —** po úrazu mozku (může být antero- i retrográdní)
  2. **neurodegenerativní onemocnění**
  3. **otrava chemickými látkami, drogy, léky** (například otrava CO)
  4. **ischémie a hypoxie —** např. infarkt a. cerebri posterior (zásobuje hippokampus)
  5. **alkoholismus** → vede ke **Korsakově psychóze**
  6. **zánět**
  7. **deficit vit. B_1**
  8. **psychogenní —** například po značně stresové situaci (uvidíš po zkoušce)

Poruchy paměti

1. Kvantitativní poruchy paměti

- projevují se **snížením či úplnou ztrátou <u>paměťové výkonnosti</u>** (event. i zvýšení)

A) Hypoamnézie — ↓výkonnost paměti

a) globální hypoamnézie — postiženy jsou všechny kvantitativní ukazatele

b) parciální hypoamnézie — postiženy jsou jen některé z vlastností paměti

- nejčastěji při organickém postižení CNS (úraz, <u>únava</u>, hypnotika, některé ABT, alkohol, elektrošoky)

B) Hyperamnézie — ↑výkonnost — nepřiměřené pamatování si něčeho

- nadměrně a neúčelně zapamatování obsahů, které souvisí s bludnou produkcí
- selektivní hypermnézie se může vyskytovat u některých psychogenně podmíněných onemocnění
- například **posttraumatická stresová porucha** — jedinec má detailní vzpomínky na události netýkající se jeho traumatu

2. Kvalitativní porucha paměti

- projevují se poruchami paměti **s nepřesností a nespolehlivostí vzpomínek**
- informace jsou **špatně uložené, vzpomínka je zkreslená a nepřesná**

1. **Konfabulace** — doplňování chybějících vzpomínek vymyšlenými
   - výmysly, smyšlenky, které mají zaplnit mezery v naší paměti.
2. **Paramnézie** — tzv. **chorobné zkreslení** zapamatovaného obsahu
   - vybavená vzpomínka je pak nepřesná, zkreslená, je však <u>zachován subjektivní pocit</u>, že reprodukce je přesná, správná
3. **Ekmnézie — porucha časové lokalizace** pro danou paměťovou stopu
   - například pacient řekne, že byl na dovolené před 10 lety, ikdyž tam byl loni
4. **Kryptomnézie** se může vyskytnout i u psychicky normálních jedinců
   - pacient je přesvědčen o tom, že někdo něco udělal, přestože to udělal někdo jiný (nedělá to kvůli sekundárnímu zisku)
5. **Bájivá lhavost (pseudologia phantastica)** — sdělování vybájených zážitků, obvykle dramatické popisy, kde je pacient hlavním hrdinou

Demence

= **patologické snížení intelektuální kapacity jedince (↓IQ)**

- na rozdíl od Korsakovovy psychózy (tj. hlavně porucha **paměti**) jsou porušeny i **ostatní kognitivní funkce**
- může být buďto jako jeden (izolovaný) příznak anebo je součástí některého syndromu (jeden z mnoha příznaků)
- v podstatě každý patologický proces postihující mozkové hemisféry může způsobit demenci
- mezi první příznaky patří například **nepochopení situace, neschopnost vyřešit problém** (který by normálně ten jedinec vyřešil)

A) Kortikální demence

1. Alzheimerova choroba

= neurodegenerativní onemocnění postihující hlavně starší lidi

- **mozková kůra atrofuje**, obsahuje oblasti s chybějícími neurony, tzv. **senilní plaky** a v nich je nahromaděný **Aβ-amyloid**
- onemocnění se vyskytuje sporadicky (bez familiárního výskytu) ale v 5-10% dědičně
- **patogeneze — mutace pro gen APP vytvářející β-amyloidní peptidy —** tyto peptidy pak agregují a vytváří **Aβ-amyloid** → ten **aktivuje mozkové fagocyty (oligodendroglie)**, které pak produkují látky (jako například NO) **navozující apoptózu**
- příznaky — zhoršující se ztráta paměti, porucha orientace, řeči, nakonec změna osobnosti

2. Pickova nemoc

- na rozdíl od Alzheimerovi nemoci neatrofuje mozková kůra difuzně, ale atrofií je hlavně postižen **frontální a temporální lalok** — proto porucha pohybu a jazykových funkcí

B) Subkortikální demence

- jsou sdruženy s poruchami pyramidové i extrapyramidové dráhy, mozečku a motoriky

1. **Huntingtonova chorea**
2. **Parkinsonova choroba**
3. **Creutzfeld-Jacobova nemoc**
4. **HIV**
5. **nádory, toxiny**

Řeč

= **kognitivní funkce** řízená velkými oblastmi mozkové kůry — proces řeči je komplexní děj, který můžeme rozdělit na mluvenou řeč a psané slovo:

1. **porozumění mluvené řeči** – sluchový vjem snímán v **primární sluchové kůře**, poté je pochopen v senzorickém **řečovém centru (Wernickeovo centrum pro porozumění řeči)**
2. **porozumění psanému slovu** — vjem snímán **primární a sekundární zrakovou** oblastí, poté je vyhodnocen v **area 39**
3. **provedení řečového kódu — Brocovo motorické centrum pro tvoření řeči (area 44)**

- až u 80 % lidí jsou řečové funkce vázány na levou hemisféru

Afázie

= porucha řeči (tvorby či porozumění řeči)

- příčiny — traumatické nebo ischemické poškození (a. cerebri media) levé hemisféry

1. Wernickeova afázie (senzorická)

- vzniká při postižení temporálního laloku, kde je Wernickeovo centrum
- projevuje se tím, že pacient **nerozumí mluvenému ani psanému slovu — pacient hovoří plynule, ale nesrozumitelně**
- pacient působí jako cizinec nacházející se v zemi, kde mu nikdo nerozumí a navíc nerozumí ani sám své řeči

2. Brocova afázie (motorická)

- vzniká při postižení čelního laloku, kde je Brocovo centrum
- projevuje se tím, že pacient **rozumí mluvenému i psanému slovu**, ale sám není schopen mluvit ani psát

Spánek

= aktivní rytmický proces, během kterého se periodicky střídají 2 jevy:

1. **non-REM fáze (synchronní)** — slouží k regeneraci somatických funkcí
2. **REM fáze (paradoxní)** — slouží k regeneraci mozkových funkcí

- v dospělosti převažuje non-REM v poměru 4:1
- je nezbytný (nejdéle vydržel člověk 11 dní nespat, pak na to umřel)
- je nezávislý na zevních podmínkách — potlačena vnímavost, snížená aktivita SNS (takže mírná převaha PSNS)

Poruchy spánku

A) Insomnie

= snížení kvality i kvantity — charakteristická potíži s usínáním a/nebo předčasným probouzením (s příznaky podráždění, únavy atd.)

- příčiny:
  1. **úzkostná neuróza**
  2. **deprese**
  3. **u dětí, když mají roupy**

B) Hypersomnie

= zvýšení kvantity a kvality

- může být příznakem **organického** i **toxického poškození mozku** (ale i při neurózách – deprese)
- příčiny:
  1. **encefalitida**
  2. **epilepsie**
  3. **nedostatek orexinu**
- **narkolepsie** — záchvatocité epizody spánku (5–30 min) přes den
- **kataplexie** — emoce vyvolá ztrátu tonu a REM spánek

C) Kvalitativní poruchy spánku

- somnambulismus (náměsíčnost)
- noční děs a noční můra

Syndrom spánkové apnoe

= opakovaná (i 300x za noc) **dočasná zástava dechu** (**apnoická pauza**) v REM spánku trvající 15-90 s, po níž následuje krátké probuzení — p_aO_2 poklesne pod 6 kPa, saturace pod 70%

- apnoická pauza vede k přechoné hypoxemii → hypoxie vede k probuzení a náhlé obnově dýchání — **v okamžiku probuzení dochází k aktivaci sympatiku a mohutné adrenergní reakci (vlivem hypoxie a ↑p_aCO_2) → přechodné ↑TF a ↑TK → proto komplikace**, známky aktivace EEG
- spánek je fragmentovaný, chybí hluboká stadia non-REM spánku a chybí i REM spánek → nemocný je ospalý přes den

- často provází Pickwickův syndrom, může k ní docházet i u zdravých osob
- příčiny — nejčastěji vznik **přechodné obstrukce dýchacích cest v důsledku ochabnutí svalů v oblasti nazofaryngu (<u>obstrukční forma</u>)**, méně často **porucha ventilace během spánku (<u>centrální forma</u>) —** porucha činnosti dechových center ve spánku s následným znehybněním bránice a mezižeberních svalů a následným přerušením dýchacích pohybů z nedostatku jejich stimulace
  - u obstrukční formy pozorujeme zvýšené respirační úsilí, u funkční formy ne
  - predispozice — muži s krátkým krkem a obezitou nejčastěji mezi 40–60 lety, u žen je pravděpodobný ochranný účinek progesteronu
  - CAVE u novorozenců a kojenců (centrálního původu) je jednou z příčin náhlé smrti
- příznaky:
  1. zástavy dechu ve spánku, lapání po dechu, opakované probouzení (i chrápání)
  2. **bolesti hlavy po probuzení**
  3. únava, insomnie, nadměrná spavost
  4. xerostomie
  5. příznaky deprese
- důsledky a komplikace:
  1. **systémová arteriální hypertenze**
  2. **ICHS (syndrom spánkové apnoe mnohonásobně zvyšuje riziko KVS chorob)**
  3. **CMP**
  4. srdeční arytmie, srdeční selhání
  5. plicní hypertenze, cor pulmonale
  6. sekundární polycytemie
- terapie — přenosné respirátory, chirurgické úpravy anatomie horních cest dýchacích, léčba obezity, abstinence alkoholu před spánkem

66 — Patofyziologie poruch prokrvení mozku

MOZKOVÁ ISCHEMIE, MOZKOVÝ EDÉM

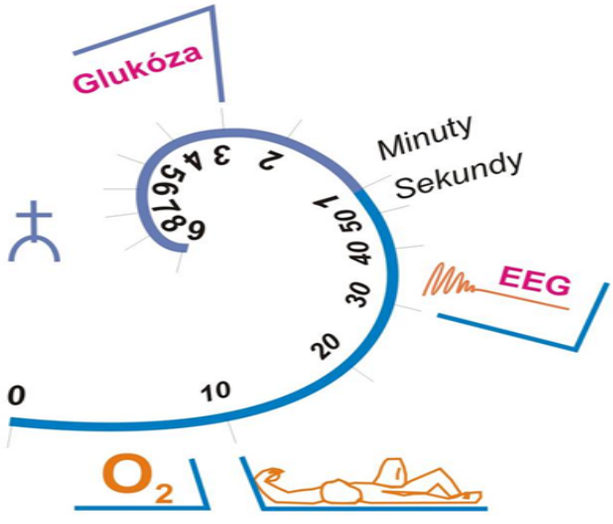
Ischemie mozku

- stálý průtok krve mozkem — **50 ml/min/100 g** (tj. 700 ml/min)
- tento průtok je zachován v rozmezí tlaku 60–150 mm Hg
- **funkční práh 20 ml/min/100 g** → pod 20 ml/min/100 g nastávají funkční ale reverzibilní změny
  - manifestuje se oploštěním záznamu EEG
- **infarktový práh 10 ml/min/100 g** → pod 10 ml/min/100 g po 5 min nastávají ireverzibilní změny

Spirála smrti

- **časový průběh** změn při ischemii mozku

Čas	Děj
8 s	spotřeba veškerého O_2
10-12 s	bezvědomí
30-40 s	vymizení odezvy na EEG
3-4 min	spotřeba veškeré glukózy, začíná smrt buněk
8-9 min	smrt mozku (u hypotermie později)



- výjimkou je **hypotermie** — snížen metabolismus

Reakce vazomotorického centra na hypoxii

- zprvu **masivní aktivace sympatické ANS** (tzv. **ischemická odpověď CNS**) — poslední krizové opatření pro zvýšení perfuze
- **po 15 min** se unaví a aktivita centra postupně vyhasíná

Etiologie lokální ischemie mozku

1. **ateroskleróza**
2. **trombóza, embolizace** (nejčastěji trombembolie)
3. **cévní spazmus**
4. **poruchy vlasnosti krve** (hyperviskózní syndrom…)
5. **vaskulitidy, aneuryzma, hemoragie**

Etiologie globální ischemie mozku

1. **okluze karotid**
2. **selhání cirkulace**
3. **selhání respirace (+ moc CO_2 tlumí dechová centra)**
4. **otrava CO**

Cévní mozková příhoda (CMP)

= soubor příznaků vznikající na podkladě mozkové ischemie

= 2. nejčastější neúrazová příčina mortality

- může být:
  - **A) ischemická (iCMP)** — například na podkladě trombózy
  - **B) hemoragická (hCMP)** — na podkladě prasklého aneuryzmatu

Klinický obraz

1. **spadlý koutek**
2. **hypomimie**
3. **porucha řeči**
4. **porucha motoriky**
5. **bolesti hlavy**
6. **závratě**
7. **poruchy zraku**

Klasifikace CMP

1. TIA (tranzitorní ischemická ataka)

- **epizoda fokálních** příznaků vyvolaná nedostatečnou dodávkou O_2 do CNS
- většinou na podkladě mikroembolizace nebo cévního spazmu
- **náhlý začátek, příznaky vymizí do 24 h a nezůstávají následky!**

2. RIND (reverzibilní ischemický neurologický deficit)

- upravuje se déle než 24 h
- nakonec nezanechává následky

3. Infarkt mozku

- deficit je trvalý a k úpravám nedochází (nebo jen mírné zlepšení)
- zanechává trvalé následky

Buněčné změny při ischemii

- ischemie = nedostatek O_2 — neschopnost aerobního metabolismu → **přechod na anaerobní (málo efektivní, výtěžek 2 ATP oproti 36) → vypotřebování ATP a nedostatek → porucha membránových ATPázových pupm → ↑Ca^{2+} a ↑Na^{+} v ICT, v ECT ↑K^{+} → apoptóza, nekróza neuronů**
- při lokální ischemii je kolem centrálního ireverzibilního poškození oblast tkáně, která je také zasažena hypoxií, ale ne tak moc, aby vznikaly ireverzibilní změny — tzn. je to oblast částečně nebo úplně reparabilní, tzv. **mozkový stín**

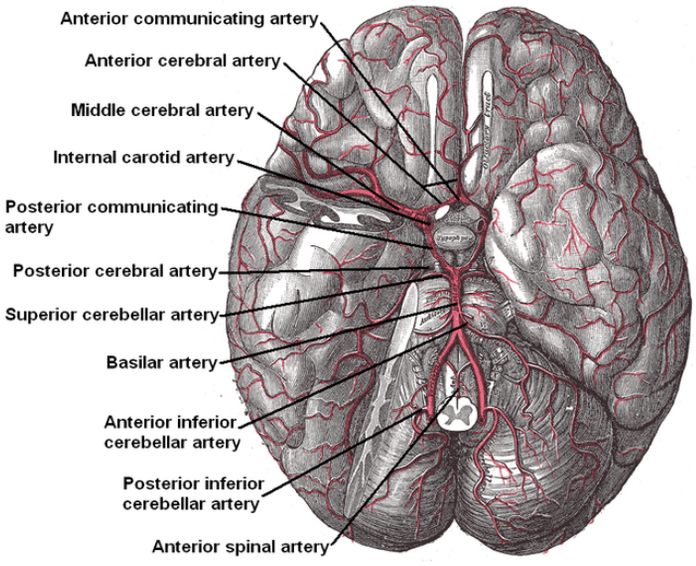
Terapie

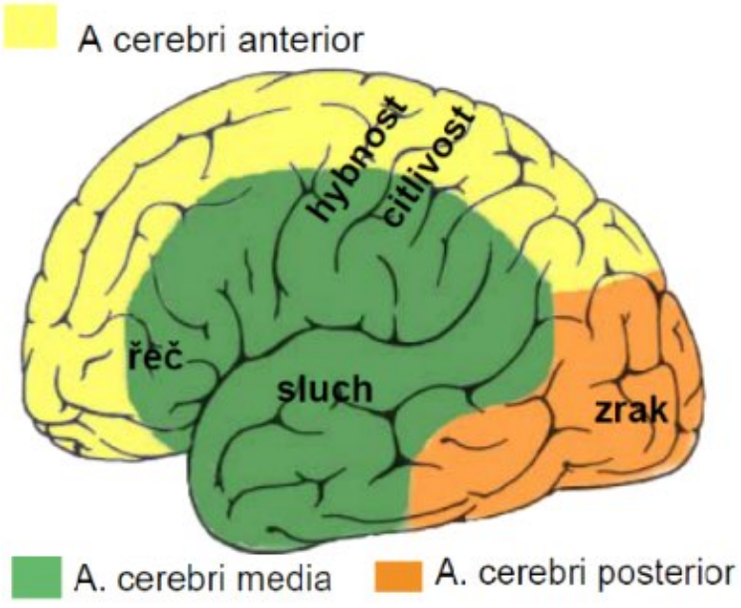
1. **trombolytická terapie**
   - pro-urokináza**, streptokináza**
   - **tkáňový aktivátor plasminogenu** (do 3 hodin!)
2. **neuroprotektiva – blokace části ICH kaskády**
   - blokátory NMDA kanálů (Mg) — ↓ aktivace
   - inhibitory NOS
3. **antitrombotická terapie (Acylpyrin)**
   - léčba epileptických záchvatů — benzodiazepiny; (záchvaty E náročné, ↑ potřeba O_2)

Klinická symptomatologie CMP

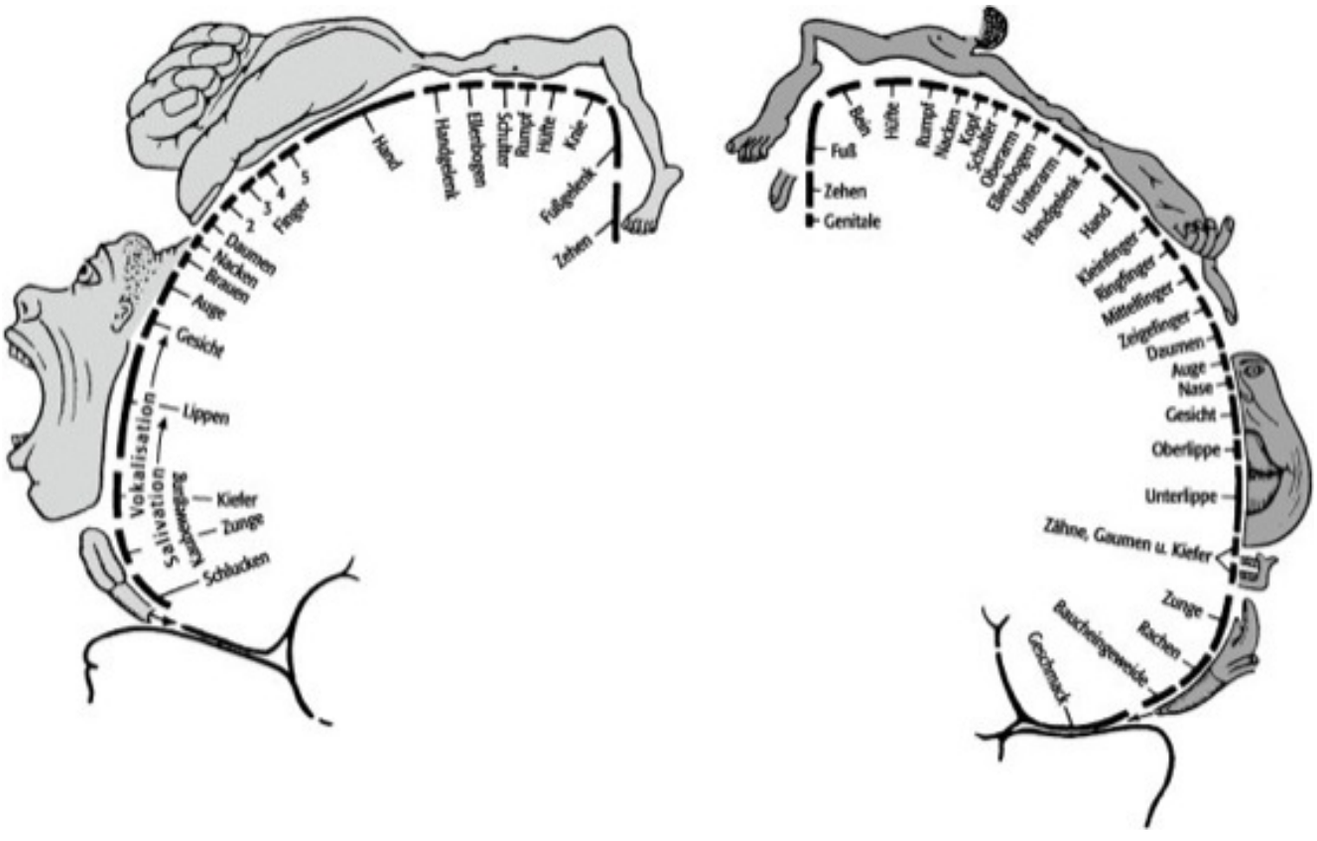
- dána podle postižené oblasti zásobené cévou
- **a. cerebri med. (nejčastěji)**
  - **kontralaterální svalová slabost a spasticita** (hlavně mimické svaly a akra mimo DK) a **hemianestezie**
    - z důvodu vyřazení laterálních gyrus praecentralis a gyrus postcentralis
  - **stočení očí** — z poruchy zrakových motorických polí (frontální okohybné pole)
  - **motorické a senzorické poruchy řeči (Brocova a Wernickeova area dominantní hemisféry)**
  - **poruchy prostorového vnímání**, **apraxie** a **hemineglekt** (parietální laloky), (hemineglekt = ignorování kontralaterální poloviny těla a okolí na této straně)
- **a. cerebri ant. (vzácná, spíš mysli na nádor)**
  - kontralaterální hemiparézy a výpadky čití (výpadek mediální části gyrus praecentralis a gyrus postcentralis)
    - hlavně DK (homunkulus má mezi hemisférami nohy)
  - obtíže při řeči (poškozením suplementární motorické kůry)
  - oboustranný výpadek vede poškozením dolní části frontálního laloku a části limbického systému k apatii
- **a. cerebri post.**
  - **poruchy zraku** (hlavně kontralaterální homonymní hemianopsie – primární zraková kůra)
    - při oboustranném uzávěru — oslepnutí
  - výpadky paměti (dolní spánkový lalok)
- **a. choroidea ant.**
  - **hypokineze** — postižení BG
  - **hemiparéza** — capsula interna
  - **hemianopsie** — tractus opticus
- **a. communicans post.**
  - k talamu – poruchy citlivosti
- **a. basilaris**
  - obrna všech končetin a očních svalů, kóma
  - infarkty větví a. basilaris mohou poškodit mozeček, střední mozek, Varolův most a medulu oblongatu — následky:
    - závrať, nystagmus, hemiataxie (mozeček a n.vestibularis)
    - Parkinsonova choroba (substantia nigra), kontralaterální hemiplegie a tetraplegie (pyramidová dráha)
  - ztráta bolestivého a tepelného čití v ipsilaterální polovině obličeje a kontralaterálních končetinách (n.V a tr. spino-talamicus)
  - hypakuze (n. cochlearis), ageuzie (n. tractus solitari), singultus (RF)
  - ipsilaterální ptóza, mióza a anhidróza obličeje (Hornerův syndrom při výpadku sympatiku)
  - paréza měkkého patra a tachykardie (n. X.), obrna jazyka (n. XII.), svěšení ústního koutku (n. VII.), šilhání (n. III. a VI)
  - pseudobulbární paralýza s obrnou svalů ale zachovaným vědomím

Anatomie mozkových cév





Motorický a senzitivní homunkulus



Mozkový edém

= **abnormální kumulace tekutiny v mozkovém parenchymu (intra- či extracelulárně)**

- mozek je po osifikaci lebečních švů obklopen nepoddajnou schránkou — objemové rozpínání už není více možné
- ↑IC nebo intersticiálního objemu nejprve probíhá na úkor **likvorového prostoru** (postupně kolabuje) → poté prudce → **↑nitrolební tlak**
  → následující stlačení cév vede rychle k **masivnímu omezení krevního průtoku** mozkem

Klasifikace

- podle rozsahu:
  1. **generalizovaný** — nejčastěji v důsledku hypoxie
  2. **ložiskový** — nejčastěji v důsledku kontuze a intracerebrálního hematomu
- podle patofyziologie:

A) Extracelulární mozkové edémy (intersticiální)

1. **Vazogenní**
   - příčina — nádory a záněty mozku, infekce, infarkty mozku
   - patogeneze — **↑permeabilita mozkových kapilár → zvýšená filtrace proteinů → ↑onkotický tlak intersticia → intersticiální otok**
     - nebo při poruše HEB, kdy se normálně pevná spojení tight junctions rozvolňují a tekutina uniká do intersticia
2. **Intersticiální**
   - patogeneze — vzniká při **akutním bloku odtoku liquoru → obstrukční či hyporesorpční <u>hydrocefalus</u> → narůstá hydrostatický tlak liquoru →** přestupuje **transependymálně z komor do bílé hmoty**
   - **příčiny — trauma, hemoragie, infekce, nádory**
3. **Hydrostatický**
   - vzniká při **akutní systémové hypertenzi** zvýšením hydrostatického tlaku krve nebo při městnání krve v žilách → v obou případech nedochází k úniku proteinů
4. **Hypoxiký**
   - patogeneze **— vazodilatace + narušení HEB**
   - **příčina** — edém u horolezců

B) Intracelulární mozkové edémy

5. **Cytotoxický**
   - **příčina — hypoxie buněk** (z ischemie či úrazku)
   - patogeneze — hypoxie buněk = **nedostatek ATP → zastavuje se Na/K-pumpa → Na^+ přestupuje do ICT a s ním voda → edém buněk** (ICT edém, v ECT se snižuje osmolarita — vzniká hypoosmolární dehydratace)
6. **Hyposmotický**
   - **příčina — hypoosmolární plazma** (například hyponatremie, hypochloremie, otrava čistou vodou, hypersekrece ADH)
   - patogeneze — **hypoosmolární plazma → nasávání vody do buněk za účelem vyrovnání osmotického gradientu**

a) **chronická hyponatremie (↓Na^+)** — déle než 48 h
   - rozvoj edému částečně omezován úbytkem elektrolytů (a jiných osmoticky aktivních látek) z ICT neuronů
   - rychlá korekce natremie může způsobit **demyelinizační syndrom** → poškození mozku s trvalými následky až smrt
   - léčba — prvně podáme **ureu**, ta volně přestupuje do ICT a nahrazuje úbytek osmoticky aktivních elektrolytů, poté až podáváme pomalou infuzi NaCl
   - **natremie by se neměla zvyšovat rychleji jak 12 mmol/den**

b) **akutní hyponatremie (↓Na^+)**
   - může způsobit **encefalopatii, křeče, bezvědomí i zástavu dechu**
   - demyelinizační syndrom hrozí méně — možná rychlejší terapie

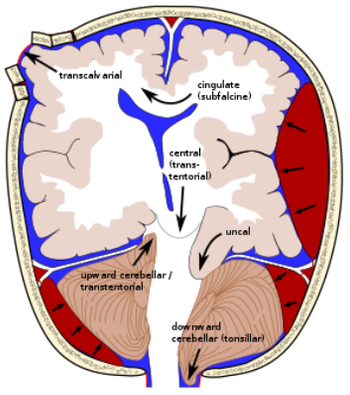
Terapie mozkého edému

- **hyperventilace** — vyventilování ↑CO_2 → **↓pCO_2** → **vazokonstrikce** (dokáže trochu zmírnit mozkový edém)
- **osmotická diuretika** (Furosemid, Manitol) — ↑osmolarita v řečišti → vytahuje H_2O z mozku + vylučování H_2O ledvinami
- **zvýšení osmolarity plazmy** (Manitol)
- **glukokortikoidy** — u vazogenních edémů
- **barbituráty** — ↓potřeby metabolických nároků mozku
- **kraniální dekomprese** – chirurgie – u kraniálního krvácení
- profylaxe záchvatů

Intrakraniální tlak

= je dán **objemem lebeční dutiny** a **objemem mozkové tkáně, krve** a **mozkomíšního moku** — normálně 5–10 mm Hg

- pro intrakraniální prostor platí:
  1. **ohraničen skeletem — má stálý objem 1700 ml**
     - z toho 80% tvoří mozkovou tkáň
     - 10% tvoří krev z mozkových cév
     - 10% tvoří liquor v komorách a subarachnoidei
  2. **neměnný** — ohraničen skeletem a vzhledem k vysokému obsahu vody nestlačitelný
- **jakékoliv ↑objemu některé ze složek** (mozková tkáň, krev, liquor — otok, krvácení, hydrocepfalus i nádor) **je kompenzováno ↓objemu ostatních složek** (krev, liquor)
  - zprvu je stav kompenzovaný tím, že se sníží produkce likvoru a zvýší jeho resorpce
  - dále je kompenzace jen částečná díky sníženému objemu cirkulující krve (ale perfuze se se ještě nemění, protože se zvyšuje systémový arteriální tlak)
  - bez terapie se vyvíjí **dekompenzované stádium — ↑ intrakraniální tlak → ischemie mozku** (ta vede k ↑p_aCO_2 → to vede k vazodilataci → to vede k ještě většímu zhoršení nitrolební hypertenze), **hernie mozku**
  - kompenzační schopnosti jsou normálně poměrně omezené (výjimkou jsou děti (protože jim roste lebka, pacienti s atrofií mozku)



  - vyčerpané kompenzační mechanismy vedou ke ↑intrakraniálního tlaku (ICP) a stoupající **nitrolební hypertenze** vede ke zhoršování mozkové perfúze a herniacím mozkové tkáně

Nitrolební hypertenze

- příčiny:
  1. **poruchy cirkulace liquoru**
  2. **mozkový edém (nejčastější příčina)**
  3. **↑objemu krve**
     a) **intracerebrální krvácení (hCMP)**
     b) **intrakraniální hematomy** (poranění subdurální, epidurální, subarachnoidální)
     c) **vazodilatace** (například výšková nemoc – v důsledku hypoxie povšechná vazodil.)
  4. **nádor (event. nádorová metastáza)**
  5. **benigní intrakraniální hypertenze (pseudotumor cerebri)**
     - v souvislosti s hormonálními změnami (menstruační cyklus, těhotenství, myxedém, léky (HA, tetracyklin)

Symptomy zvýšeného intrakraniálního tlaku

- bolesti hlavy, nevolnost, zvracení, omezení vědomí (mimojiné z důvodu ↓ průtoku krve)
- konvergentní strabismus (stlačením n. IV), rozmazané vidění až ztráta zraku, obrna n. III a n. IV, široká, na světlo nereagující pupila (stlačením n. III)
- porucha pohledu vzhůru — **Parinaudův syndrom**
  - při kompresi centrální části mozku v oblasti hlavových nervů (nádory kolem chiasma, obstrukční hydrocefalus)
- vlivem tlaku v mozku → znemožnění odtoku lymfy z očního pozadí lymfatickým kanálem v centru zrakového nervu do intrakraniálního prostoru → v místě výstupu n. II lymfa městná a vyklene papilu — **městnavý edém papily**
- **Cushingův reflex**
  - **↑intrakraniálního tlaku → komprese cév vasomotorického centra → ischemická odpověď CNS → povšechná vazokonstrikce — ↑ TK nad hodnotu intrakraniálního TK → obnovení průtoku cévami vazomotorického centra**
- **bradykardie** a **hypertenze** (kompresí mozkového kmene)
- komprese mozkového kmene má za následek okamžitou smrt
- konečně hrozí výhřez části mozku skrze **tentorium cerebelli** nebo **foramen occipitale magnum**



67 — Patofyziologie epilepsie

TYPY, PŘÍČINY; ODLIŠENÍ OD JINÝCH ZÁCHVATOVITÝCH ONEMOCNĚNÍ (STRUČNĚ).

Epilepsie

= skupina onemocnění projevující se epileptickým záchvatem

- **epileptický záchvat** — **náhlá** a **přechodná porucha mozkové činnosti,** která je charakteristická poruchami **vědomí**, **křečemi, mimovolními pohyby, vegetativními projevy, poruchou paměti** a **změnami na EEG**
- **příčiny jsou značně komplexní a různorodé**
- výsykt v populaci asi 3-5% (u dětí 0,5-1%)

Patogeneze záchvatu

- záchvat vzniká jako důsledek abnormálně **zvýšené a současně synchronizované elektrické aktivity skupiny neuronů** (je to důsledek **nekontrolovatelné synchronní salvy výbojů** skupiny mozkových buněk)
  - tato skupina neuronů se nachází buď jen v jedné, anebo v několika oblastech mozkové kůry a šedé hmoty
  - některé oblasti jsou výrazně epileptogenní — například temporální lalok
- klinické projevy odráží oblast mozku, kde výboj začal — tzv. **epileptické ložisko** (**penumbra**)
  - epileptické ložisko tedy představuje různě velkou oblast, v níž jsou neurony s patologickou elektrickou aktivitou (s takovou aktivitou, kdy u nich dochází k **paroxysmálním depolarizacím)**
  - to je u nich dáno:
    1. **snížením inhibičních vlivů — vlivů GABA a glycinu Gly**
       - GABA po vazbě na GABA receptor vyvolá hyperpolarizaci membrány tím, že otevře kanály pro influx Cl^- — proto se také v terapii využívají antiepileptika ,která se váží jako agonisté na GABA receptory
    2. **zvýšením excitačních vlivů — vlivů glutamátu Glu a ACh**
       - **glutamát** po vazbě na **NMDA receptory** otevírá **Ca^{2+} kanály** pro influx Ca^{2+} — proto se také v terapii využívají antiepileptika, která působí jako antagonisté NMDA receptorů
    3. u některých forem **je porucha Ca^{2+} kanálů → influx Ca^{2+} → to otevře další kationtové kanály → důsledkem je masivní depolarizace**
- v centru ložiska je **depolarizace**, ale na okraji ložiska je naopak **hyperpolarizace,** která **brání šíření epileptického záchvatu** do dalších oblastí kůry (to se také projeví některými **zánikovými jevy** jako například ztrátou řeči)

Příčiny epilepsie

A) primární (vrozené)

1. mutace receptoru pro GABA či glutamát
2. mutace K^+ kanálů nebo Ca^{2+} kanálů
3. vrozené mozkové malformace

B) sekundární (získané)

1. traumata mozku (gliová jizva)
2. nádory, krvácení, abscesy v mozku
3. ischemie, hypoxie mozku
4. otravy (alkohol)
5. hypoglykemie, ↓Mg, ↓Ca
6. nedostatek spánku
7. opakované dráždění mozku — blikající světla, akustické podněty
8. záněty, horečky, edém mozku
9. těhotenství
10. hyperventilace → hypokapnie → vazokonstrikce v mozku → hypoxie
11. infekce mozku

Typy záchvatů

- **podle topografie** — podle toho, kde se nachází ložisko:

A. Fokální typ

- epileptické ložisko je definováno (například lalok, hemisféra, půlka kůry)
- z něj vzniká buďto záchvat:
  1. **Parciální** — ložisko je lokalizovatelné
  2. **Centrální** — rozšířený do okolí, vzniká z parciálního

B. Difúzní typ

- záchvat vzniká v **centroencefalické** oblasti mozku (**modulační talamokortikální oblasti**), odkud se šíří do mozkové kůry

- **podle etiologie** — podle toho, jaký faktor ho vyvolal:

I. primární

- příčina záchvatu není známa
- je charakteristická opakovanými záchvaty s nástupem v dětském období a v adolescenci
- existuje genetická predispozice

II. sekundární

- epileptogenní faktor znám (například jizvení po traumatu)
- je charakteristická opakovanými záchvaty
- není prokázána genetická dispozice

Parciální záchvaty

- vznikají fokálně a trvají 30–120 s
- rozdělení podle symptomatologie:
  a) **jednoduché parciální záchvaty**
     - bez poruch vědomí s jednoduchou symptomatologií (například motorické svalové záškuby na jedné straně těla)
     - počátek v kterékoliv části mozku a symptomatologie je projevem postiženého okrsku (například postižení gyrus praecentralis → motorická aktivita na kontralaterální straně)
  b) **komplexní parciální záchvaty**
     - s poruchami vědomí + komplexní symptomatologií
     - často vznikají ve frontálním nebo temporálním laloku
     - po odeznění jsou časté stavy zmatenosti
- **oba mohou druhotně generalizovat**
- symptomatologie je různorodá
  - začíná těžko definovatelnou „**aurou**“ v oblasti břicha
  - vlastní záchvat se projevuje nejrůznějšími automatismy provázenými psychickými projevy a doprovázen amnézií
- na EEG υ-vlny o f = 4–7 Hz

1. Jacksonova epilepsie

- parciální záchvaty s jednoduchými symptomy, šíření v kůře zůstává ohraničené
- pokus se výboj rozšíří na gyrus praecentralis → epilepsie se projeví poruchou motoriky; pokud na gyrus postcentralis → senzorický záchvat
- pacient je v obou případech při vědomí

2. Psychomotorický záchvat

- epileptické
- výboj

Generalizované záchvaty

- **vždy bilaterální a symetrické**
- poruchy vědomí, amnézie
- šíří se difuzně po celém mozku
- mohou být s **křečemi (konvulzivní)** i **bez křečí (non-konvulzivní)**
- typicky má průběh 3 fáze:
  1. **fáze před záchvatem — aura** (ta může chybět)
  2. **samotný záchvat** — trvá i několik minut
  3. **posléze pacient upadá do spánku**

1. Tonicko-klonický záchvat — typ grand-mal

- průběh:
  - začíná ztrátou vědomí a pádem, cyanózou, salivací, areflexií zornic
  - poté **tonicko-klonické křeče** postihující prakticky celé svalstvo (zprvu flekční poté extenzní charakter), v průběhu má pacient **amnézii** (necítí bolest) a **apnoi** (kvůli křečím dýchacích svalů), **pokouše si jazyk**, inkontinence moči a stolice

    - po záchvatu se nemocný probírá, cítí se **vyčerpaný**, má **bolesti hlavy,** někdy **usíná,** někdy **inkontinence**, po záchvatu má **svalovou hypotonii, parézu svalů**
  - **záchvat trvá 1–5 min**
  - **na EEG ostré vlny s vysokou amplitudou o frekvenci až 100 Hz**
  - vážnou komplikací je **status epilepticus** — stav, kdy se tonicko-klonické křeče opakují, aniž by pacient nabyl vědomí — je nutné podat benzodiazepiny (zesílí účinek GABA)

2. Absence — typ petit-mal

= náhlá krátká porucha vědomí — trvá 5-15 s (často i několikrát za den)

- pacient se **zastaví v činnosti, zahledí se, zastaví řeč, zastaví chování**, strne a zbledne
- nejčastěji u dětí
- na EEG bilaterální symetrické hrotové kmity s frekvencí 3 Hz

Diferenciální diagnóza

- epileptický záchvat je nutné odlišit od **stavů s poruchou vědomí:**
  1. **synkopy (například vazovagální, kardiální)**
  2. **arytmie s Adam-Stokesovým syndromem**
  3. **migrény**
  4. **hypokalcémie**
  5. **ortostatické hypotenze**
  6. **narkolepsie**
  7. **hysterický (psychogenní) záchvat**
     - většinou se neporaní při pádu na zem a chybí **areflexie zornic**, chybí **↑TK, ↑TF**
  8. **neuralgie n. V**
- významný je hlavně údaj o křečích, který zvyšuje podezření na epileptický záchvat
- **pro dif. dg. je nutná pečlivá anamnéza, také vyšetření psychologem, EEG monitorace, MRI, CT** (hledáme po tumorech, cystách apod. — pak je možné vyléčit pacienty chirurgicky)
- přesná dg. nám pomůže vyhnout se neindikovanému nasazení antiepileptik + samozřejmě nasměřujeme terapii správným směrem
- opožděná dg. epilepsie nevede k ohrožení pacienta — kromě status epilepticus u grand-mal, **opožděná dg. kardiální synkopy může být smrtelná!**

Souhrn dif. dg. epilepsie

Synkopa	Epileptický záchvat
Spontánní rychlý návrat k vědomí (do 20s) myoklonické záškuby, většinou arytmické, multifokální, není typický vývoj tonicko – klonických křečí, záškuby se objevují až s odstupem po ztrátě vědomí	Delší průběh bezvědomí (3 – 5min) Typický vývoj tonicko – klonických křečí, rytmické klonické záškuby, křeče jsou v okamžiku ztráty vědomí, často následují bolesti svalů trvající hodiny až dny
Automatismy nebývají	Mohou být automatismy
Není pokousání jazyka	Může být pokousání jazyka
Po návratu vědomí ihned plná orientace, může následovat únava (zejména u vazovagální synkopy)	Po návratu vědomí dezorientace, zmatenost
EEG – během synkopy zpomalení nebo oploštění, jinak normální záznam	V EEG může být i mimo vlastní záchvat epileptiformní aktivita

68 — Patofyziologie poruch vědomí, kóma

KLASIFIKACE, PŘÍČINY, VÝVOJ, MOŽNÉ KOMPENZACE A DŮSLEDKY.

Vědomí

= stav plného bdění, kdy jsme schopni vnímat a správně interpretovat podněty a adekvátně na ně odpovídat

- obsah vědomí je uložen v **asociačních korových oblastech mozku**
- **klasicky rozlišujeme 2 vědomostní složky:**
  1. **obsahová složka — mozová kůra**
     - **lucidita** (jasnost) — vědomí zachované jak po stránce kvantitativní, tak i kvalitativní (jedinec je vigilní i správně orientován
     - lucidita **nevylučuje poruchu psychické kompozice** (nálada, paměť, intelekt)
  2. **bdělostní složka — ARAS**
     - **vigilita** (bdělost) — vědomí zachované jen po stránce kvantitativní
     - vigilita spojená s neschopností navázat kontakt, představuje **coma vigile**
- pro správnou funkci vědomí je podstatná nepoškozená ARAS a jeho spojení s mozkovou kůrou, thalamus a jeho dráhy, propojení obou hemisfér a asociačních oblastí

Poruchy vědomí

1. Kvantitativní poruchy vědomí

= omezení obsahu; následek léze mozkového kmene

a) Mdloba (synkopa)

- náhlá, reverzibilní, bez následků (hypoxie, arteriální hypotenze)

b) Somnolence (spavost)

- při vědomí, spavý, reaguje i slovně, byť neadekvátně, zpomalená odpověď, sfinktery kontrolovány

c) Sopor (subkomatózní stav)

- **není při vědomí**, nereaguje na slovní podněty, ↓tlaku a reflexů, nepravidelný dech, **lze probudit bolestivými podněty, sfinktery neovládá**

d) Kóma

- pacient **není při vědomí, nereaguje na slovní ani bolestivé hmaty, dýchá, může polykat, obranné reflexy jsou pohaslé** (rohovkový, zornicový na osvit), příznaky ANS se mění podle hloubky komatu, sfinktery nekontrolovány
- u lehčího komatu je mydriáza a mírná reakce na osvit
- u těžšího komatu je mióza a u nejtěžšího kómatu je paralytická mydriáza bez reakce

e) Kóma depassé

- dochází k poškození i základních vitálních funkcí

f) Vegetativní stav (apatický syndrom)

- dlouhé periodické spontánní otevření očí — zachována funkce ARAS, spojení s mozkovou kůrou přerušeno, nelze navázat kontakt, spontánní dýchání, polykání, zachovalé některé reflexy

2. Kvalitativní poruchy vědomí

= změny rozsahu i obsahu vědomí, chybná interpretace; následek léze mozkové kůry

a) Obnubilace (mrákotný stav)

- nesmyslné jednání při zachovalé prostorové a časové orientaci

b) Delirium

- porucha časové a místní orientace + halucinace

c) Amentní stav

- delirium bez halucinací — CMP, epilepsie

d) Somnambulismus (náměsíčnost(

- nedokonalé probuzení z hlubokého non-REM

Kóma

- příčiny:

1. Poškození koncového mozku

1. **ischémie, hypoxie**
   - trombóza na aterosklerotickém podkladě, embolus
   - respirační selhání
   - krvácení, absces, tumor, léze, či zánět → útlak mozkových cév
   - hypoxie při otravě kyanidem, CO
2. **edém mozku**
   1. vazogenní
   2. cytotoxický
   3. intersticiální
   4. hypoosmotický
   5. hydrostatický
      - hypoglykémie
      - hyponatrémie (hypoosmol. stavy např. Barterrův sy, ↓mineralokortikoidy, nefritis se ztrátou solí…)
      - jaterní encefalopatie (↑ glutamin → otok)
3. **porucha dráždivosti neuronů mozkové kůry**
   - hyperglykémie (→dehydratace)
   - hypernatrémie (→dehydratace)
   - urémie, MAc, RAc (výsledkem je otok buněk)
   - hypertermie (tyreotoxikóza), hypotermie, zánět, neurodegenerativní onemocnění

2. Poškození, či útlum ARAS

- farmakologické ovlivnění (alkohol, narkotika, toxiny,…)
- trauma
- dekortikační rigidita (při rozsáhlé oboustranné lézi nad mezencefalem)
- decerebrační rigidita (oboustranné lézi v úrovní mesencephala nebo kaudálního diencephala)

Dg. kómatu

1. **pacient nereaguje na slovní ani bolestivé podněty**
2. **vyhaslý pupilární reflex, zúžené zornice, vyhaslé obranné reflexy (korneální reflex)**
1. **neurologické vyšetření, laboratoř** (KO, urea, sedimentace ery, osmolalita séra, elektrolyty, krevní plyny, moč, orientační vyšetření na léky)

1. Kóma bez ložiskových neurologických nálezů

- metabolická nebo toxická příčina
- při horečce může být indikováno i vyšetření mozkomíšního moku

2. Kóma s ložiskovými neurologickými příznaky

- nádor, absces, hematom, mozková embolie, trombóza, krvácení
- RTG lebky, CT
- lumbální punkci neprovádíme při edému papily (indikací může být meningitida)

Příznaky, které mohou rychle pomoci…

1. **dilatace zornice na jedné straně** (subdurální hematom, aneurysma)
2. **foetor ex ore acetonicus** (ukazuje na diabetickou ketoacidózu)
3. **kontuze lebky** (otřes mozku, krvácení)
4. **ztuhnutí šíje** (subarachnoidální krvácení, meningitida)

Abnormální postavení očních bulbů

A. Abnormality laterálního pohledu

- **deviace bulbů k jedné straně** — například pro pravou stranu zániková léze v pravé mozkové hemisféře, nebo iritační léze v levé hemisféře

B. Abnormality vertikálního pohledu

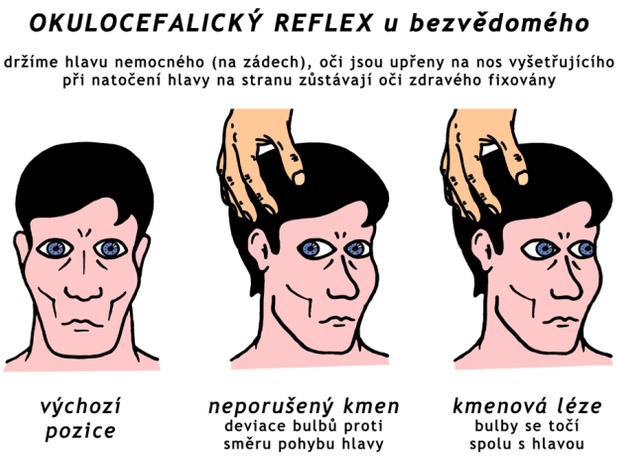
- **deviace bulbů nahoru** — mozečkové hemoragie
- **deviace dolu** — léze v pretektální oblasti, v zadní komisuře (subarachnoideální krvácení, metabolická encefalopatie, léze talamu)

C. Hertwigův-Magendieho fenomén — deviace jednoho bulbu směrem nahoru a druhého bulbu směrem dolu (infarkt v oblasti pontu)

D. Fixovaná střední poloha očních bulbů — totální destrukce mozkového kmene, intoxikace barbituráty… + papilární poruchy — mióza (toxické poškození, při organické lézi kmene) — **oboustranná kompletní oftalmoplégie**

E. Okulocefalické reflexy
— horizontální a vertikální

- přítomnost těchto reflexů vylučuje jako příčinu komatózního stavu poškození mozkového kmene na úrovni okohybných jader
- při lézí na úrovni pontu a dolního mezencefala a se tyto reflexy vybaví jen obtížně, resp. chybějí



Typy kómat

1. Hyperglykemické diabetické koma s ketoacidózou

- při DM I. typu, event. DM II. typu při stresové zátěži (↑sekrece antagonistů inzulínu)

= **velmi závažná, reversibilní, život ohrožující komplikace** — porucha proteinové, tukové a sacharidové regulace

- **hyperosmolarita** — vysoká koncentrace glukózy (hyperglykemie)
- **extracelulární dehydratace**
- **toxické působení ketokyselin** — silné neprchavé kyseliny (s výjimkou acetonu) vylučovány ledvinami vázány na báze (vazba na NH_3 a na Na^+)

2. Ketoacidotické koma

- **↓pH → dráždění dýchacího centra → acidotické Kussmaulovo dýchání** (výrazně prohloubené, mírně zrychlené) + **foetor acetonicus**
- **abdominální bolest** (pseudoperitonitis diabetica), redukce motility GIT až paralytický ileus
- prerenální **azotemie**, pokles hladiny sodíku v krvi
- postupná alterace psychických funkcí až koma nebo šok z dehydratace
- mortalita 5-10% — zvláště u dětí s DM I. typu

3. Hyperosmolární diabetické koma bez ketoacidózy

= **syndrom glukózové hyperosmolarity, nonketotický hyperosmolární syndrom**

- vzniká méně často — starší nemocní s DM II. typu
- pomalejší vývoj klinického stavu
- **velmi vysoká hyperglykémie** (obvykle > 56 mmol/l)
- **velmi vysoká hyperosmolarita** (> 320 mosm/l)
- výrazná **dehydratace**
- **hyperazotemie** a výrazná **glykosurie**
- jen asi 10% koma a 10% reverzibilní neurologické abnormality
- **komplikace trombembolickými příhodami**

4. Laktacidotické koma

- velmi zřídka u stavů **s výraznou tkáňovou hypoxií** → nedostatečné odstraňování kyseliny mléčné játry a ledvinami (kardiální a respirační hypoxie, alkoholismus)
- koncentrace kys. mléčné (urikemie) v krvi > 6–8 mmol/l (norma 1,6 mmol/l)
- ↓pH a ↓HCO_3^- v krvi

5. Hypoglykemické koma

= **akutní život ohrožující komplikace hlavně při terapii inzulínem, případně PAD (perorální antidiabetika)** — příznaky při glykémii kolem 2,8 mmol/l

- **příznaky kontraregulační ↑sekrece adrenalinu** — hlad, podrážděnost, třes, pocení, palpitace, tachykardie
- **příznaky hypoglykémie** — křeče, fokální neurologický nález až koma
- vývoj poruchy vědomí při hypoglykémii bez terapie

Vývoj poruch vědomí u hypoglykemického kómatu

- **paratonie** – generalizovaná svalová rezistence, patrná při pasivním pohybu
- **dekortikační rigidita**
- **decerebrační rigidita**
- **apneustické dýchání** — prolongovaná inspirační křeč s následnou přechodnou apnoí
- **ataktické dýchání** — zcela nepravidelné
- **gasping** — lapavé dýchání

Příčiny hypoglykemických kómat

1. reaktivní postalimentární hypoglykémie
2. autosomálně recesivně děděné intolerance glukózy
3. organické příčiny
4. organický hyperinzulinizmus (adenom z B-buněk)
5. nedostatek kortizolu
6. nedostatek růstového hormonu
7. difúzní choroba jater
8. exogenní původ

6. Jaterní kóma

- **důsledek jaterní encefalopatie** — příčinou jaterní encefalopatie je zvýšená koncentrace látek normálně metabolizovaných játry **(NH_3, neurosteroidy, glutamin, fenoly, merkaptany)**, které působí v CNS inhibici nervového přenosu (změna přenosu na GABA receptorech)
- dle klinických příznaků se rozlišují 4 stádia:
    1. stádium — zmatenost, poruchy spánku a chování
    2. stádium — poruchy osobnosti a myšlení
    3. stádium — somnolence a dezorientace
    4. **stádium — kóma**
- speficickými příznaky jsou flapping tremor a foetor hepaticus
    + ikterické zbravení kůže a sklér
    + hyperreflexie (s výjimkou termiálního stádia)
    + u alkoholiků reflexy mnohdy chybí v důsledku alkoholové polyneuropatie

7. Uremické koma

- výskyt zřídka — zásluhou hemodialýzy a peritoneální dialýzy v terminální fázi nedostatečnosti ledvin
- vysoké hodnoty kreatininu v séru
- bledost (**uremická anemie**), MAc, hyperpnoe, vydechovaný vzduch je cítit močí (foetor azotemicus)
- tremor, křeče, myoklonie
- poruchy vodního a elektrolytového hospodářství

8. Nadledvinové koma

- **z důvodu hypoglykemie nebo addisonské krize** — kóma se vyvine v důsledku akutního přetížení nadledvin (horečnatá infekce, operace, nadměrná námaha)
- nauzea, zvracení, průjmy, bolest v břiše, ↓TK, šlachové reflexy vyhasínají, hyperpigmentace kůže a sliznic
- dehydratace, oligurie
- snížená koncentrace kortizolu v plazmě

9. Hypofyzární koma

- **nedostatek TSH a ACTH**
- GIT prodromální příznaky, bradykardie, hypotenze, hypotermie
- ztráta sekundárního ochlupení, myxedematózní kožní změny
- nejčastější příčina je **Sheehanův syndrom**

10. Tyreotoxické koma

- u Basedowovy choroby díky medikamentózní terapii se kóma téměř vůbec nevyskytuje
- **tyreotoxická krize** (z ní se může vyvinout kóma) — vysoké teploty s horečkou nad 40°C, tachykardie (200/min), průjmy, kůže horká a suchá narozdíl od nekomplikované hypertyreózy
- náhlé vynechání tyreostatické léčby, operace, infekce…

11. Myxedémové koma

- **může připomínat zdánlivou smrt** — mělké dýchání, nízká frekvence dýchání, oběhový kolpas s hypotenzi a bradykardií, nízká tělesná teplota (<30°C)
- převládá pyknický habitus, myxedematózní vzhled kůže a jazyka, velké srdce, bradykardie, zpomalené až chybějící šlachové reflexy, snížená koncentrace hormonů tyreoidey, koncentrace cholesterolu značně zvýšená (s výjimkou velké malnutrice, Na snížen

12. Koma při celkových chorobách

- infekce, septikémie, nádory

13. Koma při poruchách elektrolytového hospodářství a ABR

- dehydratace, hypofosfatémie (↓ATP, ↓2,3-DPG v ery → ↓nabídka O_2 tkáním)

14. Koma při exogenních otravách

- klinický obraz + toxikologická analýza krve, moči anebo žaludečního obsahu

a) **otrava drogami, sedativy a hypnotiky** — tlumivé účinky na oběhový a dýchací systém, tonicko-klonické křeče

b) **otrava analgetiky a antipyretiky (ASA, paracetamol)** — hluboké dýchání, RAI, paracetamol poškozuje jaterní buňky

c) **otrava alkoholem** — zarudlý obličej, nízký tlak

d) **otrava CO** — růžové zbarvení kůže, svalové křeče, laktacidóza

e) **otrava rozpouštědly**

f) **otrava CN** — chemické látky, tachykardie, křeče, mydriáza

g) **otrava atropinem** — zčervenání obličeje, suchost sliznic, tachykardie, mydriáza

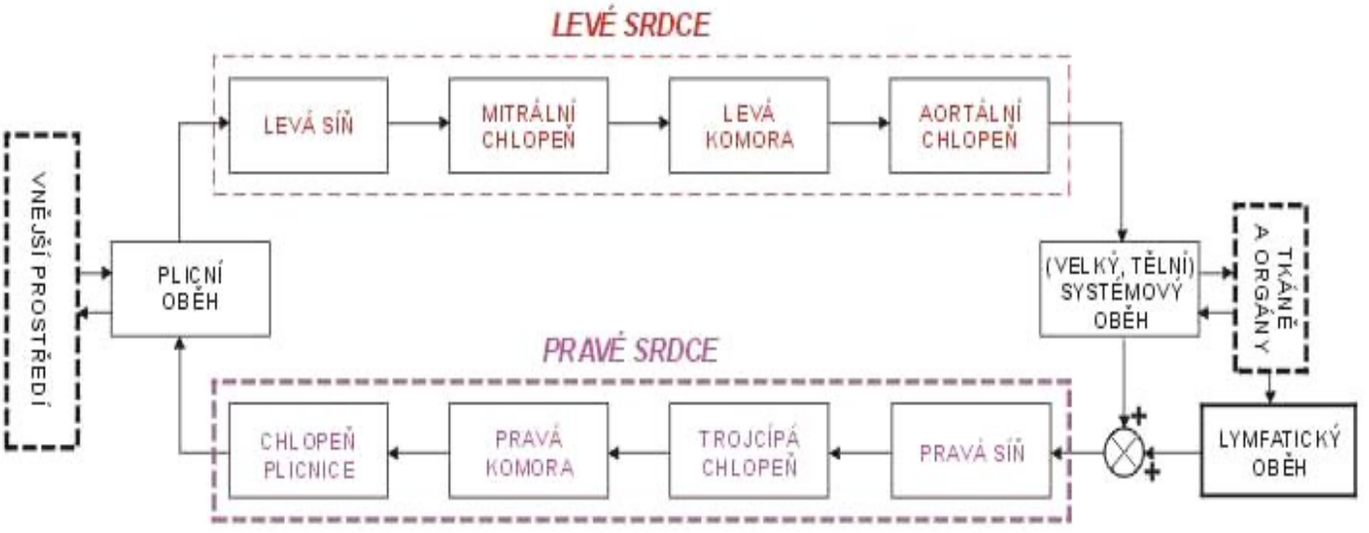


7. Patofyziologie **oběhového systému**



Hemodynamika (fyziologie)

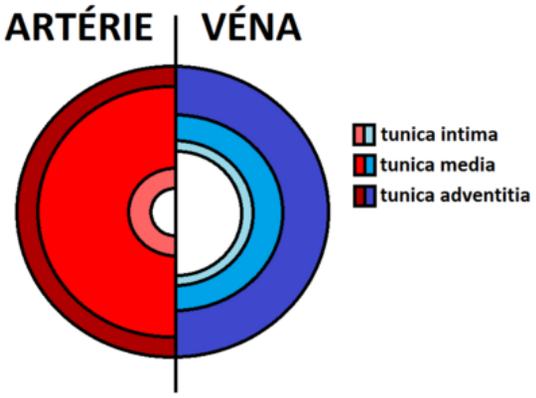
- kardiovaskulární systém, KVS = **hydraulický systém v uzavřené smyčce**
  - **ze 2 pump** (pravé a levé srdce) **ve 2 vaskulaturách** (malý a velký oběh)



- 2 základní oddíly:
  1. **centrální** (srdce)
  2. **periferní** (krevní cévy)
- úkolem KVS je:
  A. zásobování tkání kyslíkem, živinami a humorálními působky
  B. odvádění odpadních produktů metabolismu ze tkání
  C. spoluúčast na udržování tělesné teploty
- mechanika toku krve se řídí zákony **reologie** (nauka o tokových vlastnostech kapalin) a její komplikovanost je způsobena několika skutečnostmi:
  - srdce vypuzuje krev do velkých tepen v dávkách
  - cévy jsou mnohonásobně větvené a jsou roztažitelné do různých rozměrů
  - krev je suspenze krevních elementů ve vodném roztoku nízko- i vysokomolekulárních látek
- navzdory komplexnosti lze tuto mechaniku zjednodušeně popsat několika základními principy:
  - vztah **průtoku**, **periferního odporu** a **tlaku krve**
  - **proudění** krve
  - **viskozita** krve

Funkční a morfologická charakteristika cévního řečiště

Krevní cévy, *vasa sanguis*



- trubicovité orgány sloužící k rozvodu krve
- mají různý průměr a různou šířku stěny
- stěnu cév (kromě kapilár) tvoří 3 vrstvy:
  3. **tunica intima** — tvořena 3 podrvrstvami
     3.1. **endotel**
     3.2. **lamina basalis** endotelu
     3.3. **subendotelové vazivo**
  4. **tunica media** — vrstva hladké svaloviny
  5. **tunica adventitia** — připojuje cévy k okolnímu vazivu
     - v adventicii probíhají nutritivní arterie a vény (vasa vasorum)
     - vasa vasorum následuje lymfatické cévy a vlákna ANS (nn. vasorum)

Arteriální systém

- funkcí je dopravit krev pod tlakem ze srdce do kapilárních sítí jednotlivých tkání a orgánů
- podle kalibru se dělí na:
  - **pružníkové arterie** (elastického typu) — silná, poddajná a elastická stěna
    - zajišťují rychlý proud krve
    - **oběhová rychlost** — z plic do tkání za 10 s
  - **rezistenční arterioly (prekapilární)** — silná stěna tvořena převážně hladkou svalovinou
    - regulují průtok krve — prakticky rozhodují o minutovém výdeji a distribuci krve napříč orgány
    - poměrem mezi tonem prekapilárních a postkapilárních rezistenčních cév je určován hydrostatický tlak krve v kapilárách — umožňuje filtraci a resorpci
- **pružníkový efekt**
  - systola — přeměna kinetické energie krve na elastickou energii stěny aorty
  - diastola — přeměna elastické energie stěny aorty na kinetickou energii krve → postup krve ve směru nejmenšího odporu (tj. od srdce)

Venózní systém

- funkcí je dopravit krev z jednotlivých tkání a orgánů do srdce
- jedná se o **kapacitní část** řečiště — kapacitní žíly
- podle velikosti stěny se dělí na:
  - **venuly a malé vény**
    - tok krve kontinuální
  - **velké žíly**
    - **žilní pulz** — pulzace vznikající retrográdně činností pravé síně
      - záznam (***flebogram***) toku ve v. jugularis
    - **střední lineární rychlost toku** 10-16 cm/s, rychlost toku krve se zvyšuje od venul k srdci

Aplikace fyzikálních principů na pohyb krve v cévách

Průtok krve Q

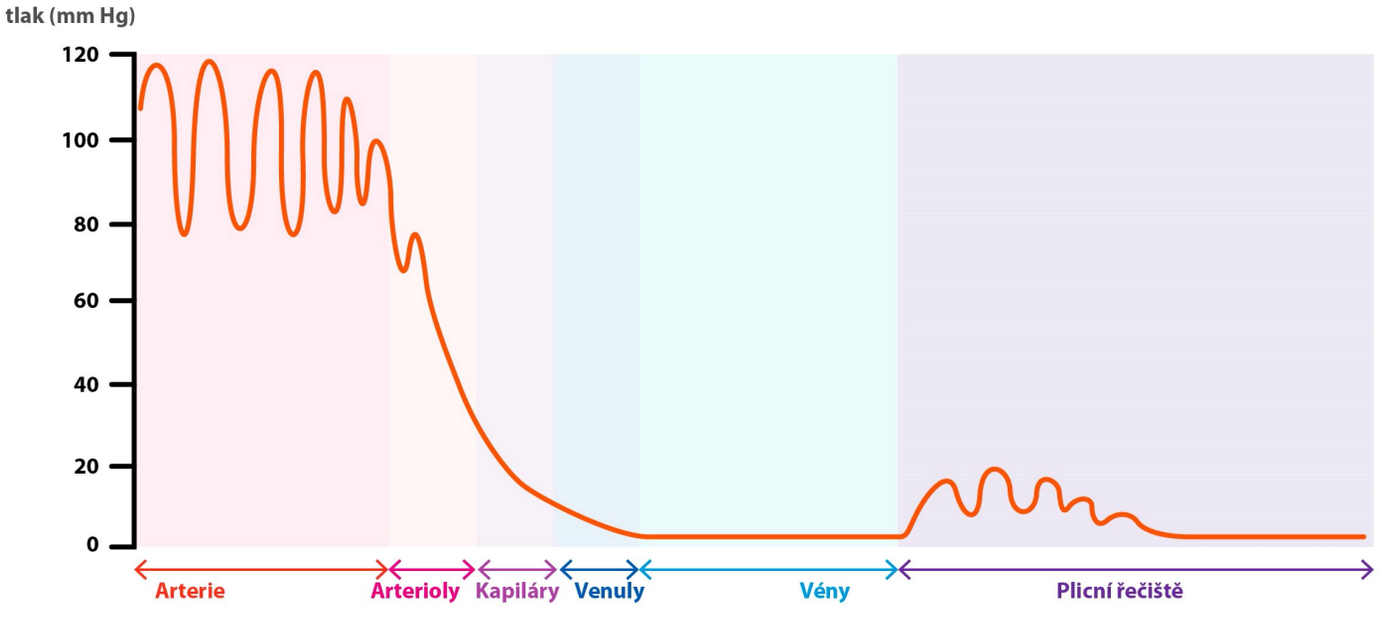
= množství krve, které proteče příčným průřezem cévy za jednotku času (m/s)

- můžeme vypočítat z lineární rychlosti proudění krve v (cm/s) a plochy A příčného průřezu (cm^2)

$$Q = v \cdot A$$

- **lineární rychlost proudu krve je nepřímo úměrná ploše příčného průřezu cévy** dle **Bernoulliho zákona**, který říká, že v místě s větším průřezem má kapalina nižší rychlost, ale vyšší tlak — s rostoucí rychlostí kapaliny klesá její tlak
- kalibr cév se sice směrem od aorty zmenšuje, ale celkový průřez řečiště se zvětšuje — proto lineární rychlost krve klesá
- v úseku od venul po duté žíly naopak lineární rychlost roste — celkový průřez řečiště se zmenšuje
  - **nejpomalejší je** tedy **tok v kapilárách**, což má funkční význam — je zajištěn dostatek času pro výměnu látek i krevních plynů
- **tok krve je způsoben tlakovým gradientem** mezi jednotlivými úseky krevního oběhu — krev může proudit pouze z míst o vyšším tlaku do míst s nižším tlakem
  - tento tlakový gradient je generován srdcem a umožňuje toku krve překonat odpory v krevním řečišti (které jsou závislé na průsvitu cév, jejich délce a viskozitě kapaliny)
- vzájemný vztah velikosti průtoku, tlakového gradientu a periferního odporu lze vyjádřit (dle Ohmova zákona):

$$Q = \Delta p / R$$





Periferní odpor (cévní rezistence) R

- velikost periferního odporu a jeho determinanty lze odvodit z Hagen-Poiseuillova zákona:

$$Q = \Delta p \cdot \pi \cdot r^4 / 8 \cdot \eta \cdot l$$

z toho plyne

$$R = 8 \cdot \eta \cdot l / \pi \cdot r^4$$

$$R = \Delta p / Q$$

Q — objemový tok

Δp — tlak na začátku a konci trubice

r^4 — čtvrtá mocnina poloměru trubice

R — periferní odpor cév

η — vistkozita

l — délka trubice

- z rovnice plyne:

d) **průtok krve je přímo úměrný čtvrté mocnině poloměru cévy**
— jestliže cévou protéká krev 1 ml/s, pak zdvojnásobení poloměru bude téct 16 ml/s

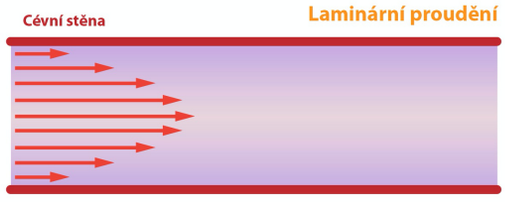
e) **periferní odpor je nepřímo úměrný čtvrté mocnině poloměru cévy**
— ve výše uvedeném případě se současně sníží odpor z 1 na 1/16 Pa·s/ml

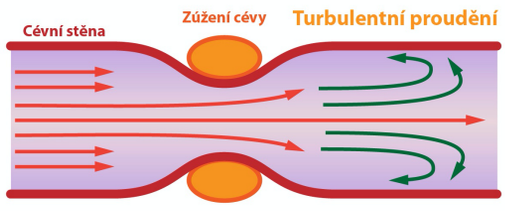
f) periferní odpor je přímo úměrný délce cévy, ale to nemá praktický význam, protože céva se regulačními mechanismy nedokáže zkrátit (prý má v plicním oběhu, viz otázku 1.30)

g) periferní odpor je přímo úměrný viskozitě η krve, ale to má význam pouze za patologických podmínek nebo při léčebnéch procesech

Proudění krve

- fyziologicky krev proudí **laminárním prouděním**
  - tzn. pohyb všech vrstev krve v cévě je rovnoběžný, ikdyž se jednotlivé vrstvy pohybují různě rychle (nejpomaleji vrstva u stěny, nejrychleji vrstva v dlouhé ose cévy — tzv. **parabolický profil rychlostí**)
- za určitých podmínek se proudění mění na **turbulentní** — vznikají **víry**, a to zhoršuje tokové vlastnosti krve
  - průtok krve za těchto podmínek není přímo úměrný tlakovému gradientu, ale přibližně jeho druhé mocnině — výrazně vyšší zátěž pro srdce
  - navíc může turbulentní proudění vést k mechanickému poškození cévy





- **Reynoldsovo číslo** (***Re***)
  - charakterizuje typ proudění kapaliny
  - přechod laminárního proudění na turbulentní závisí přímo úměrně na poloměru cévy, lineární rychlosti proudu krve a specifické hmotnosti krve, nepřímo úměrně na viskozitě krve

$$Re = r \cdot v \cdot \rho / \eta$$

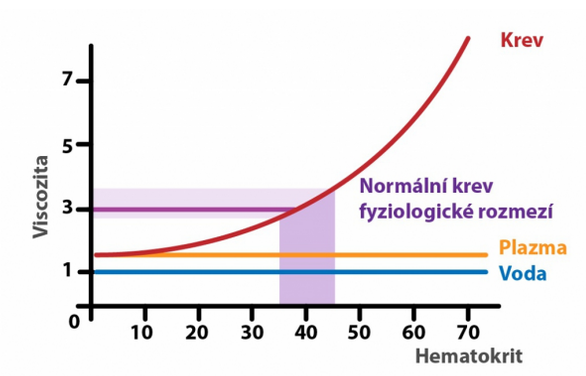
  - při hodnotě 200 se objevují v proudu turbulence jen ojediněle
  - s rostoucí hodnotou turbulence stoupají a při překročení hodnoty 1000 je proudění zcela turbulentní
- z toho vyplývá, že turbulentní proudění se objevuje zejména ve velkých cévách při vysokých rychlostech toku krve, bezprostředně **za zúžením cévy** (při ateroskleróze) a také při stavech se sníženou viskozitou krve (anémie)

Viskozita krve η

- viskozita je **odpor, kterým kapalina působí proti síle snažící se ji uvést do pohybu**
  - mezi vrstvami proudící kapaliny, které proudí různou rychlostí, vzniká tření a tato třecí síla, vztažená na jednotku plochy kontaktu vrstev, se nazývá **smykové napětí**
  - rozdíl rychlostí vrstev proudící kapaliny se nazývá **smyková rychlost**
- pro **newtonovské kapaliny** (jako je voda nebo fyzák) platí lineární závislost:

viskozita = smykové napětí / smyková rychlost

- pro **nenewtonovské kapaliny** (**krev**) lineární závislost neplatí — jejich viskozita není při dané teplotě stálá a kolísá se smykovou rychlostí
  - při konstantní teplotě závisí viskozita především na množství krevních elementů a na jejich vlastnotech
  - **prakticky je viskozita krve dána funkcí hematokritu**



Vliv gravitace na krevní tlak

- **hydrostatický tlak** — tlak, který vzniká v kapalině její tíhou
  - tlak v hlavě (–10 mmHg) < centrální žilní tlak (0 mmHg) < tlak v DKK (90 mmHg)
- vliv gravitace na vény ležící pod úrovní srdce **se projevuje zhoršenými podmínkami pro žilní návrat** (krev zde teče proti působení gravitace)
- vlastní hnací síla oběhu, **tlakový gradient** vytvářený činností levé komory (tzv. vis a tergo), je v této části systémového oběhu omezená (přesto není zanedbatelná)
- proto je žilní návrat podporován ještě nekolika pomocnými mechanismy:

h) **žilní chlopně** — brání zpětnému toku krve, především v DKK

i) **svalová pumpa** — stlačování žil pomocí kontrakce kosterního svalstva

j) **dýchání** — během inspiria klesá nitrohrudní tlak, krev je nasávána do dutých žil a pravé síně

k) **sací síla srdce** — pokles tlaku v síních během vypuzovací fáze myokardu

l) **žilní pumpa** — spirálně uspořádaná svalová vlákna v tunica media

m) **uspořádání cévního svazku** — arteriální pulzová vlna působí tlak na žíly a usnadňuje tok

Celková cévní rezistence

- celkový periferní odpor v systémovém oběhu představuje **sumární odpor všech paralelních okruhů sysémové cirkulace dohromady** — jednotlivé složky se na něm podílejí různě
  - **hlavní podíl představují rezistenční cévy** (prekapilární arterioly a postkapilární venuly)
- odpor cév v jednotlivých orgánech se liší — tím se liší i podíl srdečního minutového výdeje

Distribuce krve v cévním systému

- celý intravaskulární objem krve určuje hodnotu plnícího tlaku krve, a tak ovlivňuje práci srdce
  - u dospělého muže činí asi **5,4 l** (77 ml/kg hmotnosti)
  - u dospělé ženy činí asi **4,5 l** (65 ml/kg hmotnosti)
- **plnicí tlak** — míra naplnění oběhového systému krví
  - odpovídá hodnotě tlaku, který by byl uniformní ve všech částech oběhového systému, kdyby nepracovalo srdce a vymizely rozdíly v hodnotách tlaku v jednotlivých oddílech krevního oběhu
  - hodnota přibližně **6 mmHg**
  - má vztah k žilnímu návratu do pravé síně — **čím více převyšuje tlak krvé v prácé síní, tím vyšší je žilní návrat**
- distrubuce celkového objemu krve v cévách:
  - 84% v cévách systémového oběhu, z toho:
    - 75% v kapacitních cévách (především žíly)
    - 14% v cévách pružníku (arterie elastického typu)
    - 8% v kapilárách
    - 3% v rezistenčních cévách (prekapilární arterioly a postkapilární venuly)
  - 9% v cévách plicního oběhu
  - 7% v srdci

69 — Patofyziologie změn krevního tlaku

ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE A HYPOTENZE, KLASIFIKACE

Fyziologie krevního tlaku

- **cílem organismu je udržet stálou hodnotu MAP** (MAP, Mean Arterial Preasure = Střední Arteriální Tlak) — nezbytné pro dostatečný tlakový spád a zároveň i tlakovou rezervu, tak aby byly účinně perfundovány tkáně
- normální MAP je **93,3 mm Hg**

Výpočty

1. **výpočet tlaku krve**

   $P = SV \cdot R$

   P … tlak krve (dále jako **TK**)

   SV … srdeční výdej

   R … periferní odpor

   - je dobré si uvědomit, že **P i R jsou nezávislými proměnnými** (P je determinováno ledvinami, R je determinováno lokální autoregulací tonu svaloviny cév ve tkáních), zatímco **SV je závislá proměnná** → proto je lepší rovnice **SV = P/R**

2. **výpočet MAP**

   $MAP = \frac{1}{3}STK + \frac{2}{3}DTK$

   MAP … střední arteriální tlak

   STK … systolický tlak krve

   DTK … diastolický tlak krve (diastola trvá 2x déle než systola)

   - **při TK 120/90 je MAP = 93,3 mm Hg**
   - **pokles MAP < 70 mm Hg nebo náhlý pokles o více jak 40 mm Hg svědčí o <u>srdečním selhání</u>**

3. **perfuzní tlak** — tlak krve protékající určitou oblastí

   $PP = MAP - CVP$

   PP … perfuzní tlak

   MAP … střední arteriální tlak

   CVP … centrální venózní tlak (norm. 5 mm Hg)

   - **pokles PP < 65 mm Hg je známkou <u>srdečního selhání</u>**

Měření tlaku

1) Invazivní metody

- nezbytné u těžké hypotenze, při významném ↓SV, event. při otocích či obezitě

2) Neinvazivní metody

- **sfygmomanometrie** — klasický tonometr s manžetou + fonendoskop (manuální)
- **oscilometrie** — přístroj nad arterií osciluje dle změn tlaku (automatický tonometr)
- **Doppler** — ultrazvukovou sondou snímání toku krve (na principu Dopplerova jevu)

Změny TK během srdečního cyklu

- **křivka P/V (tlak-objem) — práce levé komory**

I. **Diastola — <u>fáze plnění</u> — M chlopeň otevřená**

- **↑V** — z 60 na 120 ml (ESV → EDV)
- **↑P** — z 0 na 10 mm Hg
- pasivní napínání stěn
- end-diastolický tlak 10 mm Hg, end-diastolický volum 120 ml

II. **<u>Fáze izovolumické kontrakce</u> — M i A chlopně uzavřené**

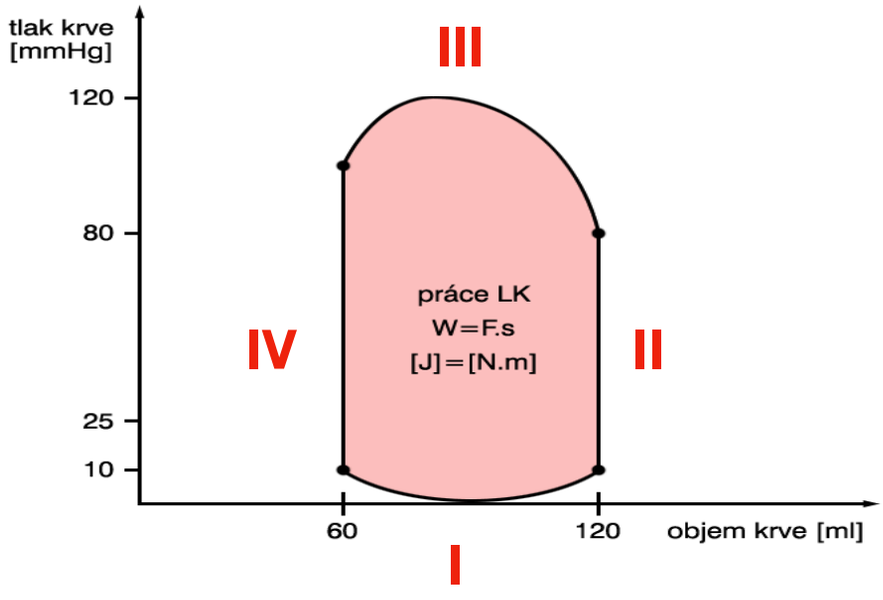
- **V konst.** — 120 ml (EDV)
- **↑P** — z 10 na 80 mm Hg (na hodnotu DTK) → otevírá se A chlopeň
- do bodu diastolického krevního tlaku DTK (80 mm Hg)

III. **Systola — <u>fáze ejekční (vypuzovací)</u> — A chlopeň otevřená**

- **↓V** — ze 120 na 60 ml (na hodnotu ESV) — vypuzení tepového objemu TO (70 ml)
- **↓P** — nejprve vzroste na STK, poté klesá → uzavírá se A chlopneň
- **srdeční výdej SV** = TO · TF = 70 · 70 = **5 l/min**
- maximální tepový objem (120 ml) → SV potom 8,4 l/min (hypercirkulace)
- end-systolický volum 60 ml

IV. **<u>Fáze izovolumické relaxace</u> — M i A chlopně uzavřené**

- **V konst.** — 60 ml (ESV)
- **↓P —** na 0 mm Hg



Regulace TK

- mechanismy, které **<u>mění kapacitu</u>** krevního řečiště

1. Krátkodobé mechanismy regulace

1.1) Baroreflex

- zprostředkován baroreceptory v **arcus aortae** a **sinus caroticus**
- **↑TK — zvýšení frekvence AP** — přes n. IX. ze sinus caroticus a přes n. X. z arcus aortae do vazomotorického centra → **1) inhibice SNS = vazodilatace, 2) excitace n. X. (PSNS) =** přes SA uzel **zpomalení TF**

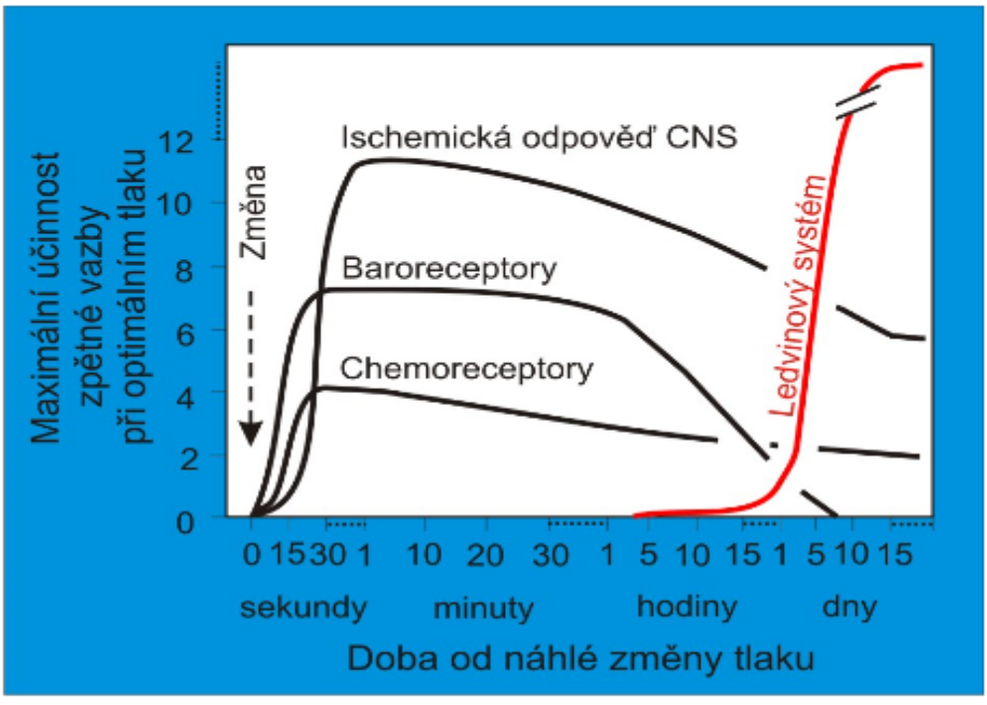
1.2) Chemoreflex

- zprostředkován chemoreceptory v **arcus aortae** a v glomus caroticum
- **↓TK ~ snížená nabídka O_2** (a snížené odplavování CO_2 a H^+) → stimulace chemoreceptorů → **stimulace vazomotorického centra → vazokonstrikce**
  (+ hyperpnoe a zvýšená sekrece katecholaminů → povede ke ↑TF a ↑SV)

1.3) Bainbridgeův reflex

- zprostředkován baroreceptory (též volumoreceptory) v síních, **hlavně v PS**
- **↑žilní návrat — ↑TK v pravé síni → volumoreceptory jsou více excitovány (neboli jsou excitovány i mimo systolu) → cestou n. X do kardiovaskulárního centra → zvýšení SNS – přes β_1-receptory v SA uzlu → ↑TF**
- srdce chce v podstatě vytvořit podtlak v PS a více krve odebrat z VCS a VCI, což sníží střední plnící tlak a Bainbridgeův reflex logicky trvá do doby, než klesne TK v PS

1.4) Ischemická odpověď CNS — viz obr.



1.5) Bezold-Jarischův reflex

2. Střednědobé mechanismy regulace

- kromě přesunu tekutiny mezi ICT a ECT jsou to **mechanismy měnící kapacitu**

2.1) Angiotenzin II (RAA)

= **<u>vazokonstriktor</u>**, zvyšuje tonus sympatiku

- vyvolává vazokonstrikci rezistenčních arterií (hlavně arteriol) → zvýšení periferního odporu → ↑TK
- v proximálních tubulech **stimuluje Na^+-H^+ výměnu → zvýšení objemu ECT**
  - inciuje produkci aldosteronu
  - působí pocit žízně (**dipsogenní účinek**) — vliv na centrum žízně v mozku
    - zvyšuje tvorbu vasopresinu (ADH) v hypothalamu → **vylučuje se méně moči**

2.2) ADH (antidiuretický hormon, vazopresin)

- **reguluje objemovou složku**
- tvořený v **hypothalamu** (ncl. paraopticus, paraventricularis) — uvolňován z neurohypofýzy při:
  - **nárůstu osmolarity** (jsou stimulovány centrální osmoreceptory)
  - **poklesu TK** (jsou stimulovány atriální volumoreceptory) — například krvácení
- reguluje osmolaritu tělních tekutin
- 2 typy receptorů:
  1. **V_1** — v hladké svalovině cév — zvyšují intracelulární koncentraci Ca^{2+} → **<u>vazokonstrikce</u>** arteriol, **zvyšuje periferní odpor**, **↑TK**
  2. **V_2** — ve sběracích kanálcích ledvin integruje aquaporiny — důsledek zvýšení hladiny cAMP → zvýšení reabsorpce vody — zvýšení objemu tělesných tekutin (antidiuréza)

Kontrola sekrece ADH

1. ↑osmotický tlak ECT (↑osmolalita plazmy) → stimulace osmoreceptorů v hypothalamu → ↑ADH
2. ↓objem krve (>10%) → stimulace mechanoreceptorů velkých arterií (aorta, karotidy) a pravého atria → ↑ADH
3. ↓arteriální TK (↓objem krve) → ↑ADH
4. věk → ↑ADH → retence vody, hyponatremie
5. bolest, stres, trauma → ↑ADH
6. léky (morfin, barbituráty) → ↑ADH
7. alkohol → ↓ADH

2.3) Relaxace cévní stěny při změně TK (tzv. shear depententní reakce)

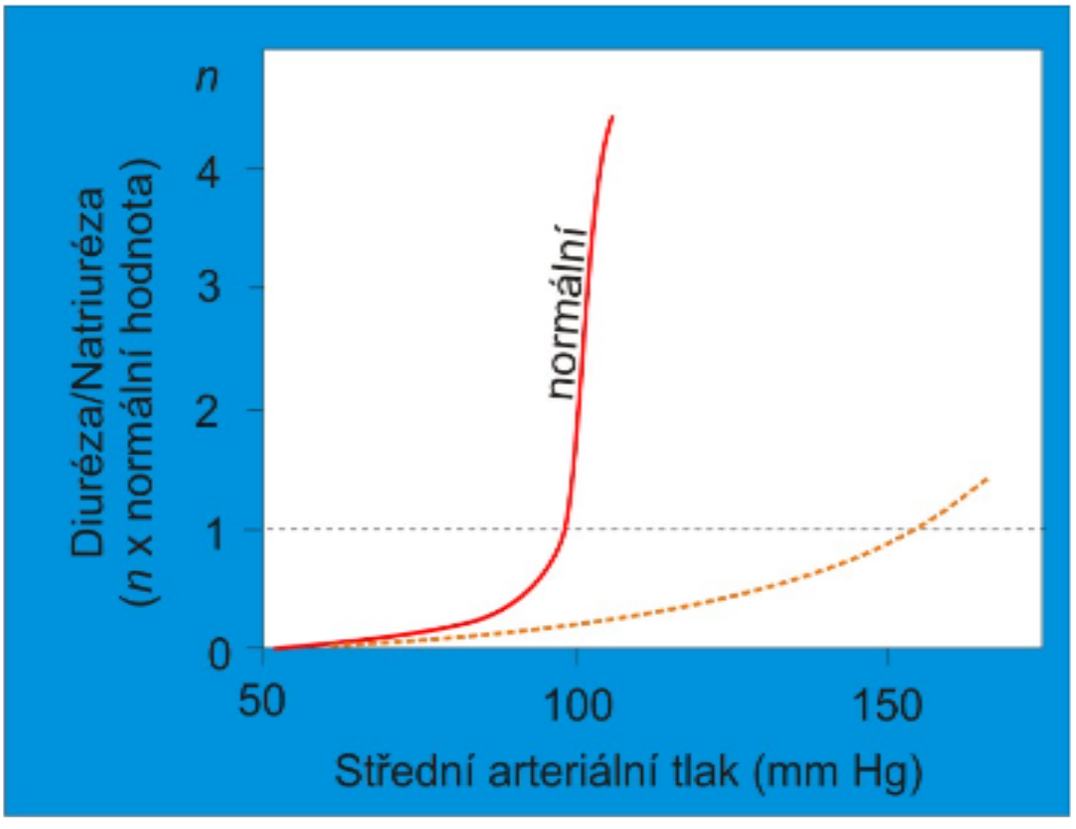
- buňky endotelu reagují na různé podněty (protažení, střižné napětí vyvolané tokem krve, hormony, Ca^{2+} látky uvolněné z trombocytů a makrofágů) tvorbou látek, které ovlivňují hladkou svalovinu cévy — NO a PGI_2
- syntéza **NO** (**EDRF**) a **PGI_2** → **<u>vazodilatace</u>**

3. Dlouhodobé mechanismy regulace

- mění se náplň! (pozor, dosud se měnila kapacita) — logicky kapacitu nelze přizpůsobovat náplni donekonečna aneb nemůžu donekonečna roztahovat cévy, ale můžu donekonečna močit…
- tělo si zjišťuje náplň (objem) řečiště nepřímo přes zjištění TK
- orgánem dlouhodobé regulace TK jsou **ledviny**
- na rozdíl od předchozích mechanizmů se ledviny **neadaptují** a **kompenzační mechanizmus s časem roste**

Tlaková diuréza

- **↑TK = zvýší-li se MAP, zvýší se i PP (↑perfuze) v ledvině** — zvýší se objem přefiltrované trve (↑GF) → zvýší se exkrece tekutin a solí → víc močím (snížím tím objem intravazální tekutiny — **↓SV**)
- při zvýšení TK o 10 až 20 mm Hg (tj. o 15%) se tlaková diuréza **zdvojnásobí**



Obr. ukazuje jak při vzrůstajícím MAP se zvyšuje diuréza, čárkovaně je vlastně ukázána nějaká patologie, kdy při vzrůstajícím MAP nedostatečně vzrůstá diuréza. Aneb jakákoliv chronická hypertenze bude spojena s posunem anebo sklonem křivky **doprava.**

Chronická hypertenze

= chronické zvýšení MAP nad normu

- příčiny:
  a) **dlouhodobý nárůst intravazlní tekutiny — bez náležité změny kapacity cirkulace**
  b) **dlouhodobé zmenšení kapacity cirkulace — bez náležité změny objemu intravazální tekutiny**
- v obou případech jde o dlouhodobou **poruchu tlakové diurézy** (žádná jiná změna, než změna tlakové diurézy nemůže vyvolat trvalou změnu MAP)
- jen pro připomenutí — u hypertenze bude posun anebo sklon funkční křivky ledvin (křivky tlakové diurézy) **doprava**

Fenomén úniku

- experiment, který vysvětluje úlohu ledvin, resp. tlakové diurézy, v řízení MAP

1. **kontrolní skupina — zvířata, kterým se infuzně po dobu 7 dní podával aldosteron**
   - v prvních 4 dnech se Na^+ akumuloval, mírně se zvýšil MAP a tím i renální PP (perfúzní tlak)
   - potom se už akumulace iontů a vzestup tlaku zastavil a přestože byly hodnoty aldosteronu nadále vysoké, obnovila se iontová a vodní bilance — vlivem tlakové diurézy
2. **kontrolní skupina — zvířata, kterým se infuzně podával aldosteron + navíc měli zařízení na aa. renales, které jim udržovalo stálý PP**
   - časem se vyvinula těžká retence Na^+, což taky vedlo k masivním otokům a městnavému srdečnímu selhání — napodobuje to klinický průběh **srdečního selhání**
   - u srdečního selhání srdce není schopno zvýšit MAP natolik, aby se dostatečně zvýšil PP v ledvině, a tedy se zvýšila tlaková diuréza, resp. na takovou výši, aby se deaktivoval RAA)
   - po tom, co experimentální skupině odstranili zařízení udržující PP v ledvině, tak masivně vzrostla diuréza a příznaky srdečního selhání ustoupily

- stejné experimenty proběhly i s angiotenzinem II, ADH a katecholaminy
- závěr experimentu — chronickou hypertenzi mohou způsobit pouze 2 druhy procesů:
  1. **dlouhodobá pozitivní bilance Na^+ a tekutin kvůli nedostatečné exkreci** — při dlouhodobých poruchách funkce ledvin
  2. **dlouhodobá pozitivní bilance Na^+ a tekutin kvůli nadměrnému přívodu**
     - oba mechanismy se mohou kombinovat
     - analogicky naopak bude u chronické systémové hypotenze (tzn. ↓Na^+ a tekutin)
- renální příčiny:
  1. **intraparenchymální** — například porucha cévního zásobení, glomerulů, tubulů
  2. **extraparenchmální** — například hyperaldosteronismus, ADH, zvýšená aktivita SNS

Extrémne nízky tlak	<49	<34
Veľmi nízky	50 - 69	35 - 39
Nízky tlak	70 - 89	40 - 59
Nižší normálny	90 - 110	60 - 75
Normálny	120	80
Prehypertenzia	120 - 139	80 - 89
Vysoký tlak - stupeň 1.	140 - 159	90 - 99
Vysoký tlak - stupeň 2.	160 - 179	100 - 109
Vysoký tlak - stupeň 3.	180 - 209	110 - 119
Vysoký tlak - stupeň 4.	210^+	120^+

Dělení hypertenze

I) Primární (esenciální) — 95% případů

- dá se říci, že za všechny formy primární hypertenze jsou zodpovědné **poruchy ledvinné funkční křivky** (teda kromě izolované pružníkové hypertenze)
- je však velké množství příčin vedoucích k porušené ledvinné funkční křivce, neboť je to **multifaktoriální onemocnění**

II) Sekundární (symptomatická) — 5% případů

- **příčina hypertenze jasně známá**
- hypertenze tedy vzniká sekundárně např. kvůli:
    1. renální onemocnění — glomerulonefritida
    2. hormonální onemocnění — feochromocytom, Connův syndrom
    3. medikamentózní příčiny — vlivem glukokortikoidů

Hlavní rizikové faktory

1. obezita

- vede ke zvýšení tvorby **prozánětlivých cytokinů**, vede k **inzulinové rezistenci**, adipocyty produkují angiotenzin
- často spjata s dalšími poruchami souhrnně označovanými jako **metabolický syndrom**

2. spotřeba soli

- člověk s nadpříjmem soli potřebuje vyšší PP ledvin a tedy i MAP, aby mohl adekvátně Na^+ ionty vyloučit
- evolučně jsme vybaveni na nedostatek soli v potravě a naopak na převahu K^+ v potravě
- vysoký příjem soli je například v Japonsku, kde mají jednu z nejvyšších incidencí arteriální hypertenze

3. nedostatek tělesné aktivity

- fyzická aktivita prokazatelně snižuje riziko vzniku hypertenze a to bez ohledu na to, zda je provázena snížením hmotnosti

4. psychosociální stres

- stres vede k:
    1. **aktivace SNS**
        - přes β_1 receptor → **srdce + zvyšuje vyplavení reninu**
        - přes α_1 receptor → **vazokonstrikce**
        - přes α_2 receptor → **reabsorpce Na^+**
    2. **aktivace osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny**
        - hormony kůry nadledvin (katecholaminy a kortizol) vedou k déletrvajícím změnám
    3. **mobilizace imunitního systému**
- problémem dnešního stresu je, že jej neprovází adekvátní fyzická odpověď – tedy boj nebo útěk — namísto toho jsme vystresovaní a sedíme, což v kombinaci s tím, že na nás stres působí chronicky vede ke škodlivým účinkům stresu

5. alkohol a kouření

- **alkohol zvyšuje aktivitu SNS**
- **kouření mobilizuje katecholaminy a další vazokonstriktory** + přispívá k rozvoji aterosklerózy

6. inzulinová rezistence a hyperinzulinemie

- vede k:
  1. chronické hyperglykémii → glykace glomerulárních proteinů → poškození ledvin
  2. snížená sekrece ANP
  3. zvýšená aktivita RAA → vede k retenci Na^+ → zvýšení objemu
  4. zvýšená aktivita SNS → viz výše
  5. **proaterogenní účinky** — např. aktivace LDL receptorů, stimulace proliferace hladké svaloviny a pojivové tkáně, zvýšení aktivity Na/K pump, což zvýší kontraktilitu, což zvýší periferní cévní odpor R
- u normálních lidí inzulin jednak zvyšuje aktivitu SNS, což vede k vazokonstrikci, ale současně podporuje vazodilataci a tedy TK je normální
  - u diabetiků II. typu je tato rovnováha narušena ve prospěch vazokonstrikce

7. genetické faktory a věk

- zejména geneticky podmíněné **vyšší množství** nebo **vyšší reaktivita α_1 receptorů**
- **deficit tvorby dopaminu** či **deficit D1 receptorů** vede k hypertenzi, protože dopamin významně zvyšuje natriurézu

Podstata systémové arteriální hypertenze

- **neschopnost udržet potřebný PP ledvin** při normálním arteriálním tlaku (například při stenóze ledvinné arterie) vede k **pozitivní iontové a vodní bilanci**
- proti takové pozitivní iontové a vodní bilanci není organismus vybaven, proto městnání iontů a vody za nějaký čas přivodí **srdeční selhání**
- zde však nabízí **tlaková diuréza řešení** — částečné omezení exkrece iontů a ledvin může být překonáno **zvýšením PP ledvin**, ovšem **za cenu nárůstu systémového arteriálního tlaku (↑MAP) —** to je podstatou systémové arteriální hypertenze
  - za podstatou systémové arteriální hypertenze vždy stojí porucha tlakové diurézy (manifestující se jako posun křivky doprava)
  - chronickou hypertenzi nelze vyvolat ani izolovaným nárůstem R, ani izolovaným nárůstem SV, ani izolovaným zmenšením kapacity cirkulace — tyto mechanismy vždy nakonec vedou k tlakové diuréze a ta pokud je normální, tak se MAP časem musí snížit!

Patofyziologická klasifikace

1. hypertenze objemového typu

- skloněná ledvinná funkční křivka, citlivá k příjmu soli

2. hypertenze vazokonstrikčního typu

- s posunutou a strmou fční křivkou, necitlivou k přijmu soli

3. hypertenze smíšeného typu

- s posunutou a skloněnou křivkou

Hypertenze objemového typu

Patogeneze

- primární změnou je **zvětšení objemu krve**, což zvýší střední cirkulační plnící tlak a to zvýší žilní návrat — ten zvýší SV

1. na počátku pozorujeme **hyperkinetickou cirkulaci** s **↓R, ↑TF, ↑SV**
   - nárůst **TK** v **iniciální fázi** vzniká **hlavně na podkladě ↑SV** – ↑SV je však **důsledkem vysokého žilního návratu** a ten je přímým důsledkem **zvětšení cirkulujícího objemu krve —** zvětšení objemu nastává právě **při poruše ledvin** (abnormální fční křivka)
2. **v iniciální fázi ↓R —** klesá díky krátkodobé nervové reflexní regulaci TK
   - vzhledem k této reflexní regulaci v počáteční fázi nemusí být TK i přes zvýšení SV výrazně zvýšen
3. nedochází-li k nápravě volumu, ale naopak se objem stále zvětšuje, **zahájí se ↑R, což už se jednoznačně projeví ↑TK**
   - k ↑R dochází kvůli nadměrnému průtoku tkáněmi, což vyvolá **tkáňovou autoregulační odpověď**
   - tedy chronické zvětšení objemu o 2–3% vede po zahájení tkáňové autoregulační odpovědi k ↑TK o **30 – 50%**
   - **podrobnější příčiny ↑R:**
     a) cévy hypertoniků jsou **zvýšeně citlivé** na **vazokonstriktory** a méně citlivé na vazodilatátory
     b) **hypertrofie** svaloviny cév provází **zúžení jejich lumen**
     c) dochází k prořídnutí sítě mikrocév – pozorujeme to například na sítnici (ale i jinde)

Hypertrofická remodelace srdce

- v srdci se pod vlivem chronicky zvýšeného tlaku rozvíjí hypertrofie — **cor hypertonicum**
- **hypertenze zvyšuje smykové tření** → to vede k endoteliální dysfunkci a k následkům:
  a) **stěny velkých cév ztrácejí pružnost** (kvůli proliferaci a hypertrofii a kvůli ukládání kolagenu a vaziva)
  b) **malé cévy** zprvu přeskupí vlákna hladké svaloviny, ale později i ony podlehnou **hypertrofické remodelaci**
  c) **sníží se hustota sítě mikrocév**
- dochází k postupné transformaci z počáteční hyperkinetické cirkulace (s nízkým odporem) k **cirkulaci se zvýšeným periferním odporem (s vysokým R)**
- ↑R pozorujeme u **každé chronické hypertenze**, ale **u volumového typu chronické hypertenze je zvýšení R následkem čili sekundární změnou zvýšeného TK — zvýšený R zde tedy nechápeme jako příčinu hypertenze**
- zprvu jsou změny reverzibilní, postupem času jsou stále méně vratné

Charakteristika rozvinuté volumové hypertenze

- SV se navrací k normě, neboť se zvýšením R klesá žilní návrat — dlouhodobě zvýšený SV by zatěžoval srdce
- Objem krve se rovněž téměř vrací k normě
- Přetrvává ↑TK
- Přetrvává ↑R

Vývoj patologických změn v ledvinách při objemové hypertenzi

- **glomerulární hypertenze + hyperfiltrace (↑GF)** — vyšší smykové tření + vyšší pnutí kapilár + vyšší objem filtrátu s vyšším množstvím proteinů → dochází tak k **poškození ledvinných kapilár** → to vede k:
  1. k aktivaci **mesangiálních buněk** se schopností fagocytózy a navíc jsou schopny se stáhnout (kontrahovat)
  2. ke zvýšené produkci cytokinů a růstových faktorů → postupně se rozvíjí **arterioskleróza** a **glomeruloskleróza** → postupně ↓GF (glomerulární filtrace)
- glomeruloskleróza **vyvolaná hypertenzí** je **2. nejčastější** příčina chronického selhání ledvin
  - **1. nejčastější** příčina chronického selhání ledvin je **diabetická nefropatie**

Příčiny objemového typu hypertenze

I. Primární příčiny

1. **primární hyperaldosteronismus (Connův syndrom)**
   - nadbytek mineralokortikoidů → zadržení Na^+ a vody v těle → nárůst plnícího tlaku → nárůst žilního návratu → ↑SV
   - výsledkem je změna sklonu funkční renální křivky a vysoká citlivost na množství soli přivedeného potravou
   - cílem tohoto sklonu je ustálení nové rovnováhy a zajištění normální hladiny Na^+, přestože je vylučováno víc aldosteronu
   - bude **↓K^+** → **hypokalémie** — povede k poruše koncentrační schopnosti tubulů → polyurie, polydypsie
2. **hypersekrece glukokortikoidů (Cuschingův syndrom)**
3. **hypersekrece angiotenzinu II**
4. **hypersekrece ADH, SIADH (Syndrome of Inappropriate ADH secretion)**
   - nadprodukce ADH → zvýšená resorpce vody → **v moči** bude vysoká koncentrace Na^+ → hyponatrémie → křeče, kóma
5. **hypersekrece katecholaminů (u feochromocytomu)**

- všechno to jsou Na anebo vodu šetřící hormony a vedou ke stejnému mechanizmu, tedy k fenoménu úniku — projevem je pak systémová arteriální hypertenze.

6. **kongenitální adrenální hyperplazie**
   - hypertenze vzniká, protože je blokován enzym tvořící kortizol a tak se zvýšeně uplatňuje syntéza mineralokortikoidů (ale to je jen u 10%, zbylých 90% je snížená syntéza gluko- i mineralokortikoidů)

Primární sůl senzitivní hypertenze

- osoby, které reagují na dlouhodobou změnu příjmu NaCl změnou systémového arteriálního tlaku, jsou tzv. **osoby sůl-senzitivní**

II. Sekundární příčiny — **viz otázku 71**

Základy terapie objemového typu hypertenze

- **diuretika** — ↓objem → ↓žilní návrat → ↓SV → ↓TK
- expanze tekutin u tohoto typu hypertenze **inhibuje RAA**, proto **v časných fázích nepomůžou inhibitory ACE anebo inhibitory receptoru pro angiotenzin II**, ale v dalším vývoji, kdy už jsou poškozeny cévy a glomeruly, tento typ terapie může mít význam

Hypertenze vazokonstrikčního typu

Patogeneze — model Goldblattovy hypertenze typu 1K1C (1 kidney, 1 clip)

- charakteristický **posunem** ledvinné funkční křivky doprava, ale se zachovalým **strmým průběhem** — tzn. ↑MAP_{min}, tedy nejnižší hodnota MAP od níž se zahajuje GF
- k ↑MAP_{min} dochází, když je:
  1. **pozměněn tlak primární moče v Bowmannově pouzdře**
  2. **pozměněn onkotický tlak v kapilárách**
  3. **zvýšený odpor kdekoliv před glomerulem**
     - aorta, renální tepny, segmentální tepny… až vas afferens (například i při stenóze aortální chlopně – zde bude sice „hypertenze v levém srdci“, ale patogeneze bude stejná)
     - **za překážkou se snižuje tlak**, a proto, aby si ledviny zachovaly fyziologickou hodnotu filtrace, nutně musí zvýšit MAP, aby tlak za překážkou byl normální — proto se MAP_{min} posouvá doprava, ačkoliv strmost křivky zůstává stejná
     - od počátku zde byl **↑R (periferní vazokonstrikce)**, tedy proto je tento typ označen jako hypertenze vazokonstrikčního typu
     - příčiny preglomerulární zvýšení odporu:
       1. stenóza 1 a. renalis u jedince **majícího jen 1 ledvinu**
       2. koarktace (vrozené zúžení) aorty
       3. **bilaterální stenóza aa. renales ateromy (nejčastější)**
       4. generalizované postižení přívodních větévek (např. stenózami, mikroembolizací)
       5. nadprodukce reninu z autonomně se chovajícího adenomu

Průběh

1. **Fáze časné vazokonstrikce**
   - po okluzi přívodní a. renalis se **mohutně vyplavují vazokonstriktory — hlavně angiotenzin II**, protože je samozřejmě při ↓PP a ↓GF aktivována osa RAA → **mohutný ↑MAP**
   - sníží se kapacita řečiště, **centralizuje se oběh**
   - stejné to bude u **nadprodukce reninu z adenomu**
2. **Vysokoreninová natrium-retenční fáze**
   - vlivem **angiotenzinu II a vlivem aldosteronu** (z aktivace RAA) je zvýšeně zpětně resorbován Na^+ a H_2O → zvýší se plnící tlak → ↑SV → ↑MAP
   - renální funkční křivka se přechodně **naklání doprava**
3. **Ustálená fáze**
   - objem intravazální tekutiny vzrostl — ↑MAP a to tak, že už je zachován normální PP ledviny
   - renin se nadále nevyplavuje, angiotenzin II a aldosteron nejsou nadále potřeba, neboť je zvýšený objem — tzn. **renální křivka zpět získává svou strmost**, ale **posun doprava zůstává**
   - zatímco celý organismus trpí hypertenzí, ledvina za stenózou zažívá normotenzi — nevidíme zde glomerulární hypertenzi
   - na počátku byla sice vazokonstrikce, a tedy zvýšený periferní odpor cév, ale ta by dlouhodobě nemohla vydržet — tedy **chronickou hypertenzi způsobí zprostředkovaně angiotenzin II**, jenž zvýší volum krve
   - tím, že je strmost zachována je tento typ hypertenze **sůl-nesenzitivní,** neboť zvýšení Na^+ adekvátně zvýší natriumurézu
     - tzn. pouhé omezení soli lidem nepomůže
     - naopak při depleci soli anebo po požití diuretik, které zvýší ztráty soli, se rychle aktivuje RAA — terapie musí zahrnovat inhibici RAA

Hypertenze smíšeného typu

Patogeneze — model Goldblattovy hypertenze typu 2K1C (2 kidneys, 1 clip)

- typ hypertenze s kombinovaným postižením renální funkční křivky (teorie tisíců mikrosvorek)

Příčiny

1. stenóza 1 a. renalis u jedince majícího 2 ledviny
2. okluze (stenózou či mikroembolizací) drobných větévek v omezeném segmentu jedné nebo obou ledvin

Průběh

1. hypoperfuze 1 ledviny opět vyvolá aktivaci RAA, ale snaha této ledviny zvýšit plnící tlak, potažmo arteriální tlak, je značně tlumena (neutralizována) druhou ledvinou — jednoduše protože **zdravá ledvina je hyperperfundována**
2. tím, že se nezvýší adekvátně PP v postižené ledvině, bude RAA **stále aktivován**
   - v rozvinuté fázi tedy budeme na rozdíl od vazokonstrikční hypertenze pozorovat **vysokou hladinu reninu a angiotenzinu II** — přičemž ten vede ke změně sklonu křivky

   = výsledná hypertenze bude kombinací **vazokonstrikčního i objemového** typu chronické hypertenze s **posunutou i skloněnou** funkční křivkou doprava
   - smíšená hypertenze bude také částečně **sůl-senzitivní**

- **hypertenze vede ke zvýšení odporu preglomerulárních arterií, což sekundárně způsobí posun křivky doprava a také částečnou sůl-nesenzitivitu** — proto i sůl senzitivní hypertenze se časem stane sůl-nesenzitivní a nebude korigovatelná pouhým omezením soli

Klinické projevy chronické hypertenze

1. **Chronicky ↑MAP**
2. **Chronicky ↑R**
3. **Norm. nebo mírně ↑SV**

A) Přestavba cév

- postiženy jsou malé (**mikroangiopatie**) i velké cévy (**makroangiopatie**)
  1. **Mikroangiopatie** — ztluštění stěny, tvorba **aterosklerotických plátů**
  2. **Makroangiopatie** — vede ke **glomeruloskleróze → sehání ledvin; retinopatie**

B) Přestavba mikrocirkulace

- redukce hustoty drobných cév → nakonec způsobuje chronické ↑R v ostatních cévách

C) Poškození parenchymů orgánů

1. **srdce** — hypertrofie LK **(cor hypertonicum)**, významné riziko **ICHS, EKG — deviace osy doleva**
2. **ledviny** — vlivem mikroangiopatie dochází ke **glomerulární nefropatii (nefroskleróze)** → proteinurie
   - ukazatel poškození ledvin — **↑plazmatického kreatininu** (muži >130 μmol/l, ženy >124 μmol/l)
3. **mozek** — mikroangiopatie vedou k **CMP**, **retinopatii**

Hypertenzní krize

= **náhlý výrazný vzestup diastolického tlaku (často nad 130 – 140mmHg)**

- může nastat i při méně rozvinuté chronické hypertenzi
- komplikace:
  1. **selhání LK**
  2. **disekce aorty**
  3. **hypertenzní encefalopatie** → vysoký tlak vede k úniku tekutiny do intersticia → **edém mozku a intrakraniální hypertenze**
  4. **akutní selhání ledvin (ASL)**

Hypotenze

= **TK < 100/65**

- **příčiny:**
  1. **nepoměr mezi velikostí řečiště a jeho náplní (krvácení, dehydratace)**
  2. **nedostatečná funkce srdce**
  3. **poškozené funkce ledvin s nadměrnou diurézou**
- **typy:**

A) Idiopatická arteriální hypotenze (primární, esenciální)

- navyšuje morbiditu a mortalitu, ale může způsobit problémy spjaté hlavně se sníženou perfuzí mozku (závratě, ortostatické potíže — mžitky před očima)
- není považováno za onemocnění a nevyžaduje léčbu

B) Ortostatická arteriální hypotenze

- **<u>přechodné ↓TK při vertikalizaci těla</u>** — kvůli **nahromadění krve v žilách DKK** a **přechodnému ↓SV,** a tedy i ↓TK → **reflexní aktivace baroreceptorů → aktivace SNS a utlumení PSNS**
- ale právě při snížené funkci ANS je tato reflexní odpověď snížena → k tomu jsou predisponovaní starší lidé, diabetici, nebo pacienti s farmakologickou terapií hypertenze, pacienti s déletrvající imobilizací

Hypovolemií vyvolané hypotenze

- vedou k ortostatické hypotenzi — z dehydratace, ztrát krve

C) Chronická sekundární arteriální hypotenze

- tkáňová hypoperfuze

70 — Primární arteriální hypertenze

ETIOLOGIE A PATOGENEZE ZMĚN SRDCE, CÉV A CÍLOVÝCH ORGÁNŮ. KLASIFIKACE.

Arteriální hypertenze

= stav zvýšení krevního tlaku nad 140/90 při opakovaném měření (minimálně 2 různé návštěvy)

- podle příčiny (podle toho, jestli ji známe) se klinicky dělí na primární (esenciální) a sekundární hypertenzi
  - v **95**% případů není známá příčina ani patogeneze systémové arteriální hypertenze — tj. **primární hypertenze**
    - může být potvrzena pouze po vyloučení sekundárních forem hypertenze (diagnóza per exlusionem)
  - ve zbylých 5% jsou příčiny známy a hypertenze se tak stává symptomem nějakého jiného onemocnění — tj. sekundární hypertenze

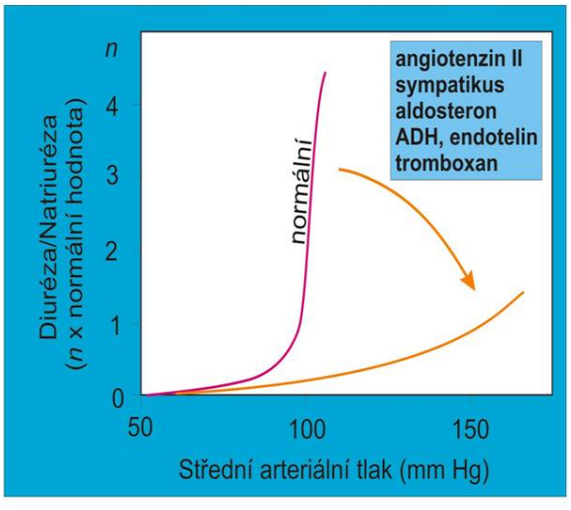
Primární hypertenze (esenciální)

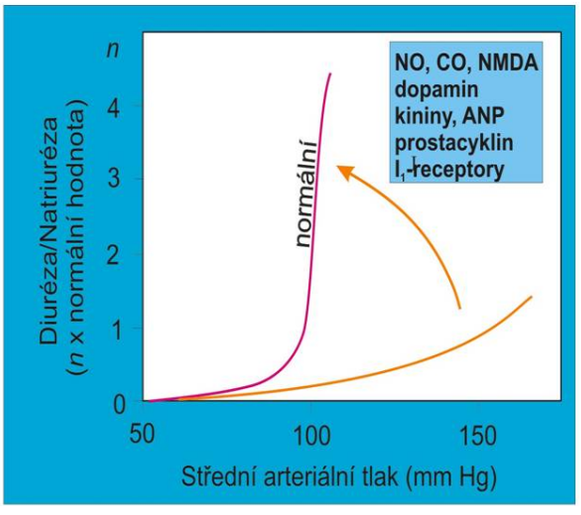
= komplexní kardiovaskulární onemocnění, jehož výskyt závisí na genetických faktorech (**polygenní onemocnění**), psychosociálních faktorech, které vedou ke **stresu**, jakož i na **faktorech zevního prostředí** — tzn. příčinu nelze zjistit, má multifaktoriální povahu, která může a nemusí být ovlivnitelná

- **90-95%** všech hypertoniků trpí právě primární hypertenzí
- **za všechny formy hypertenzní nemoci jsou odpovědné <u>poruchy ledvin</u>** — chronickou systémovou arteriální hypertenzi nelze vyvolat ani izolovaným nárůstem periferního odporu R, ani izolovaným nárůstem srdečního výdeje SV, ani izolovaným zmenšením kapacity cirkulace
- základním funkčním ledvinovým principem je **tlaková diuréza** — množství moči tvořené v ledvinách se fyziologicky zvyšuje s růstem systémového arteriálního tlaku, když se zvýší perfúzní tlak v ledvinách; pokles systémového arteriálního tlaku naopak vede k redukci množství moči a k retenci sodných iontů a tekutin

Patofyziologická klasifikace

1. **Hypertenze objemového typu (viz obr.)**
   — se skloněnou ledvinovou funkční křivkou, citlivou k příjmu soli;
2. **Hypertenze vazokonstrikčního typu**
   — s posunutou ale strmou funkční křivkou, necitlivou k příjmu soli
3. **Hypertenze smíšeného typu**
   — s posunutou a skloněnou funkční křivkou





Hlavní faktory zevního prostředí

1. **obezita**
   - vede ke zvýšení tvorby **prozánětlivých cytokinů**, vede k **inzulinové rezistenci**, adipocyty produkují angiotenzin
   - často spjata s dalšími poruchami souhrnně označovanými jako **metabolický syndrom**
2. **spotřeba soli**
   - člověk s nadpříjmem soli potřebuje vyšší PP ledvin a tedy i MAP, aby mohl adekvátně Na^+ ionty vyloučit
   - evolučně jsme vybaveni na nedostatek soli v potravě a naopak na převahu K^+ v potravě
   - vysoký příjem soli je například v Japonsku, kde mají jednu z nejvyšších incidencí arteriální hypertenze
3. **nedostatek tělesné aktivity**
   - fyzická aktivita prokazatelně snižuje riziko vzniku hypertenze a to bez ohledu na to, zda je provázena snížením hmotnosti
4. **psychosociální stres**
   - stres vede k:
     1. aktivace SNS
        - přes β_1 receptor → **srdce + zvyšuje vyplavení reninu**
        - přes α_1 receptor → **vazokonstrikce**
        - přes α_2 receptor → **reabsorpce Na^+**
     2. aktivace osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny
        - hormony kůry nadledvin (katecholaminy a kortizol) vedou k déletrvajícím změnám
     3. mobilizace imunitního systému
   - problémem dnešního stresu je, že jej neprovází adekvátní fyzická odpověď — tedy boj nebo útěk — namísto toho jsme vystresovaní a sedíme, což v kombinaci s tím, že na nás stres působí chronicky vede ke škodlivým účinkům stresu
5. **alkohol a kouření**
   - alkohol zvyšuje aktivitu SNS
   - **kouření mobilizuje katecholaminy a další vazokonstriktory** + přispívá k rozvoji aterosklerózy
6. **inzulinová rezistence a hyperinzulinemie**
   - vede k:
     1. chronické hyperglykémii → glykace glomerulárních proteinů → poškození ledvin
     2. snížená sekrece ANP
     3. zvýšená aktivita RAA → vede k retenci Na^+ → zvýšení objemu
     4. zvýšená aktivita SNS → viz výše
     5. **proaterogenní účinky** — např. aktivace LDL receptorů, stimulace proliferace hladké svaloviny a pojivové tkáně, zvýšení aktivity Na/K pump, což zvýší kontraktilitu, což zvýší periferní cévní odpor R
   - u normálních lidí inzulin jednak zvyšuje aktivitu SNS, což vede k vazokonstrikci, ale současně podporuje vazodilataci a tedy TK je normální
     - u diabetiků II. typu je tato rovnováha narušena ve prospěch vazokonstrikce
7. **genetické faktory a věk**
   - zejména geneticky podmíněné **vyšší množství** nebo **vyšší reaktivita α_1 receptorů**
   - **deficit tvorby dopaminu** či **deficit D1 receptorů** vede k hypertenzi, protože dopamin významně zvyšuje natriurézu

Hypertenze objemového typu

Patogeneze

- primární změnou je **zvětšení objemu krve**, což zvýší střední cirkulační plnící tlak a to zvýší žilní návrat — ten zvýší SV

8. na počátku pozorujeme **hyperkinetickou cirkulaci** s **↓R, ↑TF, ↑SV**
    - nárůst **TK** v **iniciální fázi** vzniká **hlavně na podkladě ↑SV** – ↑SV je však **důsledkem vysokého žilního návratu** a ten je přímým důsledkem **zvětšení cirkulujícího objemu krve —** zvětšení objemu nastává právě **při poruše ledvin** (abnormální fční křivka)
9. **v iniciální fázi ↓R —** klesá díky krátkodobé nervové reflexní regulaci TK
    - vzhledem k této reflexní regulaci v počáteční fázi nemusí být TK i přes zvýšení SV výrazně zvýšen
10. nedochází-li k nápravě volumu, ale naopak se objem stále zvětšuje, **zahájí se ↑R, což už se jednoznačně projeví ↑TK**
    - k ↑R dochází kvůli nadměrnému průtoku tkáněmi, což vyvolá **tkáňovou autoregulační odpověď**
    - tedy chronické zvětšení objemu o 2–3% vede po zahájení tkáňové autoregulační odpovědi k ↑TK o **30 – 50%**
    - **podrobnější příčiny ↑R:**
        a) cévy hypertoniků jsou **zvýšeně citlivé** na **vazokonstriktory** a méně citlivé na vazodilatátory
        b) **hypertrofie** svaloviny cév provází **zúžení jejich lumen**
        c) dochází k prořídnutí sítě mikrocév – pozorujeme to například na sítnici (ale i jinde)

Hypertrofická remodelace srdce

- v srdci se pod vlivem chronicky zvýšeného tlaku rozvíjí hypertrofie — **cor hypertonicum**
- **hypertenze zvyšuje smykové tření** → to vede k endoteliální dysfunkci a k následkům:
    a) **stěny velkých cév ztrácejí pružnost** (kvůli proliferaci a hypertrofii a kvůli ukládání kolagenu a vaziva)
    b) **malé cévy** zprvu přeskupí vlákna hladké svaloviny, ale později i ony podlehnou **hypertrofické remodelaci**
    c) **sníží se hustota sítě mikrocév**
- dochází k postupné transformaci z počáteční hyperkinetické cirkulace (s nízkým odporem) k **cirkulaci se zvýšeným periferním odporem (s vysokým R)**
- ↑R pozorujeme u **každé chronické hypertenze**, ale **u volumového typu chronické hypertenze je ↑R následkem čili sekundární změnou ↑TK — ↑R zde tedy nechápeme jako příčinu hypertenze**
- zprvu jsou změny reverzibilní, postupem času jsou stále méně vratné

Charakteristika rozvinuté volumové hypertenze

- SV se navrací k normě, neboť se zvýšením R klesá žilní návrat — dlouhodobě zvýšený SV by zatěžoval srdce
- objem krve se rovněž téměř vrací k normě
- přetrvává ↑TK
- přetrvává ↑R

Vývoj patologických změn v ledvinách při objemové hypertenzi

- **glomerulární hypertenze + hyperfiltrace (↑GF)** — vyšší smykové tření + vyšší pnutí kapilár + vyšší objem filtrátu s vyšším množstvím proteinů → dochází tak k **poškození ledvinných kapilár** → to vede k:
    4. k aktivaci **mesangiálních buněk** se schopností fagocytózy a navíc jsou schopny se stáhnout (kontrahovat)
    5. ke zvýšené produkci cytokinů a růstových faktorů → postupně se rozvíjí **arterioskleróza** a **glomeruloskleróza** → postupně ↓GF (glomerulární filtrace)
- glomeruloskleróza **vyvolaná hypertenzí** je **2. nejčastější** příčina chronického selhání ledvin
    - **1. nejčastější** příčina chronického selhání ledvin je **diabetická nefropatie**

Příčiny objemového typu hypertenze

I. Primární příčiny

1. **primární hyperaldosteronismus (Connův syndrom)**
    - nadbytek mineralokortikoidů → zadržení Na^+ a vody v těle → nárůst plnícího tlaku → nárůst žilního návratu → ↑SV
    - výsledkem je změna sklonu funkční renální křivky a vysoká citlivost na množství soli přivedeného potravou
    - cílem tohoto sklonu je ustálení nové rovnováhy a zajištění normální hladiny Na^+, přestože je vylučováno víc aldosteronu
    - bude **↓K^+** → **hypokalémie** — povede k poruše koncentrační schopnosti tubulů → polyurie, polydypsie
2. **hypersekrece glukokortikoidů (Cuschingův syndrom)**
3. **hypersekrece angiotenzinu II**
4. **hypersekrece ADH, SIADH (Syndrome of Inappropriate ADH secretion)**
    - nadprodukce ADH → zvýšená resorpce vody → **v moči** bude vysoká koncentrace Na^+ → hyponatrémie → křeče, kóma
5. **hypersekrece katecholaminů (u feochromocytomu)**

- všechno to jsou Na anebo vodu šetřící hormony a vedou ke stejnému mechanizmu, tedy k fenoménu úniku — projevem je pak systémová arteriální hypertenze.

6. **kongenitální adrenální hyperplazie**
    - hypertenze vzniká, protože je blokován enzym tvořící kortizol a tak se zvýšeně uplatňuje syntéza mineralokortikoidů (ale to je jen u 10%, zbylých 90% je snížená syntéza gluko- i mineralokortikoidů)

Primární sůl senzitivní hypertenze

- osoby, které reagují na dlouhodobou změnu příjmu NaCl změnou systémového arteriálního tlaku, jsou tzv. **osoby sůl-senzitivní**

II. Sekundární příčiny — **viz otázku 71**

Základy terapie objemového typu hypertenze

- **diuretika** — ↓objem → ↓žilní návrat → ↓SV → ↓TK
- expanze tekutin u tohoto typu hypertenze **inhibuje RAA**, proto **v časných fázích nepomůžou inhibitory ACE anebo inhibitory receptoru pro angiotenzin II**, ale v dalším vývoji, kdy už jsou poškozeny cévy a glomeruly, tento typ terapie může mít význam

Klinické projevy chronické hypertenze

1. **Chronicky ↑MAP**
2. **Chronicky ↑R**
3. **Norm. nebo mírně ↑SV**

A) Remodelace cév

- postiženy jsou malé (**mikroangiopatie**) i velké cévy (**makroangiopatie**)

1. **Mikroangiopatie** — ztluštění stěny, tvorba **aterosklerotických plátů**
   - zprvu přeskupují vlákna hladké svaloviny, později podlehnou **hypertrofické remodelaci**
2. **Makroangiopatie** — vede ke **glomerulosklerózе → sehání ledvin; retinopatie**
   - stěny velkých arterií ztrácejí pružnost kvůli:
     - **a)** ukládání kolagenu a vaziva
     - **b)** proliferaci a hypertrofii stěny
   - remodelace zahrnuje intimu, mediu i adventicii (tzv. všechny vrstvy)

B) Remodelace mikrocirkulace

1. **fáze (funknční a reverzibilní)** — dochází pouze z uzavření těchto cévy — jsou přítomny ale nejsou perfundovány
2. **fáze (anatomická a ireverzibilní)** — charakteristická anatomickým snížením hustoty mikrocirkulace (je jich zkrátka míň) → **nakonec způsobuje chronické ↑R v ostatních cévách**

- **obecně remodelace cév vede ke glomerulární skleróze → selhání ledvin**
- **CAVE arteriální hypertenze je rizikový faktor pro vznik endotelové dysfunkce — souvislost s aterosklerózou**

C) Poškození parenchymů orgánů

1. **srdce** — hypertrofie LK **(cor hypertonicum)**, významné riziko **ICHS, EKG — deviace osy doleva**
2. **ledviny** — vlivem mikroangiopatie dochází ke **glomerulární nefropatii (nefroskleróze)** → proteinurie
   - ukazatel poškození ledvin — **↑plazmatického kreatininu** (muži >130 μmol/l, ženy >124 μmol/l)
   - glomeruloskleróza kvůli arteriální hypertenzi je 2. nejčastější příčina chronického selhání ledvin (1. nejčastější příčina je glomeruloskleróza při diabetické nefropatii)
3. **mozek** — mikroangiopatie a ateroskleróza vedou k **CMP**, **retinopatii**

Hypertenzní krize

= **náhlý výrazný vzestup diastolického tlaku (často nad 130 – 140mmHg)**

- může nastat i při méně rozvinuté chronické hypertenzi
- komplikace:

1. **selhání LK**
2. **disekce aorty**
3. **hypertenzní encefalopatie** → vysoký tlak vede k úniku tekutiny do intersticia → **edém mozku a intrakraniální hypertenze**
4. **akutní selhání ledvin (ASL)**

71 — Sekundární arteriální hypertenze

PATOFYZIOLOGIE. PŘÍKLADY.

Arteriální hypertenze

= stav zvýšení krevního tlaku nad 140/90 při opakovaném měření (minimálně 2 různé návštěvy)

- podle příčiny (podle toho, jestli ji známe) se klinicky dělí na primární (esenciální) a sekundární hypertenzi
  - v **95**% případů není známá příčina ani patogeneze systémové arteriální hypertenze — tj. **primární hypertenze**
    - může být potvrzena pouze po vyloučení sekundárních forem hypertenze (diagnóza per exlusionem)
  - ve zbylých 5% jsou příčiny známy a hypertenze se tak stává symptomem nějakého jiného onemocnění — tj. sekundární hypertenze

Sekundární hypertenze

= různorodá skupina onemocnění, u kterých se na zvýšení krevního tlaku podílí hyperkinetická (hyperdynamická) cirkulace, zvýšení periferního odporu nebo oba mechanismy

- je častější v mladším věku
- příčina hypertenze je známa a může mít původ:
  1. **renální nebo renovaskulární (akutní či chronická glomerulonefritida apod.)**
  2. **hormonální (feochromocytom, Cushingův syndrom, hypertyreóza…)**
  3. **mechanický (koarktace aorty, A-V píštěl)**
  4. **gestační (těhotenská gestóza, preeklampsie, eklampsie)**
  5. **medikamentózaní (sympatomimetika, glukokortikoidy, p.o. antikoncepce)**
  6. **neurologický (mozková apoplexie atd.)**
- o sekudnární hypertenzi uvažujeme v případě:
  a) hypertenze rezistentní na léčbu
  b) manifestace v mladém věku
  c) náhlého zhoršení
  d) náhlého začátku těžké hypertenze
  e) typických klinických a laboratorních známek
- důležitá je skutečnost, že se některé příčiny mohou vyskytovat současně (například primární hyperaldosteronismus a syndrom spánkové apnoe)

1. Renální hypertenze

= jedná se o ty hypertenze, které vznikly z důvodu **onemocnění renálního parenchymu** nebo kvůli **sníženému průtoku krve** ledvinou

- čím je ztráta renální fce větší, tím je hypertenze těžší
- etiologicky jsou za vznik hypertenze zodpovědné 2 faktory:
  1. **regionální snížení průtoku krve s následnou aktivací RAAS**
  2. **snížení schopnosti vylučovat tekutiny a Na^+ — nastává retence Na^+ a tekutin**

1.1. Renovaskulární hypertenze

- **je nejčastější forma sekundární hypertenze**
- příčiny — vrozené nebo získané zúžení renálních tepen
  - **A) vrozené — nejčastěji fibromuskulární dysplazie medie**
  - **B) získané — ateroskleróza, trombóza, embolie, útlak nádorem**

Patogeneze

- **↓PP** za stenózou vede k **aktivaci RAA** → AT II způsobí ↑R cév a vyplavení aldosteronu → AT II + aldosteron zvyšují resorpci Na^+ a vody → hypervolemie → **↑SV**
- v podstatě jde o **vazokonstrikční** (event. **smíšený**) **typ hypertenze** (1K1C, 2K1C)
- zprvu se jedná o odporovou hypertenzi, která se po zvýšení objemu stává i objemovou

1.2. Renální parenchymová hypertenze

- nejčastější příčiny — **chronická glomerulonefritida, diabetická nefropatie, hypertenzní nefroskleróza**

Patogeneze

- v podstatě **objemový typ** hypertenze v důsledku porušené filtrace a tedy zadržování vody a iontů v těle

2. Hormonální hypertenze

2.1. Feochromocytom

= vzácný nádor dřeně nadledvin (nebo extraadrenálních sympatických ganglií) vyznačující se **nadprodukcí katecholaminů**

Patogeneze

- **katecholaminy přes α_1 receptor stimulují vazokonstrikci** (tedy **↑R**) + **přes B_1 receptor** působí pozitivně inotropně a chronotropně (tedy **↑SV**)
- feochromocytom způsobuje většinou **záchvatovitou hypertenzi**, protože katecholaminy uvolňovány nárazově — TK může dosáhnout až 300/150 mmHg **(maligní hypertenze)**
- **příznaky —** bolest hlavy, silné pocení, nevolnost, zvracení, poruchy zraku, břišní koliky…

2.2. Primární hyperaldosteronismus (Connův syndrom)

- způsobuje **objemový typ hypertenze** z důvodu nadprodukce aldosteronu (například nádorem v kůře nadledvin)

2.3. Hyperkortizolismus (Cushingův syndrom)

- způsobuje **objemový typ hypertenze** — kortizol působí v ledvinách stejně jako aldosteron, protože nadbytek kortizolu nejsou ledviny schopné přeměnit na neaktivní kortizon

2.4. Hypertyreóza

- hormony štítné žlázy **potencují** (zesilují) **účinky katecholaminů na srdce (↑SV)** + v ledvinách **stimulují sekreci reninu (→ RAA → ↑R)**

2.5. Hyperinzulinemie

- nejčastěji u DM či u metabolického syndromu
- jedná se o **objemový typ hypertenze**
- nadprodukce inzulinu stimuluje **retenci Na^+ + je zvýšená aktivace SNS**
- hyperglykémie vede k **diabetické nefropatii → selhání ledvin**
  + taky je snížena sekrece ANP

2.6. Adrenogenitální syndrom

= **mutace genu pro 11-β- a 17-α- hydroxylázu** — tj. enzymy nezbytné pro tvorbu kortizolu, výsledkem je **nadprodukce mineralokortikoidů (kortizolu)** → patogeneze prostřednictvím nadměrné **retence Na^+ a vody** (tzn. stejně jako aldosteron)

3. Mechanická hypertenze

3.1. Koarktace aorty

- jednak **nastává hypertenze před zúžením**, tedy v oblasti karotid a aa. subclaviae (v kontrastu se slabým pulzem na a. femoralis), jednak se **uplatňuje i snížená perfuze ledvin,** a tedy **vazokonstrikční typ hypertenze** (1K1C)

3.2. A-V píštěle

= zkraty mezi tepenným a žilním řečištěm

- vedou k **↑R periferně od tepny ochuzené o krev**, která přešla A-V píštělí
- A-V píštěl navíc vede ke **zvýšenému objemu žilního řečiště,** a to přes zvýšený žilní návrat podporuje **↑SV**

4. Gestační hypertenze

4.1. Těhotenská gestóza

- vzniká ve 3. trimestru gravidity u cca 10% těhotných, je častější u žen s obezitou

Patogeneze

- placentární řečiště představuje **nízkoodporové řečiště** — tím je snížen periferní odpor → na to **reaguje organismus matky aktivací ↑SNS a ↑RAA** → ↑SV, ↑R, ↑retence Na^+ a vody
- cévy placenty jsou rezistentnější na účinky angiotenzinu II (ne taková vazokonstrikce)
- za patologické je považováno ↑TK o 30/15mmHg

4.2. Preeklampsie

= je definována jako **trias příznaků**:

1. **hypertenze**
2. **edémy**
3. **proteinurie**

- objevuje se po 20. týdnu těhotenství
- etiopatogeneze není zcela objasněna
- patogeneze — dochází k systémovému zánětu, glomerulopatii, endoteliální dysfunkci a metabolickým změnám, které mají za následek abnormální adaptaci matky na plod
- laboratoř — **↑uráty > 320 μmol/l**, ↑Hb, ↑hematokrit, ↑jaterní enzymy

4.3. Eklampsie

= příznaky preeklapsie + **tonicko-klonické křeče** a stavy **bezvědomí matky**

5. Medikamentózní hypertenze

5.1. Orální antikoncepce

- estrogen má **mineralokortikoidní účinky** + **stimuluje RAAs**

5.2. Cyklosporin A

- imunosupresivně působící látka, která je používána v transplantační medicíně a při léčbě autoimunitních onemocnění
- hypertenzi způsobuje pravděpodobně svými toxickými účinky na ledviny

72 — Akutní selhání cirkulace

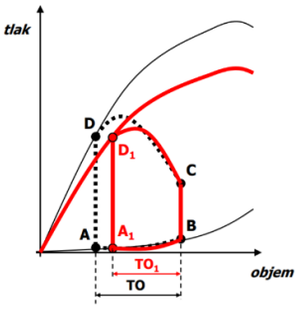
ZÁKLADNÍ KLASIFIKACE (SYNKOPA, ŠOK, NÁHLÁ SMRT), PATOFYZIOLOGICKÉ MECHANISMY, PŘÍKLADY

Akutní srdeční selhání (ASS)

= náhlý stav, kdy srdce není schopno plnit svou funkci čerpadla, a tím zajistit patřičnou perfuzi tkání

- srdeční selhání charakterizuje:
  1. **↓SV — tedy snížené množství krve je vháněno do aorty a/nebo a. pulmonalis**
     - důsledkem může být ↓TK v tepnách
  2. **hromadění krve před LK nebo PK**
     - důsledkem je ↑TK v žilách
- důsledky nedostatečné perfuze:
  1. **nedostatečná dodávka O_2**
  2. **nedostatečné zásobení živinami a regulačními faktory**
  3. **nedostatečné odvádění tkáňových metabolitů (které se chovají dysregulačně)**
- příčiny srdečního selhání:
  1. **snížení srdeční kontraktility → ↓SV**
     a) ztráta nebo dysfunkce kardiomyocytů (například ICHS — nekróza buněk, toxiny)
     b) fibróza myokardu (například jizva po AIM)
     c) nahromadění metabolitů (amyloidu)
     d) acidóza
  2. **nadměrný afterload (nadměrné tlakové zatížení srdce)**
     a) masivní embolie do a. pulmonalis
     b) stenóza či koarktace aorty, stenóza plicnice
     c) akutní hypertenzní krize
  3. **nadměrný preload (nadměrné objemové zatížení srdce)**
     a) insuficience jakékoliv chlopně
     b) hyperkinetická cirulace (anémie, hypertyreóza, gravidita, hypoxie, A-V píštěle, beriberi
     c) ruptura mezikomorového septa
     d) ruptura břišní aorty do VCI
     e) nepřiměřená infuce (příliš rychlá, infuze u renálního selhání)
  4. **snížení luzitropie (zvýšená tuhost nebo snížená poddajnost komory)**
     a) srdeční tamponáda
     b) perikarditida
     c) endokardiální fibróza
  5. **na podkladě srdeční rytmie (porucha elektrických dějů)**
     a) extrémní bradykardie — sinusová bradykardie či AV bloky vyšších stupňů
     b) extrémní tachykardie — supraventrikulární či komorová tachykardie, flutter či fibrilace síní nebo komor
  6. **kardiomyopatie**

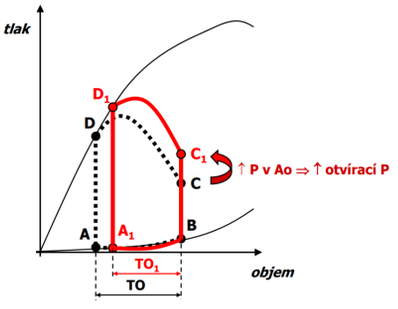
1. **Snížení kontraktility a poddajnosti** — viz obr.



   a) ztráta nebo dysfunkce kardiomyocytů (například ICHS — nekróza buněk, toxiny)
   b) fibróza myokardu (například jizva po AIM)
   c) nahromadění metabolitů (amyloidu)
   d) acidóza

2. **Nadměrný afterload** — viz obr.

- **afterload (dotížení)** je odpor (tlakové zatížení), který musí komory překonat, aby mohly vypudit krev — je to hodnota tlaku v komoře, při níž se otevírají semilunární chlopně (aortální či pulmonální)
  - PK může vyvinout maximální tlak 40–100 mm Hg (normálně 15–30 mm Hg)
  - LK může vyvinout maximální tlak až 300 mm Hg (normálně 100–140 mm Hg)
- příčinou zvýšení afterloadu je ↑**R** či **zúžení otvoru** (přes který komora vypuzuje krev)
- pokud hodnota afterloadu je větší než maximální dosažitelná hodnota tlaku v PK či v LK, bude tepový objem 0 ml a ejekční frakce (TO/EDV) taky 0 ml → **cirkulace krve se tedy zastaví** — reziduální objem bude vyšší (pokud byl tepový objem 0 ml, tak bude vyšší o ten objem, co natekl v poslední diastole) → při další diastole přiteče určitý (menší – kvůli vyššímu tlaku v komoře) objem krve → zvýší se EDV a na podkladě Frank-Starlingova zákona bude kontrakce silnější + snížením předchozího tepového objemu klesne TK a aktivuje se SNS → následný tepový objem tedy **vzroste**



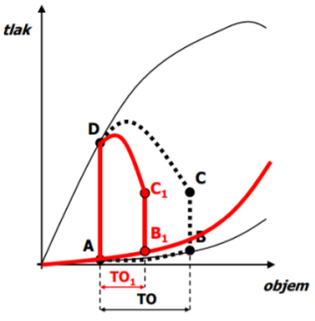
- při chronicky ↑afterloadu se komora adaptuje **hypertrofií** (zvýšené tlakové zatížení vede k hypertrofii a zvýšené objemové zatížení vede k dilataci!) — ta ale způsobí zvýšení nitrokomorového tlaku během diastoly, protože **zmenšuje dutinu komory** a u LK se to může přenášet do LS a do postkapilárního plicního řečiště → **postkapilární plicní hypertenze**, **překrvení plic** až **edém** (**cor hypertonicum**) → časem však dochází k **excentrické hypertrofii s dilatací** (což je fajn pro plíce z hlediska jejich hypertenze, která ustoupí, ale zase se snižuje ejekční frakce, tj. poměr TO/EDV)
- následkem náhlého ↑afterloadu může dojít k **akutní dilataci komory**, což může od sebe oddálit aktinová a myozinová vlákna nebo je úplně rozpojit a tak se **sekundárně poškodí kontraktilita myokardu + pokud se příliš dilatují, kontraktilní aparát selže** (dle Frank-Starlingova zákona, kdy je síla stahu dána počátečnímu protažení (délce) sarkomer kardiomyocytů)
- u regurgitace mitrální či trikuspidální chlopně může dojít obdobně k **akutní dilataci síní**

3. **Nadměrný preload**

- **preload (předtížení)** je napětí myokardu před kontrakcí — závisí na EDV (tím pádem na žilním návratu)
- **k nadměrnému preloadu** dochází při **hyperkinetické cirkulaci, insuficiencích chlopní, nepřiměřenou infúzí**
- komora má zvětšený objem → přiteče do ní větší volum krve → **zvýší to napětí ve stěně myokardu → zvyšuje se kontraktilita → zvýšené nároky na O_2**
- zvýšené napětí ve stěně stimuluje sekreci:
  ANP (ze síní) a **BNP** (z komor) → **natriuréza** + **vazodilatace** (↓R)
- **hladina BNP** koreluje se stupněm srdečního selhání
  (přesněji v plazmě stanovujeme N-terminální konec proBNP)

4. **Zvýšení luzitropie** — viz obr.

- je charakteristická sníženou diastolickou relaxací



Základní klasifikace SS

- podle rozvoje a trvání:

A. Akutní SS

- **rychlý rozvoj** příznaků až do bodu, kdy je nutná intravenózní terapie
- většinou mají **příznaky objemového přetížení** (dyspnoe, zvýšená náplň krčních žil)
- většinou již **zvýšené kardiomarkery (BNP)** + kardiomarkery postižení srdce (**cTnT, CK-MB**)

B. Chronické SS

- vzniká například z důvodu **hypertenze, kardiomyopatií, ICHS, chronického cor pulmonale** (chronických mikroembolií či vlivem chronického plicního onemocnění)
- rozvíjí se postupně, takže dochází k **remodelaci srdce** + stav doprovází **retence Na^+** a **vody** (RAA), projevy **venostázy**, **diastolická dysfunkce**

- podle toho, která část srdce je postižena — viz otázky 79, 80

1. Pravostranné SS

2. Levostranné SS

- tyto se vyskytují spolu:

A. SS dopředu

- charakteristické snížením **tepového objemu** a **ejekční frakce** (což je spjato se zvýšením end systolic volume) — tzn. ↓TO → ↓EF (=TO/EDV)
- vede to k ↓SV, a tedy k ↓TK → **hypoperfuze a dysfunkce orgánů**
- příčina často ICHS → **snížení kontraktility**

B. SS dozadu

- charakteristické zvýšením objemu, potažmo nitrokomorového tlaku během diastoly = **zvýšení preloadu** → to se bude propagovat do síní → to se bude propagovat do žilního řečiště — tj. **<u>městnání krve</u>**
  - **v plicích** — překrvení až edém plic + snížení poddajnosti vedoucí k dušnosti
  - **v žilách systémového oběhu** — orgány jsou sice překrveny, ale žilní krví, a ta je chudá na O_2, proto trpí hypoxií; + hepatomegalie i splenomegalie, zvýšená náplň krčních žil, otoky a zprvu perimaleolární, ascites
- **TO** může být normální (Starlingův mechanismus), ale **EF je snížena (↓EDV)**

- podle

1. Systolické SS

= neschopnost srdce udržet TO → budeme pozorovat **↓EF (TO/EDV)**

- **norm. TO je asi 80 ml, norm. EDV je asi 130 ml, norm. EF = 62%**

2. Diastolické SS

= = neschopnost srdce naplnit se v diastole
- budeme pozorovat **normální** až zvýšenou **ejekční frakci**

- podle

A. Se sníženým MSV

B. Se zvýšeným MSV

- **hyperkinetická cirkulace** — u anémie, hyperthyreosy, gravidity, hypoxie, A-V píštělí, beri-beri

Synkopa

= **kvantitativní porucha vědomí** na podkladě **globální mozkové hypoperfuze**

- má **náhlý nástup**, ale také krátké trvání (trvá nejdéle několik minut), a tedy **rychlou spontánní úpravu**
- bezprostředně před synkopou se mohou objevit příznaky jako **závrať, nausea, slabost, pocení, zatmění před očima, zvýšené slinění, nucení na močení, defekace**
- synkopu provází slabý pulz a ztráta svalového tonu → pád
- na rozdíl od kolapsu se může dostavit i **vleže**, na rozdíl od epileptického záchvatu je postižený **bledý**

Klasifikace synkop

1. Hypovolemická synkopa

- vzniká při nedostatečném žilním návratu způsobeném **snížením objemu krve**
- může se manifestovat po změně polohy, po fyzickém výkonu, při vzrušení apod.

2. Normovolemická synkopa

2.1. Distribuční synkopa

- vzniká při sníženém žilním návratu za současného **normálního objemu krve**

2.1.1. Ortostatická

- často spojená s **ortostatickou hypotenzí**
- jedná se o ↓TK (při nedostatečné vazkonstrikci) po náhlé změně polohy (z lehu či ze sedu do stoje) — vlivem gravitace totiž dochází k náhlému hromadění krve v DKK (stav zhoršují varixy)
- objevuje se zejména u starších lidí, u lidí užívající antihypertenziva, u dlouhodobě imobilizovaných P, u alkoholiků (periferní vazodilatace po požití alkoholu)
- je zhoršena při hypovolémii, hypoxii (kvůli anémii, respirační chorobě, vysoké nadmořské výšce)

2.1.2. Vazodepresorická (neurovaskulární, vazovagální)

- je nepříjemný emoční zážitek, dlouhodobé stání (zejména v horku, ve vydýchané místnosti) nebo náročný fyzický výkon
- dochází k **náhlé ztrátě SNS tonu** → náhlá ↓R cév → dramatický ↓TK i ↓žilní návrat
- **vazovagální synkopa** je vyhrazený termín pro synkopu způsobenou **stimulací n. X**, vyvolanou **neadekvátním** nebo **bolestivým drážděním v oblasti bronchů, horních cest dýchacích, hltanu, jícnu, pleury či peritonea** (napři i instrumentálně při bronchoskopii)
- zvýšená aktivita n. X způsobuje **přechodnou bradykardii, AV blokádu** či **až úplnou zástavu srdce**

2.1.3. Syndrom karotického sinu

- u osob se **zvýšenou citlivostí karotického sinu** způsobí **mírný vnější tlak** na sinus caroticus **nadměrnou redukci SNS** → povede ke ↓R (vazodilataci) → **↓TK**
- TF nemusí nutně klesat, ale může se stát, že převládne aktivita n. X což způsobí i **přechodnou bradykardii, AV blokádu**
- vyvolávající faktory — kravaty, límeček košile, pohyby hlavou, objímání

2.1.4. Postprandiální, mikční, tussigenní

- jedná se o situační synkopy — typ vagovagální synkopy
- podráždění periferních vagových receptorů → vede reflexně k centrálně podmíněnému zvýšení aktivity vagových eferentních vláken, a tím ke kardiovaskulární odpovědi (**bradykardie, vazodilatace**)
- mikční synkopa — postihuje zejména muže močící v noci ve stoje (v noci nižší TK, ve stoje nižší TK, močení vyšší aktivita PSNS)

2.2. Kardiální synkopa

- jsou spjaty s **poruchou srdečního rytmu**
  - **a) při bradyarytmiích** (poruchy SA uzlu, AV blokády II.–III. stupně, Adam-Stokesův syndrom, prodloužený QT interval)
  - **b) při tachyarytmiích** (paroxyzmální, supraventrikulární nebo komorová tachyarytmie)
- jsou spjaty s **morfologickou překážkou v srdci** či **plicním oběhu — kardiální obstrukční synkopy**
  1. **stenóza odstupu aorty, plicnice**
  2. **prekapilární plicní hypertenze** (manifestace ponámahová)
  3. **embolie**
  4. **myxom LS**
- jsou spjaty s **omezením plnění srdce**
  5. **tamponáda srdeční**
  6. **perikarditida**

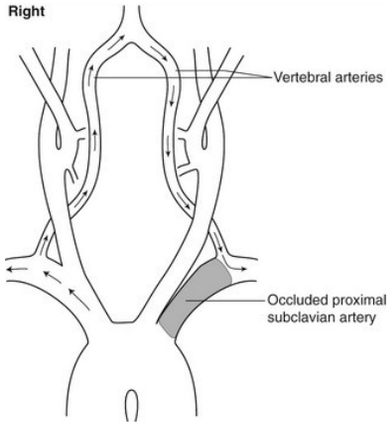
2.3. Obturační synkopa (periferní, nekardiální)

- vznikají na podkladě **dočasného přerušení proudu krve** směřujícího k srdci anebo ze srdce do mozku — tzn. překážka plnění PK, LK nebo překážka mezi srdcem a mozkem

1. **hemodynamicky významná ateroskleróza a. carotis** — vede k syndromu karotického sinu
2. **hemodynamicky významná ateroskleróza a. vertebralis** — synkopa při záklonu hlavy
3. **situační synkopy** — defekační, tusigenní, při Valsalvově manévrů (manévr, kdy zadržíš dech a tlačíš jako při defekaci – pomáhá to lidem s arytmiemi či se zalehlýma ušima) — vlivem ↑ nitrohrudního nebo nitroabdominálního tlaku se může VCI stlačit natolik, že dojde k omezení žilního návratu → ↓SV

Zlodějský syndrom (subclavian steal syndrome)

- **č**ástečná **obstrukce a. subclavia** (či truncus brachiocephalicus) před odstupem a. vertebralis (například aterosklerotickým plátem) může vést k tomu, že při zvýšené fyzické námaze (kdy musí být HK dostatečně perfundována) se obrátí tok z a. vertebralis, což vede k náhlému odčerpání krve z Willisova okruhu a tím k **synkopě (viz obr.)**



3. Idiopatická synkopa (10%)

Cirkulační šok — více viz další otázka

Klasifikace

1. **Hypovolemický šok**
   - **1.1. Šok ze ztrát krve**
     - **1.1.1. Z vnějších ztrát krve**
     - **1.1.2. Z vnitřních ztrát krve**
   - **1.2. Šok ze ztrát plazmy a tekutin**
     - **1.2.1. Cestou GIT, ledvin nebo kůže**
     - **1.2.2. Ztráty tekutin do třetího prostoru**
2. **Normovolemický šok**
   - **2.1. Distribuční šok**
     - **2.1.1. Anafylaktický šok**
     - **2.1.2. Toxemický šok**
     - **2.1.3. SIRS**
     - **2.1.4. Septický šok**
     - **2.1.5. Neurogenní šok**
     - **2.1.6. Spinal shock**
     - **2.1.7. Šok z endokrinních příčin**
   - **2.2. Kardiální šok**
   - **2.3. Obstrukční šok**
     - **2.3.1. Pokles plnění PK**
     - **2.3.2. Pokles plnění LK**

Náhlá smrt

- přichází bez předchozích známek nemoci a dostavuje se do 1-2 h po objevení prvních příznaků
- **nastává z vnitřních příčin**
- náhlá smrt způsobená iatrogenně je na pomezí mezi vnějšími a vnitřními příčinami (například zástava srdce při gastroskopii)

Etiologie

1. **srdeční arytmie (90%)** — fibrilace komor na podkladě ischemie
2. **náhlá asystolie (10%)**
3. **elektromechanická disociace** (srdce vykazuje elektrickou aktivitu, ale ta není provázena kontrakcemi)
4. **následky ICHS, chlopenních vad, kardiomyopatií, plicní embolie, poruch vedení rytmu**

Náhlá smrt při sportu

- vzniká nejčastěji na podkladě nepoznané anebo podceněné chlopenní vady, obstrukční či dilatační kardiomyopatie, na podkladě anomálií odstupů a průběhu koronárních arterií, nediagnostikovanou myokarditidou, aneuryzmatem, náhlou disekcí aorty
- náhlé zvýšení preloadu při rozsáhlé vazokonstrikci, náhlé zvýšení afterloadu při rozsáhlé periferní arteriolokonstrikci
- náhlé podráždění sinus caroticus → útlum SNS
- trigeminovagální reflex vyvolaný působením chladu na tváři

73 — Patofyziologie cirkulačního šoku

ETIOLOGIE, PATOGENEZE, MECHANISMY, KOMPENZACE.

Cirkulační šok

= akutní a déletrvající pokles efektivního krevního zásobení tkání

- trvá desítky minut až desítky hodin
- provázen vystupňovaným rozvojem kompenzačních mechanismů a hlubokým postižením tkáňového metabolismu a funcký orgánů

Klasifikace

1. Hypovolemický šok

1.1. Šok ze ztrát krve

1.1.1. Z vnějších ztrát krve

1.1.2. Z vnitřních ztrát krve

1.1.3. Traumatický šok, šok vyvolaný bolestí

1.2. Šok ze ztrát plazmy a tekutin

1.2.1. Cestou GIT — zvracení, průjmy

1.2.2. Cestou ledvin — vysoká diuréza (například osmotická), při polyurickém selhání ledvin, při selhání regulací (například endokrinní šok, po diureticích apod.)

1.2.3. Cestou kůže — pocení, popáleniny

1.2.4. Ztráty tekutin do třetího prostoru — přestup tekutiny do intersticia, do zhmožděných tkání, do břišní dutiny, hrudní dutiny, do střeva

2. Normovolemický šok

2.1. Distribuční šok

2.1.1. Anafylaktický šok

2.1.2. Toxemický šok

2.1.3. SIRS

2.1.4. Septický šok

2.1.5. Neurogenní šok

2.1.6. Spinal shock

2.1.7. Šok z endokrinních příčin

2.2. Kardiální šok — selhání srdce jako pumpy (↓SV)

2.3. Obstrukční šok

2.3.1. Pokles plnění PK

2.3.2. Pokles plnění LK

- ↓SV nelze považovat za obecnou podmínku klinické diagnózy šoku — hypovolemický, kardiální a obstrukční šok jsou šoky se ↓SV, naopak při distribučním šoku může být SV dokonce zvýšen
- distribuční šoky jsou v pokročilém stádiu doprovázeny hemokoncentrací z přestupu intravaskulární tekutiny do intersticia → edémy a ↓SV (nejsou tedy hypovolemické!)

Fáze šoku

1) Vratné (reverzibilní) stádium

A. Kompenzované stádium šoku

- působení původní příčiny a poplachové aktivace sympatiku, následně humorální faktory:
  1. **sympatikus**
  2. **RAA + ADH**
  3. **glukokortikoidy (kortizol)**
- **odpověď sympatiku začíná prakticky okamžitě** (akutní odpověď spouštějí baroreceptorové reflexy, bolest nebo psychické vlivy), podporuje ji vyplavení katecholaminů z dřeně nadledvin — **redistribuční reakce** (přerozdělení oběhu krve) — oběh se centralizuje, krev je usměrňována k srdci a mozku
  - **periferní vazokonstrikce** — arteriolokonstrikce, venokonstrikce
    - konstrikce arteriol vede k ↑R, a tím ↑TK, ale současně ↓žilní návrat; venokonstrikce a kontrakce záložních zásobáren krve v těle ↑žilní návrat (udržení dostatečného srdečního výdeje)
    - z arteriolokonstrikce trpí hypoperfuzí kůže, podkoží, splanchnická oblast a ledviny, které jsou méně zásobeny krví
  - **centrální pozitivní účinky na srdce** — inotropie (síla kontrakce), chronotropie (frekvence), dromotropie (rychlost vedení vzruchu), bathmotropie (dráždivost), lusitropie (rychlejší relaxace)
    - působení na srdce je vysoce účelové, ale **↑spotřeba O_2**
- **pokud poškození trvá déle, rozvíjí se odpověď ledvin → aktivace RAA**
  - **angiotenzin II** — konstrikce periferních arteriol a vén, stimulace reabsorpce vody a soli v ledvinách → udržení objemu a náplně cirkulace
  - odpověď angiotenzinu II se rozvíjí se zpožděním (asi po 10 min a plný účinek asi za 1 h), poté už je odpověď podporována zvýšeným uvolňováním **ADH** (vodou šetřící a vazokonstrikční účinky) + pocitem žízně
  - odpověď je zakončena uvolňováním **aldosteronu** (sekrece aldosternou je stimulována akutním zvýšením AG II v oběhu a snížením perfuze nadledvin), uvolňování v maximální míře potřebuje několik hodin
- **šok je jednou z nejtěžších forem akutního stresu** — stresové hormony zajišťují zdroje pro pokračování poplachové reakce; signály, které spouštějí sekreci ACTH, a tím aktivují stresovou osu, mohou být různorodé (mimo jiné zahrnují bolest i působení katecholaminů)
  - glukokortikoidy se ve stresové reakci uplatňují jak svými permisivními účinky (musí být přítomno malé množství pro průběh řady metabolických dějů — pro fungování katecholaminů) na působení katecholaminů, účinky metabolickými, tak pčinky mineralokortikoidními
  - spolu s katecholaminy jsou odpovědné za vznik inzulinové rezistence, která je součástí šokových stavů

B. Dekompenzované stádium šoku (progresivní šok)

- vedoucím příznakem je ↓TK — závažná až těžká hypotenze
  → hypoperfuze tkání — nejen na periferii, ale i v srdci a mozku → snižuje se srdeční rezerva, mohou se objevit poruchy vnímání a vědomí
- + výrazná tachykardie (↑HR), která může dosahovat i 170/min
- + studená spocená kůže, šedá barva nebo cyanóza
- + oligurie až anurie

2) Nevratné (ireverzibilní) stádium

- stadium šoku, kdy **TK a celý organismus nereaguje na zásahy odstraňující příčinu** cirkulačního šoku **nebo přirozené kompenzační mechanismy**

- další **↓TK kvůli „<u>násilné vazodilataci</u>"** — příčinou je selhání vaskulárního tonu a povolení vazokonstrikce, ke kterým dochází z několika důvodů:

    1. **vazomotorické centrum v hypoperfundovaném mozkovém kmeni přestává vysílat vazopresorické impulzy**

    2. **hladká svalovina vlákna arteriol jsou v hypoperfundovaných tkáních vystavena nedostatku O_2 a lokálním toxickým vlivům → nereagují na vazokonstrikční podněty**

- na periferii se v hypoperfundovaných tkáních rozvíjí anaerobní metabolismus (hromadí se laktát), z nedostatku ATP selhávají iontové pumpy a zanikají iontové gradienty na membránách (z buněk vystupují do intersticia K^+ ionty, do buněk vstupují Ca^{2+} a H^+ ionty), Ca^{2+} a H^+ spolu s dalšími faktory spouštějí procesy vedoucí k zániku buněk (autofagie, apoptóza, nekróza), aktivují se děje proteolýzy, lipolýzy a degradace NK, štěpením vznikají biologicky aktivní peptidové a lipodové produkty, které se hromadí ve tkáních, vznikají ROS — to všechno negativně ovlivňuje stav hladké svaloviny cév — **je alternována permeabilita kapilár**

- **jakmile dojde k povolení svěračů arteriol, přestává působit hlavní kompenzační mechanismus (centralizace oběhu)** — do kapilár v ischemizovaných tkáních opět vstupuje krev (zvětšení prostoru → dále ↓TK), krev se navíc ve tkáních setkává se všemi nahromaděnými složkami (ionty, degradační produkty), zároveň přestupuje porušnými kapilárními stěnami do intersticia, a tím se zahušťuje; krev, která nyní proteče tkáněmi a vrací se do oběhu, s sebou nese ionty a biologicky a imunologicky aktivní degradační produkty z ischemizovaných tkání, produkty se dostávají i do centrálních orgánů (srdce, mozek), které před nimi dosud alespoň zčásti chráněny → výsledkem může být tvorba mikrotrombů nebo stimulace zánětu, takže se může rozvinou DIC, SIRS, MODS

- v ireverzibilní fázi cirkulačního šoku dochází k rozvoji celé řady bludných kruhů (pozitivních bludných kruhů):

    1. **hypoxie a acidóza způsobí „násilnou vazodilataci" + působí negativně ino- a chronotropně na srdce (↓MSV → ↓TK) — z poškozených kapilár proniká do intersticia tekutina s bílkovinami → prohloubení hypovolemie a zhoršení cirkulačního šoku**

    2. **obnovení perfuze GIT a pankreatu „násilnou vazodilatací" → do cirkulace se dostávají metabolity s negativně inotropním účinkem (tzv. myokardiální depresorický faktor) → ↓SV a zhoršení cirkulačního šoku**

    3. **z poškozených tkání se dostává do cirkulace tkáňový faktor → vyvolá DIC → zhoršení cirkulačního šoku**

    4. **po obnovení perfuze „násilnou vazodilatací" zvýšená tvorba ROS (kvůli zvýšené expresi xantin-oxidázy) → poškození endotelu reaktivními kyslíkovými formami**

    5. **↓SV → proudení krve se zpomaluje → vznik trombóz → plicní embolie → další probloubení hypoxie → ↓↓SV → edém plic v důsledku selhávání LK → další prohlubení hypoxie**

- bludné kruhy jsou důvodem, proč ani terapeutické zásahy, které z velké části odstraňují příčinu (jako například doplnění krevního volumu) v ireverzibilní fázi nepomohou

Bludné kruhy

1. **bludný kruh**
   - snížení objemu krve → ↓TK → periferní vazokonstrikce → snížení rychlosti proudu krve → zvýšení viskozity krve → zvýšený proudový odpor → snížení rychlosti proudu krve až k úplné zástavě oběhu (stáza s fenoménem sludge)
   - následek — intravaskulární vznik shluků krevních elementů → urychlená tvorba mirkotrombů už na bázi poškozeného endotelu
   - kromě hypoxie poškozují endotel cirkulující cytokiny, ROS generovanými neutrofily a během reperfuze aktivace komplementu, navíc je zmenšená deformabilita erytrocytů v důsledku poškození membrán vyvolaného superoxidy — celý průběh končí sekvestrací (uložením krve do kapilárního řečiště až zástavou oběhu)
2. **bludný kruh**
   - porucha mikrocirkulace a zhoršování funkce myokardu → ↓MSV → ↓TK → snížený průtok krve koronárním oběhem (navzdory dilataci koronárních cév) → hypoxie až acidóza myokardu + současně nedostatek ATP → klesá srdeční výkon + o to více ↓MSV

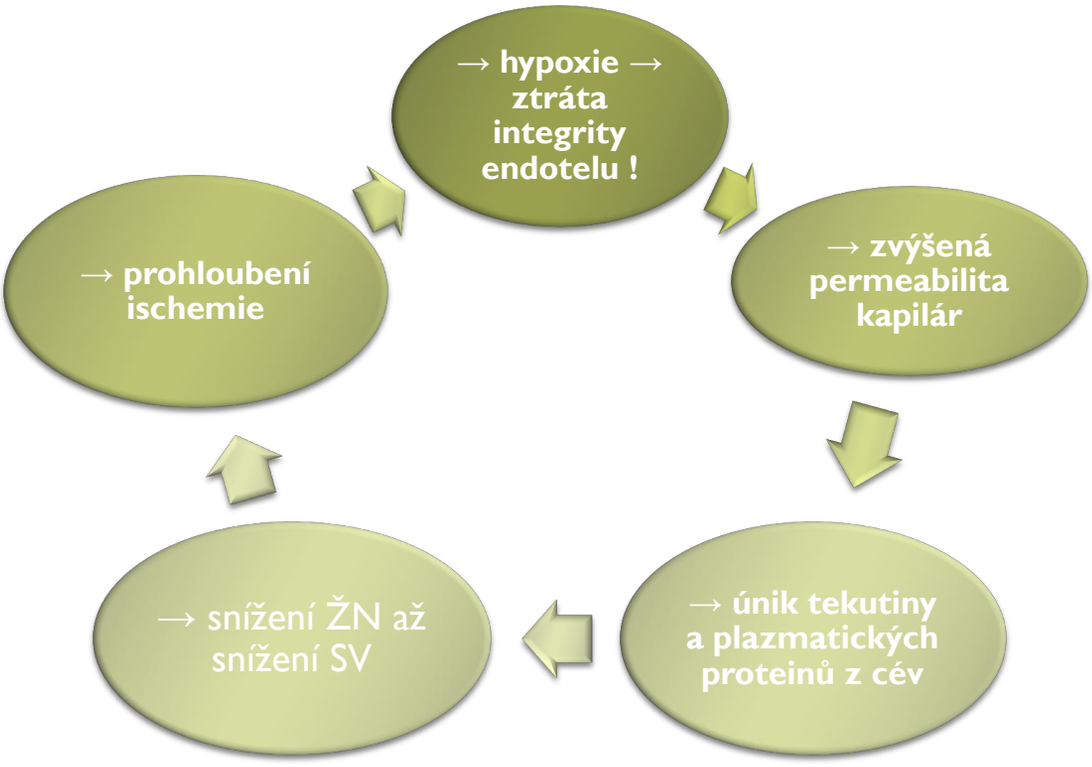
Klinické monitorování cirkulačního šoku

- lze použít řadu neinvazivních vyšetření — stanovení HR, TK, diurézy a sledování celkové hmotnosti těla a stavu vědomí, měření KO, EKG, sledování DF, RTG
- invazivní vyšetření — měření SV termodiluční metodou, měření CVT pravé síně, měření tlaku v zaklínění plicnice, měření PCR
- laboratorní vyšetření — ABR, laktát, hematokrit, koncentrace bílkovin v plazmě, krevní plyny, urea, elektrolyty, perfuze jater

Patofyziologické základy terapie

- základem je znovuobnovení dodávky kyslíku tkáním, odstranění příčiny šoku
- všechno, co podáváme, dáváme i.v. → vazokonstrikce (i.m. neúčinné díky špatnému prokrvení!)
- zajišťujeme optimalizaci oběhu — hlavně životně důležitými orgány, snaha zajistit SV a TK, (podání objemové náhrady, dostatečný přívod tekutin, agresivní tekutinová resuscitace), vazoaktivní látky (katecholaminy)
- analgezie!
- dostatečná oxygenace (oxygenoterapie)
- stabilizace vnitřního prostředí (acidóza, ionty, uremie)
- u septických šoků ATB
- u kardiogenních šoků podpora inotropie myokardu, mechanická podpora oběhu

1. kruh: otoky

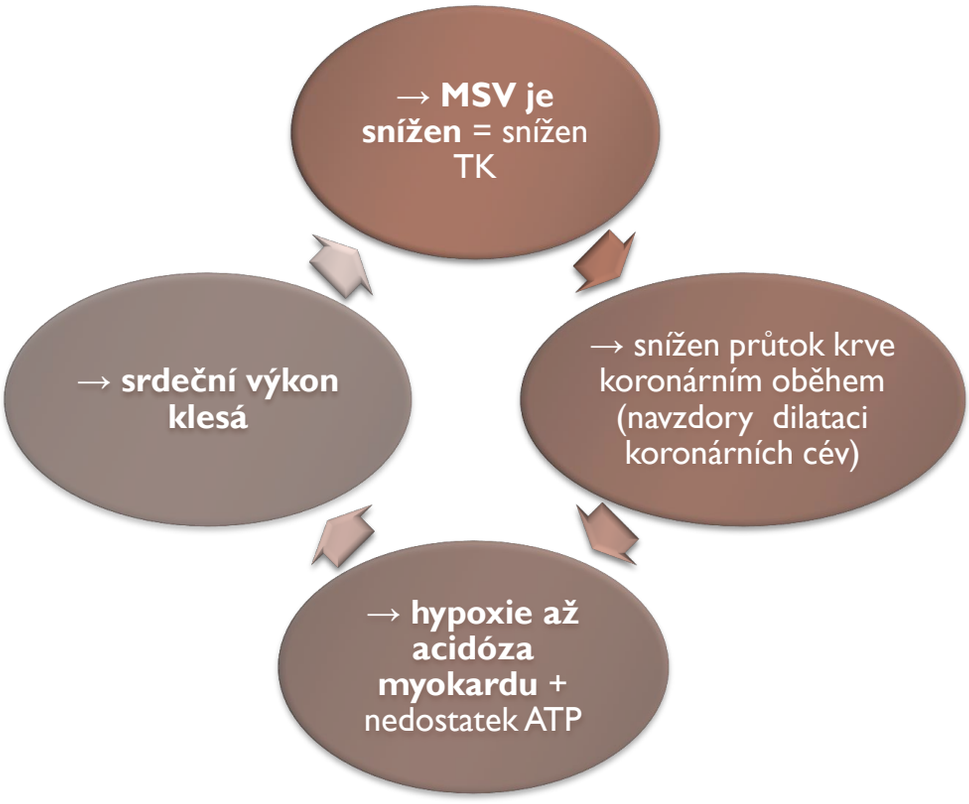


2. kruh: ↓ rychlost toku krve

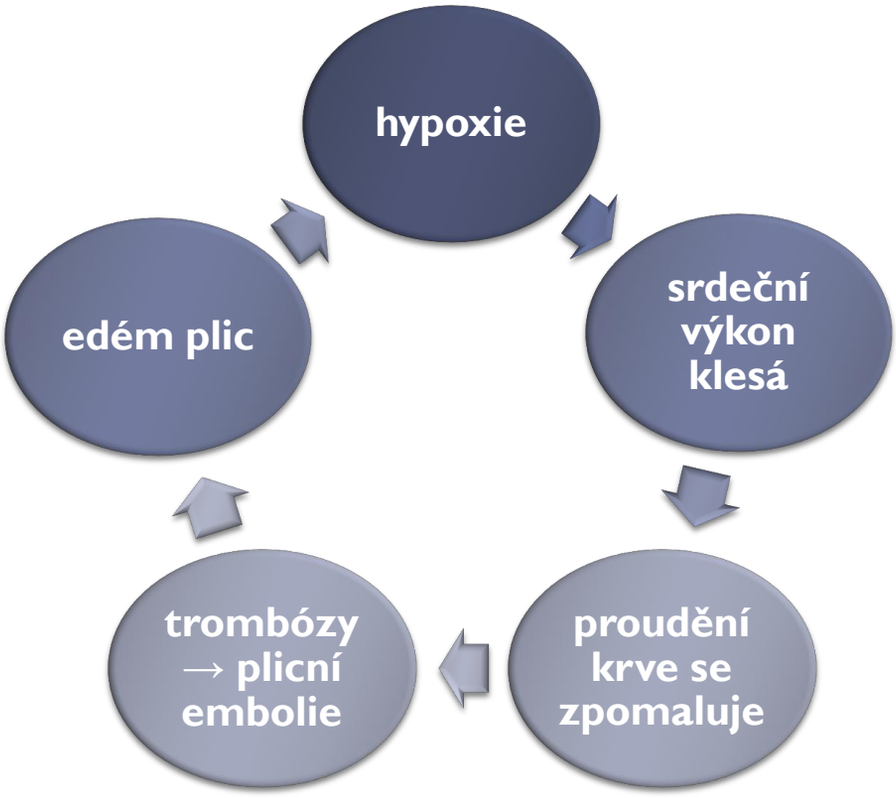


Intravaskulární vznik shluků erytrocytů, leukocytů a trombocytů
→ **urychlená tvorba mikrotrombů**
už na bázi poškozeného endotelu

3. kruh: zhoršování funkce myokardu



4. kruh: plicní edém



74 — Patofyziologie hypovolemického šoku

ETIOLOGIE, PATOGENEZE, MECHANISMY, KOMPENZACE.

Hypovolemický šok

= náhlá porucha perfuze orgánů a tkání, která vede k orgánovým změnám a ohrožuje pacienta na životě

- má původ v **relativním nebo absolutním nedostatku intravazální tekutiny** z různých příčin

Etiologie

1. **ztráty krve**
    1. zevní krvácení
    2. vnitřní krvácení
    3. krvácení do tkání
2. **ztráty plazmy**
    1. popáleniny
    2. střevem — těžké průjmy například u cholery
3. **ztráty vody a elektrolytů**
    1. kůží — pocení, popáleniny
    2. GIT —průjmy, protrahované zvracení, anastomózy, píštěle
    3. ledvinami (polyurické selhání ledvin, předávkování diuretiky
    4. ztráty do třetích prostorů — rozsáhlé otoky, ascites, hydrothorax…
    5. přídatné ztráty při hyperventilaci — například při horečce, při kompenzaci MAc
    6. nemožnost přijímat tekutiny

Patogeneze a mechanismy kompenzace

- **↓objem = ↓žilní návrat → snížené plnění srdce během diastoly → ↓preload → ↓MSV → ↓STK**
- na počátku šoku se **mohutně aktivuje sympato-adrenální systém → ↑PCR + ↑TK** — to působí proti poklesu DTK, a proto na počátku nemusíme pozorovat výrazné snížení DTK
    - z toho plyne, že zpočátku může být malá systolicko-diastolická amplituda (STK – DTK)
- **kritická hypoperfuze některých orgánů hrozí při poklesu MAP pod 60 mm Hg —** CAVE! to platí u normotenzního jedince, u hypertonika bude kritická hypoperfuze již při vyšším MAP

→ **následkem ↓TK se zvýší přestup tekutin z intersticia do cév**, což zajistí částečné doplnění krevního objemu (tomu napomáhá i konstrikce prekapilárních arteriol v kůži, GIT, pankreatu, slezině, ledvinách a játrech — tj. v orgánech, kde převažují α-adrenergní receptory)

→ následkem aktivace sympato-adrenálního systému je **↑TK**, **oligurie** (tu podporuje také vyplavení ADH)

Klinické příznaky

1. **tachykardie a hypotenze**
2. **studená akra a bledost**
3. **oligurie až anurie**
4. **laktátová MAc, event. i RAc**

Perfuze tkání

- zmenšení krevního objemu asi o 10% nebývá provázeno snížením TK a srdečního indexu (srdeční index = SV / plocha těla)
- **zmenšení krevního objemu o 20-30% je provázeno ↓SV → <u>centralizace oběhu</u>** — TK bývá ještě udrženo mohutnou vazokonstrikcí kůže a splanchnika (↑PCR), tj. orgánů s α-adrenergními receptory; naopak vyšší průtok krve je zachován v mozku, myokardu, nadledvinách, bránici a a. hepatica
- **perfuze plic**, která je dána SV, je zejména ve vzpřímené poloze **omezena na baze plic**, tedy ventilace hrotů se stává mrtvou — hrozí celková alveolární hypoventilace → k MAc se může přidat RAc

Důsledky hypoperfuze tkání

- hypoperfuze, resp. hypoxie **vede k zániku buněk**
- závažné je poškození endotelu, které povede k bludnému kruhu:
  - **poškození endotelu → ↑permeabilita → přestup plazmatických bílkovin do intersticia → ↑onkotický tlak v intersticiu → nedochází k doplňování krve z intersticia do cév, ale naopak mohou nastat větší ztráty tekutin → výrazné zhoršení hypovolemického šoku**
- patogeneze v případě ztrát plazmy či vody a iontů je částečně modifikována oproti hypovolemickému šoku ze ztrát krve, protože **dochází k hemokoncentraci** (projevem ↑hematokrit) → **↑viskozita → protrombogenní stav** → vznik mikrotrombů

Syndrom děravých kapilár

= stav, kdy je generalizovaná zvýšená permeabilita pro krevní plazmu → hypovolemie

- nejčastěji je způsoben **septickým šokem** čili systémovým zánětem, také u **popálenin** (je způsoben hlavně aktivací komplementu)
- je obtížný k terapii, protože volumoterapie většinou vede ke zvýšenému generalizovanému edému

75 — Patofyziologie septického šoku, MODS

VČETNĚ SEPSE

SIRS (syndrom systémové zánětlivé odpovědi)

= **generalizovaná akutní zánětlivá reakce**, která se rozšiřuje na celý organismus

- hlavní rozdíl mezi SIRS a normální zánětlivou odpovědí je ve **ztrátě její kontroly** — zánět při SIRS ztrácí svůj původní obranný význam a mění se v **delokalizovaný a deregulovaný autoagresivní proces**
- vede k **sekundární devastaci vzdálených orgánů**, které působením původní příčiny vůbec nemusely být postiženy
- k hlavním symptomům SIRS patří **horečka**, **tachykardie**, **tachypnoe**, **arteriální hypotenze**, **tkáňová hypoxie** a **acidoza**

Kritéria SIRS

- klinická diagnóza SIRS se opírá o zjištění přítomnosti alespoň 2 ze 4 následujících kritérií:
  1. **tělesná teplota <36°C nebo >38°C**
  2. **tepová frekvence >90/min**
  3. **dechová frekvence >20/min, nebo hyperventilace s pCO_2 <32 mm Hg**
  4. **leukocyty >12·10⁹/l nebo <4·10⁹/l, nebo přítomnost >10% nezralých forem (tyček)**

Sepse

= **život ohrožující orgánová dysfunkce způsobená nadměrnou systémovou zánětlivou odpovědí organismu na infekční inzult**

- pro sepsi je charakteristická **invaze bakterií do krevního oběhu**, která může prorůst do stádií těžké sepse a septického šoku se známkami multiorgánové dysfunkce až selhání vyžadující rozsáhlou podporu orgánových funkcí
  - významnými primárními patogenními stimuly septického šoku jsou lipopolysacharidy bakteriálních stěn G– bakterií a bakteriální exotoxiny a exoenzymy; asi 50% případů je pravděpodobně způsobeno G+ bakteriemi
  - zdroje sepse — infekce kůže a měkkých tkání, GIT a infekce GIT, infekce respiračního traktu, infekce urogenitálního traktu, meningitidy a encefalomeningitidy, iatrogenní infekce (rezistentní kmeny)
- **při primární sepsi agens proniká přímo do krevního oběhu**
- **při sekundární sepsi se agens šíří do těla z primárního ložiska** (infikovaná rána po traumatu, pyelonefritida, meningitida, peritonitida, pneumonie, tromboflebitida pánevních žil, endomyometritida atd.)

Patogeneze

- sepse se rozvíjí v řadě **sepse** — **těžká sepse** (**orgánová dysfunkce, hypoperfuze, hypotenze**) — **septický šok** — **MODS**
- prudký vzestup teploty + zimnice, třesavka, pocení
- **hyperkinetická cirkulace** → kůže suchá, teplá, někdy exantém; později (jak ↓SV) chladná a zpocená
- může být průjem, zvracení, postižení psychiky
- hyperventilace způsobuje **RAl**, kterou v dalším průběhu vystřídá **MAc**
- hemokultura může odhalit přítomnost bakterií, ve vyšetření KO je zprvu **leukocytóza**, později **leukopenie**, vyšetření často odhalí průvodní **trombocytopenii**
- v průběhu může tedy nastat **hypodynamické stádium** (poruchy periferního prokrvení), **útlum vědomí**, **hypotenze**, **anurie**, **projevy hemoragické diatézy** = zvýšená krvácivost (rychlá DIC u meningeální sepse, s krvácením do nadledvin, jejich hypofunkce a další prohloubení hypotenze), až **ARDS**, není-li léčná

Septický šok

= distribuční šok na podkladě infekce

- **předchází mu bakteriémie**
- klíčovými faktory jsou **endotoxiny** (LPS) a **exotoxiny**
  - septický šok mohou způsobit i G+ bakterie neprodukující exotoxiny — v takovém případě vzniká septický šok na podkladě SIRS s TNF-α a IL-1

Patogeneze

1. Iniciální fáze

a) základním patogenetickým mechanismem je generalizovaná vazodilatace, která však nesouvisí s nutričními potřebami tkání ani s termoregulací, je to tedy **patologická generalizovaná vazodilatace — příčinou je nadměrná produkce vazodilatátorů (NO) z důvodu nadměrné aktivace iNOS** (endotoxin a prozánětlivé cytokiny totiž stimulují syntézu iNOS v makrofázích a endoteliích)

- generalizovaná vazodilatace → **hypotenze (jak v systole, tak i v diastole) → snížení afterloadu → ↑TO → ↑SV** (pokud není postižen myokard — proto je pro septický šok typické, že je zprvu ↑SV)

b) arteriální hypotenze aktivuje sympato-adrenální systém → tachykardie

c) zvýšení tepového objemu + ↑TF → ↑SV (v iniciální fázi septického šoku se zvyšuje až na trojnásobek)

- **↑SV na počátku septického šoku** je hlavním rozdílem oproti hypovolemickému, obstrukčnímu i kardiogennímu šoku!
- dalším rozdílem je **zvýšená úroveň buněčného metabolismu** z důvodu febrilie a generalizovaného zánětu
- septický šok se díky ↑SV označuje též jako „**hypercirkulační šok**"

Proč dochází k poškození tkání, když je vazodilatace? — to není zcela jasné, existují 2 teorie:

1) vazodilatace vede k otevření (normálně uzavřených) arterio-venózních spojek, jimiž se vlastně obíhá mikrocirkulace nezbytná pro výživu tkání
2) při septickém stavu je přítomna horečka až hyperpyrexie, která vede k hyperventilaci, ta cede k hypokapnii, ta vede k RAl, a ta vede k posunu křivky Hb doleva → horší uvolňování kyslíku ve tkáních
3) toxiny vedou k inhibici oxidativní fosforylace v buňkách → ↓ATP

2. fáze snížení výkonnosti myokardu a poruchy mikrocirkulace

- příčiny snížení kontraktility myokardu ani příčiny zvýšené permeability kapilár nejsou přesně známy, ale za oběma stojí generalizovaná systémová zánětlivá reakce
  1. **pokles kontraktility → ↓SV → zhoršení hypotenze**
  2. **zvýšení permeability → ztráta cirkulujícího volumu → další zhoršení hypotenze**

Komplikace septického šoku

1) DIC, ARDS, MODS

2) zpomalení toku krve kvůli hypotenzi → zvýšená náchylnost k tvorbě mikrotrombů

3) embolie nebo mikrotromby v plicích → hypoxemie

4) shluky bakterií, které jsou případně obalené aktivovanými leukocyty nebo hnisem, vytvářejí v kapilárách mikrotromby, a tím dále zhoršují metabolismus tkání

5) tím, že se zmenší cirkulující objem, dojde k hemokoncentraci, která podporuje tendenci k tvorbě mikrotrombů

MODS (syndrom mnohočené orgánové dysfunkce)

= **dysfunkce 2 a více životně důležitých orgánů**

- přítomnost takových změn orgánových funkcí u akutně nemocného pacienta, že **homeostáza nemůže být udržena bez intervence**
- může začít primárním poškozením orgánů (například úrazem), častěji však vyjadřuje klinicky pozorovanou skutečnost, kdy poškození původně jednoho místa v těle může vyvolat těžké sekundární poškození na vzdálených místech
    - rozlišuje se tudíž **MODS primární** a **sekundární** (následkem je porucha mikrocirkulace, perfuze → sekundární MODS → smrt)

I. Primární MODS

- přímé patogenní působení inzultu na tkáň
- **neschopnost mobilizovat obranné mechanismy → smrt následkem primárního orgánového selhání** (těžké trauma, neresuscitovatné cirkulační selhání)
- včasná terapeutická intervence, odstranění příčiny → kompenzace stavu

II. Sekundární MODS

- organismus má dostatek času (při intenzivní péči) a dostatečnou schopnost reagovat, **reaguje na nadhraniční insult autoagresivní systémovou zánětlivou odpovědí** — tj. delokalizovaný a dysregulovaný zánět takové intenzity, že dochází k poruše mikrocirkulace, a tedy perfuze vitálních orgánů, dysfunkci a ireverzibilnímu selhání
- bez terapeutické intervence vede k multiorgánovému selhání a smrti organismu

- významné je, že MODS se může rozvinout s odstupem několika dní, nebo dokonce až týdnů po primárním poškození
- jako první bývají zasaženy plíce (ARDS), dále se rozvíjí selhání jater, GIT (ileus, stresový vřed) a ledvin; cirkulační změny (DIC) a cirkulační selhání se mnohdy dostavují naposled; CNS může být postižen už v začátcích, nebo až v pozdních fázích
- typickými charakteristikami MODS je **hyperkinetická cirkulace** a **hypermetabolismus**

76 — Patofyziologie tkáňové ischemie

NA PŘÍKLADECH PORUCH JEDNOTLIVÝCH ORGÁNŮ.

Ischemie

= snížení až úplné zastavení přítoku krve do tkáně — ischemizované tkáně trpí hypoxií až anoxií

- nejvyšší stupeň ischemie způsobuje **„ischemickou nekrózu“** tkáně (koagulační nebo kolikvační) — tzv. **infarkt**
- **obecné příčiny ischemie:**
  1. **komprese (stlačení cévy) – nádorem**
  2. **obstrukce (ucpání cévy) – trombóza, embolie, aterosklerotický plát**
  3. **spazmus cévy**
- **spotřeba O_2 tkáněmi v klidu:**
  - **srdce** **8 ml/min/100 g**
  - **ledviny** **5 ml/min/100 g**
  - **mozek** **3 ml/min/100 g**
  - **střevo** **2,5 ml/min/100 g**

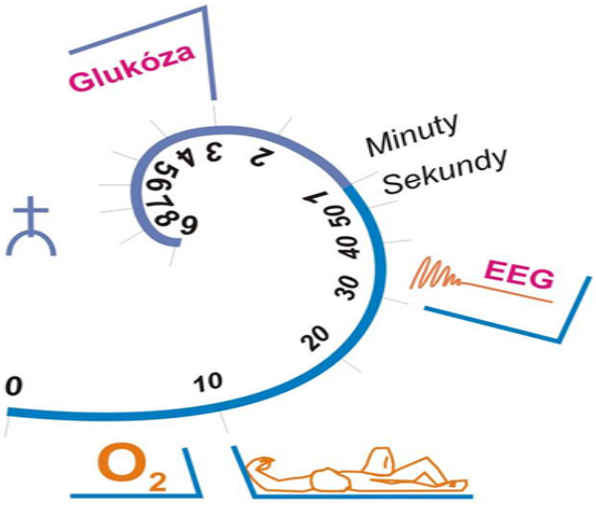
Ischemie mozku

- stálý průtok krve mozkem — **50 ml/min/100 g** (tj. 700 ml/min)
- tento průtok je zachován v rozmezí tlaku 60–150 mm Hg
- **funkční práh 20 ml/min/100 g** → pod 20 ml/min/100 g nastávají funkční ale reverzibilní změny
  - manifestuje se oploštěním záznamu EEG
- **infarktový práh 10 ml/min/100 g** → pod 10 ml/min/100 g po 5 min nastávají ireverzibilní změny

Spirála smrti

- **časový průběh** změn při ischemii mozku

Čas	Děj
8 s	spotřeba veškerého O_2
10-12 s	bezvědomí
30-40 s	vymizení odezvy na EEG
3-4 min	spotřeba veškeré glukózy, začíná smrt buněk
8-9 min	smrt mozku (u hypotermie později)



- výjimkou je **hypotermie** — snížen metabolismus

Reakce vazomotorického centra na hypoxii

- zprvu **masivní aktivace sympatické ANS** (tzv. **ischemická odpověď CNS**) — poslední krizové opatření pro zvýšení perfuze
- **po 15 min** se unaví a aktivita centra postupně vyhasíná

Etiologie <u>lokální</u> ischemie mozku

1. ateroskleróza
2. trombóza, embolizace (nejčastěji trombembolie)
3. cévní spazmus
4. poruchy vlasnosti krve (hyperviskózní syndrom…)
5. vaskulitidy, aneuryzma, hemoragie

Etiologie <u>globální</u> ischemie mozku

1. okluze karotid
2. selhání cirkulace
3. selhání respirace (+ moc CO_2 tlumí dechová centra)
4. otrava CO

Cévní mozková příhoda (CMP)

= soubor příznaků vznikající na podkladě mozkové ischemie

= 2. nejčastější neúrazová příčina mortality

- může být:
  - **A) ischemická (iCMP)** — například na podkladě trombózy
  - **B) hemoragická (hCMP)** — na podkladě prasklého aneuryzmatu

Klinický obraz

1. spadlý koutek
2. hypomimie
3. porucha řeči
4. porucha motoriky
5. bolesti hlavy
6. závratě
7. poruchy zraku

Klasifikace CMP

1. **TIA (tranzitorní ischemická ataka)**
   - **epizoda fokálních** příznaků vyvolaná nedostatečnou dodávkou O_2 do CNS
   - většinou na podkladě mikroembolizace nebo cévního spazmu
   - náhlý začátek, příznaky vymizí do 24 h a nezůstávají následky!
2. **RIND (reverzibilní ischemický neurologický deficit)**
   - upravuje se déle než 24 h
   - nakonec nezanechává následky
3. **Infarkt mozku**
   - deficit je trvalý a k úpravám nedochází (nebo jen mírné zlepšení)
   - zanechává trvalé následky

Buněčné změny při ischemii mozku

- ischemie = nedostatek O_2 — neschopnost aerobního metabolismu → **přechod na anaerobní (málo efektivní, výtěžek 2 ATP oproti 36) → vypotřebování ATP a nedostatek → porucha membránových ATPázových pupm → ↑Ca^{2+} a ↑Na^{+} v ICT, v ECT ↑K^{+} → apoptóza, nekróza neuronů**
- při lokální ischemii je kolem centrálního ireverzibilního poškození oblast tkáně, která je také zasažena hypoxií, ale ne tak moc, aby vznikaly ireverzibilní změny — tzn. je to oblast částečně nebo úplně reparabilní, tzv. **mozkový stín**

Ischemie myokardu — viz otázku 86

- srdeční sval má **v přepočtu na svou hmotnost největší spotřebu O_2** vůbec:
  a) v klidu — 8 ml/min/100 g
  b) při zátěž — až 70 ml/min/100 g
- **velká spotřeba O_2 je dána tím, že využívá jako zdroj energie mimo jiné MK a ketolátky**
- fyziologická rezerva (tj. o kolik se může zvýšit průtok krve) je asi **6 násobná**

Buněčné změny při ischemii myokardu

- ischemie = nedostatek O_2 — neschopnost aerobního metabolismu → **přechod na anaerobní (málo efektivní, výtěžek 2 ATP oproti 36) → vypotřebování ATP a nedostatek → porucha membránových ATPázových pupm → ↑Ca^{2+} a ↑Na^{+} v ICT, v ECT ↑K^{+} → trvale přítomná depolarizace + přetížení kardiomyocytů vápníkem → apoptóza, nekróza**
- nahromaděný laktát a iontová dysbalance postihuje i vzdálenější ložiska
- **laktát a adenosis způsobují lokální vazodilataci**
- **po 20 min nevratná nekróza** → infarkt myokardu — viz otázku

Nadbytek Ca^{2+} — kalciová hypotéza a kalciový paradox

- Ca^{2+} je ICT posel — aktivuje různé signální dráhy — jednou z nich je aktivace **fosfolipázy 2** → tvorba AA → tvorba eikosanoidů → **vznik zánětu** — při zánětu vznikají **ROS** → to napomáhá poškození membrán (lipoperoxidace)
- aktivují se též proteázy
- vysoké hladiny Ca^{2+} odpojují dýchací řetězec od oxidativní fosforylace → zábrana tvorby ATP

Ischemie ledvin

- ledviny dostávají cca ¼ MSV (jsou 2. za játry)
- vysoká spotřeba O_2 je dána velkou hustotou mitochondrií v tubulárních buňkách ledvin (takřka jako v neuronech) — zejména pak v buňkách proximálních tubulů
- ledviny jsou schopny zvládnout pokles perfuze na 1/5 normální hodnoty

Patofyziologie ischemie ledvin

- aktivace RAA, přičemž angiotenzin II má maximum účinku cca za 1 hodinu
- není-li ischemie kriticky nízká rozvíjí se tzv. **ischemická nefropatie** (může trvat i několik let, při chronické ischemii)
- pokud je ischemie těžká — GF klesá prakticky k 0, takže buňky spotřebovávají kyslík jen pro své přežití
- při poklesu pod 1/5 normální hodnoty buňky odumírají (zejména buňky proximálních tubulu)
- může se rozvinout **akutní tubulární nekróza** při níž odloupané epitelie ucpávají kanálky, a pokud funkčních nefronů zbývá příliš málo, dochází k **manifestnímu selhání ledvin**:
  1. **oligurie**
  2. **↑kreatinémie**
  3. **hypervolémie – objemové přetížení organismu**
  4. **MAc**
  5. **hyperkalémie**

Ischemie GIT

- ischemie a hypoxie žaludku je příčinou vzniku – **stresových vředů**
- ischemie a hypoxie střev → **cévní ileus, narušení střevní bariéry → průnik střevních bakterií do organismu → rozvoj sepse**
- střevo je též označováno jako **„motor sepse“**

Ischemie jater a pankreatu

- játra jsou zásobována z 20% a. hepatica, z 80% v. portae
- **k ischemickému poškození jater může dojít při celkovém selhávání oběhu** — to se může manifestovat centrilobulárními nekrózami, avšak uvádí se, že selhání jater při selhání cirkulace bývá vzácné
- ischemie pankreatu povede k akutní pankreatitidě

Ischemie periferních tkání

- rozvoj anaerobního metabolismu → hromadění laktátu + nedostatek ATP → rozvoj autofagie, apoptózy a nekrózy, aktivace proteolýzy, lipolýzy, a degradace NK
- zejména nebezpečná je hypoxie dýchacích svalů a bránice

Ischemie cévní stěny

- nekróza buněk ve tkáních vede k tvorbě biologicky aktivních peptidových a lipidových molekul, navíc vznikají ROS, a to všechno negativně působí na **stěnu cév** → důsledkem je **aktivace endotelu (zvýšená exprese inducibilní NO-syntázy, alterace permeability membrán, exprimace adhezivních molekul → rozvoj zánětu)**
- nadměrná aktivace endotelu a mohutné vyplavování zánětlivých mediátorů mohou způsobit **generalizovanou endotelovou dysfunkci** (ta obvykle provází rozvoj SIRS) a jejím nebezpečným následkem je **DIC**
- nejtěžší komplikací **DIC** je *purpura fulminans*, při níž vznikají rozsáhlé slizniční a kožní nekrózy a následně gangrény

77 — Venostáza, zvýšený žilní tlak

PŘÍČINY, PŘÍKLADY. ZVÝŠENÝ ŽILNÍ TLAK CENTRÁLNÍ, PERIFERNÍ, PLICNÍ.

Venostáza

= městnání krve v rozšířených žilách a vlásečnicích, které provází srdeční selhání

- tkáně překrvené žilní krví trpí hypoxií
- příčinou je **zmenšení perfuzního tlakového gradientu** v mikrocirkulaci, přičemž periferní odpor může být zvýšený, snížený nebo stejný
- mezi hlavní klinické příznaky patří hepatomegalie a zvýšená náplň krčních žil

Etiologie venostázy

1. **arteriální hypotenze**
2. **stenóza přívodné arterie**
3. **komprese kapilár nebo vén**
4. **zvýšení venózního tlaku krve**

Obecné následky

1. **ve stagnované krvi ↓SpO_2 a přibývají zplodiny metabolismu**
2. **otoky**
3. **překrvení orgánů** vede k jejich poškození železem:
   - **plíce — plicní hypertenze** vede **1) k snížení complience plic** (větší dechové úsilí → dušnost)**, 2) k tvorbě plicního edému** (zhoršená difúze → hypoxémie a cyanóza)
   - **slezina a ledviny** — hypoxie → nekróza → **fibróza**
   - **střevo —** hypoxie → nekróza → **venostatický katar**
   - **játra → fibróza a steatóza (muškátová játra)**
   - nahromadění tekutiny v dutinách → **ascites, hydrothorax, hydroperikard**

1. Levostranné srdeční selhání

A. Chronické LSS

- dominují zde příznaky odvozené od **zvýšení nitrokomorového tlaku na konci diastoly**, neboli převažují příznaky selhání „**dozadu**“
- při zvýšení EDP (end diastolic pressure), neboli při diastolické dysfunkci se zvýšený tlak v LK na konci diastoly propaguje přes LS do plicních vén a kapilár → dochází k **překrvení (kongesci) plic**
- důsledky kongesce plic:
  1. snížení poddajnosti plic → vyšší práce pro dechové svaly → „**kardiální**” **dušnost**
  2. vznik **intersticiálního** nebo **intraalveolárního plicního edému** → zhoršuje difuzi → **hypoxémie** a **centrální cyanóza**
  3. může se vyskytnout **hemoptýza** (protože anastomózami se překrvení propaguje do bronchiální cirkulace)
  4. postkapilární plicní hypertenze vede ke **konstrikci plicních arteriol → ↑afterload pro PK → tlakové přetížení PK → zprvu koncentrická hypertrofie PK, později excentrická**

B. Akutní LSS

- příznaky selhání „dozadu“ (mohou být fatální):
  1. **plicní hypertenze → akutní plicní edém** (zprvu intersticiální, později intraalveolární)
  2. **dyspnoe**
  3. **asthma cardiale** — tj. v noci vleže se hromadí krev v plicích → těžká záchvatovitá dušnost

2. Pravostranné srdeční selhání

A. Chronické PSS

- vzniká-li koncentrická, potažmo až excentrická hypertrofie PK, kvůli primární poruše v plicích hovoříme o vzniku ***cor pulmonale***
- u chronického pravostranného selhání převažují příznaky **selhání „dozadu“** vznikající na podkladě **↑EDP** — zvýšený tlak na konci diastoli se propaguje přes LS do VCS a VCI a do žil systémového oběhu
- příznaky selhání „dozadu”:
  1. **<u>zvýšená náplň krčních žil</u> —** pozorujeme v sedě v záklonu trupu 45°
     - při dilataci PK a současné insuficienci trikuspidální chlopně můžeme při systole, když krev regurgituje zpět do žil, pozorovat i pulsaci krčních žil či hmatnou pulsaci jater
     - hepatojugulární reflux — zatlačím na játra a zvýší se náplň vv. jugulares
  2. **<u>generalizované otoky</u>** – vznikají vlivem zvýšení hydrostatického tlaku na žilním konci kapilár, a tedy na podkladě snížené reabsorbce intersticiální tekutiny.
     - otokům přispívá i hypoproteinémie, která vzniká při snížení proteosyntézy (jednak kvůli venostatickému poškození jater, jednak kvůli hypoxii, jednak kvůli RAA)
     - otoky se manifestují jako podkožní otoky, ascites, event. hydrothorax, ↑hmotnosti
  3. **<u>protrombogenní stav</u>** — kvůli zvýšenému tlaku v žilách DKK, který zhoršuje funkci žilní chlopní + kvůli zpomalenému proudění krve
  4. **<u>dyspeptické potíže až malabsorbce</u>** – kvůli venostáze v GIT (může vyústit až v tzv. „**kardiální kachexii**“)
  5. **<u>hepatomegalie</u> → hepatopatie → subikterus, hypoproteinémie**
- příznaky selhání „dopředu”:
  1. **snížená perfuze plic → hypoxémie**
     - **↓SV pravou komorou logicky ↓SV levé komory, proto příznaky selhání PK dopředu PK, budou shodné s příznaky selhání LK dopředu:**
       - **ledviny** — oligurie, nykturie, aktivace RAA
       - **svaly** — svalová únava, slabost
       - **CNS** — cephalea, závratě, poruchy spánku
       - **GIT** — dyspepsie, nauzea, zvracení, snížená peristaltika
       - **kůže** — bledost, až cyanóza
       - **laktátová MAc**

3. Arteriální hypotenze

= stav, při kterém se sníží TK pod 100/65 mmHg

- může být buď akutní, nebo chronická
- příčiny:
    1. ↓SV
    2. ↓R (periferního odporu)
- typy arteriální hypotenze:
    1. **idiopatická (esenciální) —** není známá příčina, není považována za nemoc a nevyžaduje léčbu, primární poruchou je nejspíše nízký srdeční výdej při sníženém žilním návratu
    2. **ortostatická** — přechodné ↓TK jako fyziologická reakce na změnu polohy těla, přechodné snížení žilního návratu a srdečního výdeje,
        - na arteriální hypotenzi zareagují baroreceptory v karotických sinech, reflexní aktivace SNS a utlumení PSNS vyvolá tachykardii, ↑EF a ↑R (tato fyziologická reace je insuficientní při snížené funkci ANS — častá u starých, s DM a při farmakologické léčbě vysokého TK)
        - **všechny hypovolemické stavy vedou k ortostatické hypotenzi** — dehydratace (například při průjmech, Addisonova choroba…)
    3. **chronická sekundární arteriální hypotenze** — stálá arteriální hypotenze způsobená nejčastěji nízkým srdečním výdejem, někdy i nízkým periferním odporem
        - závažnou příčinou způsobující generalizovanou vazodilataci a hypovolemii (při zvýšené permeabilitě) může být **septický šok** → tkáňová hypoperfúze, poškození orgánů
- následky — **synkopa**, **tkáňová hypoperfuze** (→ nekróza → poškození životně důležitých orgánů)

4. Stenóza přívodné arterie

- **celkový R je sumou dílčích odporů** — odpor přívodné arterie, odpor oblasti prekapilár a kapilár a odpor venózní části cirkulace
- ↑R vede ke snížení průtoku krvi, pokud není kompenzován sníženým odporem v jiné části cévní úseku (například vazodilatací prekapilár, nebo otevření kolaterál)
- zúžení arterie o 20-30% nevede k omezení průtoku krve v klidovém stavu — zvýší se lineární rychlost krve → za místem zúžení je pak normální TK
- když ↓R v oblasti arteriol a prekapilár (což způsobí zvýšení průtoku krve), může se **stenóza přívodné arterie** stát překážkou pro průtok krve → za místem zúžení ↓TK a **sníží se tak efektivní A-V perfúzní tlakový gradient**
- zúžení přívodní arterie určuje maximální průtok krve:
    - myokard a kosterní svaly — velké rozdíly mezi klidovou a funkční rezistencí odporové části řečiště → ischemie se projeví záchvatovitou bolestí vázanou na zvýšenou funkci při námaze (angina pectoris, klaudikační bolest)
    - ledviny a mozek — možnost menší kompenzace snížením odporu vazodilatací → ohrožení už při menším zúžení přívodné arterie — hypoperfuze je stálá, není záchvatově vázaná na období zvýšené funkce
        - důsledky v mozku a ledvinách jsou trofické → atrofie, fibrotizace, hypofunkce, arteriální hypertenze (jako reakce ledvin)

A. Akutní zúžení přívodní arterie

- příčiny — trombembolie, ruptura ateromu, traumatické poškození
- dochází k akutní tkáňové hypoxii distálně od uzávěru → příčina bolesti (akutní algický syndrom) — dráždění nociceptorů skrze H^+ a K+
- v poškozené tkáni vzniká akutní porucha funkce a nutriční deficit (hlavně nedostatek O_2) → poškození parenchymu
- kompenzace — vazodilatace za stenózou, otevření kolaterál (**primární kolaterální oběh** — normální anatomické uspořádání — přítomnost v kůži, kosterních svalech, mozku, játrech a střevech (tedy chybí v ledvinách, slezině, sítnici, nadledvinách, ováriích, plicích a srdci)

B. Postupné zužování přívodní arterie

- umožňuje větší využití kolaterální cirkulace, její zesílení a remodelaci (**sekundární kolaterální oběh**)
- částečná funkční a strukturní adaptace postižené tkáně — funkce může být zachována a symptomatologie je závislá od period zvýšeného funkčního zatížení, anebo dodatečného náhlého zúžení (při určitých pohybech v oblasti karotických nebo vertebrogenních pohybů dochází k cévním spazmům)
- příčiny — ateroskleróza, trombóza, fibromuskulární dysplázie, spazmy
- vyšetření — zátěžové testy, klaudikační index (po kolika metrech se objeví klaudikační bolesti v DK), tlakový pokles za stenózou, sono, angiografie
- následky — dopady hypoxie a oxidačního stresu → atrofie, fibrotizace a hypofunkce postihnuté tkáně, porucha funkce, nebezpečí nekrózy

Steal fenomény

= (konkurence paralelně uspořádaných řečišť) — směr přítoku závidí na tlakových gradientech a odporu, může dojít k přesměrování toku v důsledku změny směru tlakového gradientu

- projevy — nedostatečná funkce, nebo jiné příznaky ischemie v oblasti snížené perfuze
- příčiny — A-V píštěle, anatomické zúžení jedné z dvou větví společné arterie
- **Rockefeller steal** („chudým brát, bohatým dávat") — snížená perfuze řečiště zásobeného zúženou arterií
- **Robin Hood steal** („bohatým brát, chudým dávat") — tok krve se v důsledku poklesu tlaku v zúžené arterii přesměruje ze zdravého řečiště do řečiště postiženého stenózou

Komprese cévního řečiště

- fyziologicky komprese cévního řečiště — vliv zvýšeného napětí ve stěně myokardu během systoly, nebo komprese hlubokých žil DKK při kontrakci lýtkových svalů…
- komprese cévního řečiště zvýšeným okolním tlakem může výrazně zvýšit jeho odpor vůči proudění krve
- důsledky závisí od trvání komprese
- podklad — tlak z okolí těla (proti podložce, hlavní příčina dekubitů), nahromadění intersticiální tekutiny (edém, velmi nepříznivé při velké rigiditě okolních tkání — například otok mozku), hematom
- následky — dystrofie kůže a podkoží, edém mozku, CMP
- kompenzace — polohování, léčba edémů

5. Zvýšení žilního tlaku

- venostáza je důsledkem poklesu A-V tlakového gradientu, a to nejčastěji zvýšením odporu (tlaku) v odtokové části cirkulace
- stejně působí i relativní zvýšení venózního tlaku v případě snížení arteriálního tlaku
- **krev má tendenci stékat v žilách ve směru působení gravitace**, a proto existují fyziologické vyrovnávací mechanismy:
    1. **žilní chlopně v žilách DKK** — insuficience způsobí, že při zvýšení tlaku v hlubokých žilách během kontrakce svaloviny se tlak přenese do povrchového žilního systému → vznik žilních varixů
    2. **svalová pumpa** — kontrakce svalů stlačuje žíly DKK a napomáhá kontinuálnímu toku
    3. pulzace arterií — uspořádání cévního svazku
    4. pokles nitrobřišního tlaku během výdechu (bránice jde nahoru)
    5. sací síla srdce — pokles venózního tlaku v PS během nádechu a během její diastoly
    6. žilní tonus
- podklad — srdeční insuficience, insuficience chlopní, svalová atrofie, imobilizace
- následky — **edém**, postupná **mikroangiopatie** s ↑permeabilitou cévních stěn, **venózní indurace** (ztuhnutí tkání — důsledek fibrotických perivaskulárních změn), **degradace ery** (→ pigmentace), bílé oblasti z důvodu trombóz a ischemie (→ **bércové vředy** — ulcus crucis venosum), zánik lymfatických cév (**klesá drenáž**)
- příklady:
    - **ICHDKK** (nejčastější příčina) — vaskulitida, tateroskleróza nebo trombóza — hlavně bolest při chůzi, později i v klidové poloze + edémy končetin (a může dojít i ke komplikacím ve formě mykózy až gangrény)
    - **ICHS** — akutní formy (nestabilní angina pectoris, AIM, náhlá srdeční smrt) i chronické formy (asymptomatická, námahová angina pectoris, stav po IM, SS)
    - **akutní koronární syndrom** — akutně snížená dodávka O_2 pro myokard
    - **akutní infarkt myokardu** — akutní ložisková ischemická nekróza

A. Zvýšení centrálního žilního tlaku

- měří se katetrem zavedeným do v. cava sup.
- odpovídá tlaku a tlakovým změnám v PS — norm. tlak v PS je 0-8 mm Hg → zvýšení nad 8 mm Hg → selhávání PK nebo hypervolemie

1. při Valsalvově manévru — hromadění krve v systémových žilách, pokles průtoku krve srdcem a pokles transmurálního tlaku ve všech transmurálních dutinách
    - v průběhu se intrakardiální tlaky a průtok snižují, a tím se **zmenšuje intezita skoro všech šelestů** (kromě šelestu provázejícího obstrukční kardiomyopatii a šelestu s prolapsem mitrální chlopně)
2. při zvýšení intratorakálního tlaku z jiné příčiny — například kašel, stížený výdech
3. další příčiny — plicní embolie, tlak v perikardu (tamponáda), přetlak v hrudníku (tenzní, záklopkový, hemotorax, UPV)

B. Zvýšení periferního žilního tlaku

- může být způsobený žilní trombózou, nebo insuficiencí chlopní v DKK

C. Zvýšení plicního žilního tlaku

- při LSS, vadách mitrální chlopně

- způsobuje postkapilární plicní hypertenzi, kongesci plic (překrvení), event. edém, může způsobit hemoptýzu
- ukazatelem tohoto tlaku je tlak změřený během pravostranné srdeční katetrizace při zaklínění katetru v některé plicní arterii (ta je úplně obliterovaná) → snímaný tlak potom odpovídá tlaku v cévách s obliterací, tj. v plicních vénách a v LS (tlak v zaklínění, PCW — pulmonary capillary wedge pressure)

78 — Patofyziologie aterosklerózy

RIZIKOVÉ FAKTORY, DYSFUNKCE ENDOTELU, VZNIK, ROZVOJ, NÁSLEDKY; ATEROSKLERÓZA A HEMOKOAGULACE, RESP. ZÁNĚT

Ateroskleróza

= chronické progredující zánětlivé onemocnění cévní stěny chemického původu, manifestující se tvorbou aterosklerotických plátů (ateromů)

- definice dle WHO — ateroskleróza je variabilní změna intimy arterií spojená s ukládáním lipidů (cholesterolu), polysacharidů a krevních elementů a v dalším vývoji pak tvorbou fibrózní tkáně s možnou kalcifikací, současně probíhají i změny v medii arterií

Obecná charakteristika

- hlavní rizikový faktor **arteriální trombózy**
- ateroskleróza a potažmo arteriální trombóza mají na svědomí **50% úmrtí** ve vyspělých státech Evropy, Asie a Ameriky
- postihuje typicky **velké a střední tepny a místa bifurkací**
- obecně aterosklerotický plát (aterom) vytváří 2 problémy:
  1. **zúžení průsvitu cévy** — plát roste excentricky, proto plát jako takový většinou neucpe cévu — sám jen zhoršuje perfuzi (stabilní angina pectoris)
     - trombus vzniklý na podkladě ateromu však ve zúžené cévě mnohem snáze tuto cévu ucpe a vzniká ICHS, CMP nebo ischemie ledvin, DKK, splanchnika…
  2. **aneurysma —** nastává, pokud jsou kompenzační mechanismy tepny (tj. excentrický růst) nepřiměřené → pak aneurysma praská a vzniká například hCMP (hemoragická CMP)

Rizikové faktory

- můžeme je rozdělit na endogenní a exogenní a dále na ovlivnitelné a neovlivnitelné

1. **endogenní částečně ovlivnitelné**
   1. dyslipidémie (zvýšené LDL, snížené HDL) — ovlivněno příjmem potravy
      A. nadváha a obezita (metabolický syndrom)
      B. vrozené (poruchy enzymů přeměny VLDL, snížená funkce lipoproteinové lipázy)
   2. hyperglykemie a hyperinzulinemie **(DM II)**
   3. infekce – poškození endotelu
   4. hyperhomocysteinemie – homocystein se podílí na modifikaci proteinů
   5. hyperfibrinogenemie
   6. hyperurikémie
   7. hypertenze (kardiovaskulární a mozkové příhody, méně často ICHDKK)
   8. ischemie (poškození endotelu)
2. **exogenní ovlivnitelné**
   1. **kouření** (hypoxie, metabolity, toxické látky) – destabilizace plátu
   2. stravování, zejména nasycených živočišných tuků
   3. nízká fyzická aktivita (spojeno s AH, nadváhou aj.)
3. **neovlivnitelné – stoupající věk, muži, genetická výbava**

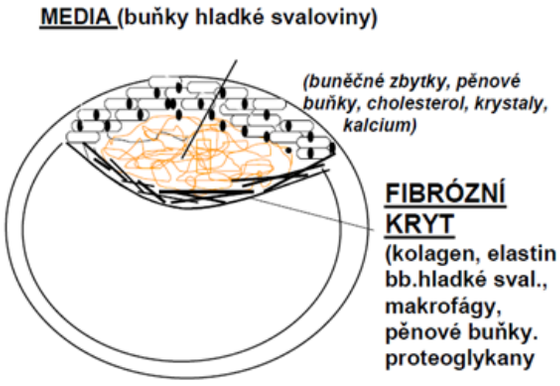
Patogeneze — teorie endotelové dysfunkce

- endotelová dysfunkce je sjednocená teorie dříve uznávané lipidové teorie aterosklerózy, infekční teorie aterosklerózy a teorie poškození endotelu
- 1. stádium vzniku ateromu se rozvíjí jako **odpověď na poškození endotelu**
  - faktory poškozující epitel — kouření, hypoxie, oxidační stres, obezita, hyper- nebo dyslipidemie, DM, zánět, cytokiny, infekce, hypertenze, hemodynamické změny (turbulentní proudění, změna viskozity)
- poškození endotele vede k **aktivaci endotelu** → tvorba **cytokinů**, **adhezivních molekul** a **růstových faktorů** — chemokiny přitahují do subendotelového prostoru monocyty, které se diferencují v **makrofágy**
- poškozený endotel je více permeabilní pro lipoproteinové částice, které pronikají do subendotelového prostoru → pod vlivem ROS (produkovaných při oxidačním vzplanutí zánětlivých buněk) jsou tyto lipoproteiny **modifikovány** (tj. peroxidovány) → lipoperoxidy jsou pohlcovány makrofágy (k tomu jim slouží scavengerové receptory) za vzniku **pěnitých buněk** (lipofágů) — přeplněné lipofágy nejsou schopny migrovat zpět do oběhu a v subendotelovém prostoru se tak hromadí lipidy, které vytváří základ **lipidového jádra ateromu**
- aktivované makrofágy přitahují další zánětlivé buňky (neutrofily, T-lymfocyty) a postupně se v cévní stěně rozvíjí **chronický zánět** → chronický zánět je **spjat s proliferací vaziva a migrací hladkých svalových buněk z medie do jádra a čepičky plátu** (stabilizují tak měkký plát — vytváří se aterom, který obsahuje lipidové jádro a fibrotickou a svalovou tkáň buněk medie)
- plát se postupně **vaskularizuje** (cévami prorůstajícími z adventicie) — zvýšená angiogeneze probíhající při zánětu je známkou **destabilizace plátu**
- zánět mění vlastnosti plátu — povrch se stává více **trombogenní** (kvůli působení cytokinů), destabilizaci plátu také podporuje aktivace matrixových metaloproteáz při zánětu — může dojít k ruptuře plátu a vylití obsahu do lumen cévy (→ embolie)
- v plátu se mohou postupně ukládat vápenaté soli → **kalcifikace**

Scavengerové receptory (úklidové receptory)

1. **scavengerové receptory třídy A**
   - na povrchu makrofágů, Kupfferových buněk a buněk hladké svaloviny
   - váží **modifikované LDL**
2. **scavengerové receptory třídy B**
   - například receptor CD36, receptor CD68, receptor LOX-1…
   - na povrchu monocytů, makrofágů, endotelií, trombocytů, buněk hladké svaloviny
   - váží jak **modifikované LDL**, tak i **nativní LDL** (nemodifikované) → tím umožňují jejich transport do jater a steroidogenních tkání

Stavba aterosklerotického plátu



- typický aterosklerotický plát se skládá z:
  1. měkkého **lipidového jádra** (vysoce trombogenní)
  2. jádra s **fibrinózním krytem** (čepičkou) — obsahuje hladké svalové buňky a zánětlivé buňky (hlavně lipofágy)

Typy aterosklerotických plátů

1. Stabilní plát (fibrózní)

- **malé jádro**
- **málo zánětlivých buněk**
- **hodně leiomyocytů**
- **hodně kolagenu** ve fibrózní čepičce
- nemá tak aktivní angiogenezi

2. Nestabilní plát (ateromový)

- **velké lipidové polotekuté jádro**
- **hodně zánětlivých buněk**
- **málo leiomyocytů**
- **málo kolagenu** ve fibrózní čepičce — tenký kryt náchylný k fisurám a rupturám
- **aktivní angiogeneze** → vznik **fisur** a **ruptur** → destabilizace

- čím je jádro větší a obal tenší, tím je plát rizikovější
- stabilní plát může plynule přecházet v nestabilní a opačně
- právě fisury a ruptury jsou predispozicí (jsou na počátku) aktivace destiček a vzniku trombu, který vede k ischemii — například akutnímu koronárnímu syndromu (AIM anebo nestabilní angina pectoris)

Morfologické typy aterosklerotických plátů

typ I — izolované lipofágy

typ II — tukové proužky — vznikají hromaděním lipidů a lipofágů

typ III — intermediální léze — přechodný typ, po němž nastávají ireverzibilní změny; je spjat hlavně s velkým hromaděním

typ IV — aterosklerotický plát (aterom)

typ V — fibroaterom — kolem tekutého jádra je vytvořena vazivová vrstva (kryt, čepička)

typ VI — komplikovaná léze — tj. typ IV nebo typ V + angiogeneze, fisury nebo krvácení s tvorbou hematomu v plátu, nebo i plát s nasedlým trombem; navíc jsou charakteristické i depozita solí vápníků, na základě nichž se počítá tzv. „kalciové skóre“

Komplikace a následky

- aterom sám většinou neuzavře cévu, sám pouze **snižuje perfuzi**
- k uzavření cévy dochází nejčastěji kvůli **vzniku trombu** na aterosklerotickém podkladě — potíže se projevují zpravidla při zúžení vyšším než 75% průsvitu
- jinou fatální komplikací je ruptura aneurysmatu

Srdce — AIM, angina pectoris (stabilní, nestabilní), arytmie

Mozek — přechodná až úplná ischemie (CMP), hCMP, aterosklerotická neuropatie

Ledviny — ichemie → povede k sekundární arteriální hypertenzi až k renálnímu selhání

Střevo — abdominální dyskomfort kvůli ischemii až cévní ileus

DKK — ICHDKK → někdy vede ke gangréně a následné amputaci

Vztah steroskl erózy k hemokoagulaci

- fisura, ruptura či exulcerace plátu vede k aktivaci destiček, protože jádro plátu je kvůli svému obsahu vysoce protrombogenní
- po aktivaci destiček (tj. agregaci destiček, uvolnění TXA2 a navázání fibrinových vláken na glykoproteinové receptory IIa/IIIb) dochází ke vzniku primární hemostatické zátky, kterou následuje vznik sekundrání (tj. fibrinové) zátky procesem hemokoagulace (hraje tam roli i obnažení kolagenu, které aktivuje hemokoagulaci)

Vztah AS k zánětu

- ateroskleróza způsobuje ischemii → hypoxie → nekróza a zánět
- zánět → dysfunkce endotelu (první krok pro vznik a rozvoj aterosklerózy)

79 — Patofyziologie levostranného selhání srdce

AKUTNÍ A CHRONICKÉ. SYMPTOMY SELHÁNÍ DOPŘEDU A DOZADU. KOMPENZAČNÍ MECHANISMY.

Srdeční selhání (SS)

- akutní srdeční selhání (ASS) — náhlé, nejčastěji z **ischemických příčin** anebo **na podkladě náhlého tlakového** nebo **objemového přetížení srdce**
  - v takových případech nejčastěji jde o **systolické selhání** s nízkým srdečním výdejem a s následnou systémovou arteriální hypotenzí
  - ASS není provázeno periferními otoky
- chronické srdeční selhání (CSS) — systémový arteriální tlak dlouho zůstává zachován z důvodu masivní retence tekutin ledvinami, přeplnění cirkulace a využití srdeční rezervy umožněné Frank-Starlingovým mechanismem
  - narozdíl od ASS jsou pro CSS typické rozsáhlé periferní otoky
- srdeční selhání charakterizuje:
  1. **↓SV — tedy snížené množství krve je vháněno do aorty a/nebo a. pulmonalis**
     - důsledkem může být ↓TK v tepnách
  2. **hromadění krve před LK nebo PK**
     - důsledkem je ↑TK v žilách
- důsledky nedostatečné perfuze:
  1. **nedostatečná dodávka O_2**
  2. **nedostatečné zásobení živinami a regulačními faktory**
  3. **nedostatečné odvádění tkáňových metabolitů (které se chovají dysregulačně)**
- příčiny srdečního selhání:
  1. **snížení srdeční kontraktility → ↓SV**
     a) ztráta nebo dysfunkce kardiomyocytů (například ICHS — nekróza buněk, toxiny)
     b) fibróza myokardu (například jizva po AIM)
     c) nahromadění metabolitů (amyloidu)
     d) acidóza
  2. **nadměrný afterload (nadměrné tlakové zatížení srdce)**
     a) masivní embolie do a. pulmonalis
     b) stenóza či koarktace aorty, stenóza plicnice
     c) akutní hypertenzní krize
  3. **nadměrný preload (nadměrné objemové zatížení srdce)**
     a) insuficience jakékoliv chlopně
     b) hyperkinetická cirulace (anémie, hypertyreóza, gravidita, hypoxie, A-V píštěle, beri-beri
     c) ruptura mezikomorového septa
     d) ruptura břišní aorty do VCI
     e) nepřiměřená infuce (příliš rychlá, infuze u renálního selhání)
  4. **snížení luzitropie (zvýšená tuhost nebo snížená poddajnost komory)**
     a) srdeční tamponáda
     b) perikarditida
     c) endokardiální fibróza
  5. **na podkladě srdeční rytmie (porucha elektrických dějů)**
     a) extrémní bradykardie — sinusová bradykardie či AV bloky vyšších stupňů
     b) extrémní tachykardie — supraventrikulární či komorová tachykardie, flutter či fibrilace síní nebo komor
  6. **kardiomyopatie**

Levostranné srdeční selhání (LSS)

- příčiny LSS:
  - **A. akutní**
    1. myokardiální — **AIM, myokarditida, kardiomyopatie** (dilatační, hypertrofická, restrikční)
    2. tlakové (hemodynamické) přetížení komor — **těžká hypertenze, hypertenzní krize, aortální stenóza**
    3. objemové přetížení komor — **insuficience chlopní**
    4. překážka plnění komor — **stenózy trikuspidální nebo mitrální chlopně**
  - **B. chronické**
    1. **stavy po IM**
    2. **aortální a mitrální srdeční vady**
    3. **kardiomyopatie**
    4. **chronická arteriální hypertenze**
    5. **nedostatečné plnění LK při primárním poškození PK**

Chronické LSS

- dominují zde příznaky odvozené od **zvýšení nitrokomorového tlaku na konci diastoly**, neboli převažují příznaky selhání „**dozadu**“
- při zvýšení EDP (end diastolic pressure), neboli při diastolické dysfunkci se zvýšený tlak v LK na konci diastoly propaguje přes LS do plicních vén a kapilár → dochází k **překrvení (kongesci) plic**
- důsledky kongesce plic (selhání „dozadu”)
  1. snížení poddajnosti plic → vyšší práce pro dechové svaly → „**kardiální**” **dušnost**
  2. vznik **intersticiálního** nebo **intraalveolárního plicního edému** → zhoršuje difuzi → **hypoxémie** a **centrální cyanóza**
  3. může se vyskytnout **hemoptýza** (protože anastomózami se překrvení propaguje do bronchiální cirkulace)
  4. postkapilární plicní hypertenze vede ke **konstrikci plicních arteriol → ↑afterload pro PK → tlakové přetížení PK → zprvu koncentrická hypertrofie PK, později excentrická**
- příznaky selhání „dopředu” — z ↓SV:
  1. **snížená fyzická výkonnost** — jak kvůli dušnosti, tak kvůli nedostatečnému prokrvení svalů (svalová únava**)**
  2. **chladná kůže**
  3. **↓diuréza** — kvůli ↓SV, což má vliv na sympatoadrenální systém → ↑RAA
  4. **nykturie** — vzniká, protože v noci je minimální svalová práce + ↓tonus SNS, a tak jsou ledviny více perfundovány
  5. **CNS projevy** — kvůli ↓SV a hypoxemii prodloužení reakční doby, snížená koncentrace, zvýšená spavost či naopak nespavost

Akutní LSS

a) **příznaky selhání „dozadu“ (mohou být fatální):**

1. **plicní hypertenze → akutní plicní edém** (zprvu intersticiální, později intraalveolární)
2. **dyspnoe**
3. **asthma cardiale** — tj. v noci vleže se hromadí krev v plicích → těžká záchvatovitá dušnost

b) **příznaky selhání „dopředu”:**

- vyvolány ↓SV (kritický pokles vede k šoku, event. až ke smrti) — kompenzace ↓SV je následující:
  - ↓TK registrovaný baroreceptory vede k aktivaci SNS, který kromě kardiálních účinků akutně zprostředkuje redistribuci a centralizaci oběhu
  - centralizaci oběhu podpoří RAA aktivovaný v hypoperfundovaných ledvinách
  - zásadní kompenzační účinek SNS a RAA spočívá v přetrvávající vystupňované retenci Na^+ a vody ledvinami — vzrůstá střední cirkulační plnicí tlak a zvětšuje se diastolické plnění srdce → ↑preload stimuluje SV Frank-Starlingovým mechanismem (pokud se výkon srdce zlepší tak, že nedochází k hypoperfuzi ledvin, celý tento mechanismus se vypne)
  - Na^+- a vodu šetřící účinky SNS a AT II mohou být dále podpořeny zvýšenou sekrecí aldosteronu a ADH
  - zároveň se vzrůstem cirkulačního plnicího tlaku se zvyšuje střední hydrostatický tlak v krevních kapilárách, který postupně může převážit nad onkotickými silami a vést k periferním otokům
- příznaky budou stejné jako u chronického selhání, akorát nastupují akutně:

1. **ledviny** — oligurie, nykturie, aktivace RAA
2. **svaly** — svalová únava, slabost
3. **CNS** — cephalea, závratě, poruchy spánku
4. **GIT** — dyspepsie, nauzea, zvracení, snížená peristaltika
5. **kůže** — bledost, až cyanóza
6. **laktátová MAc**

Kardiální projevy srdečního selhání

Dilatace

- vzniká při **ASS** kvůli AIM, plicní embolii (PK) nebo hypertenzní krizi (LK)
- dilatace vzniká na podkladě **zvýšeného preloadu**
- **vede k uplatnění Frank-Starlingova mechanismu** (čím je delší sarkomera před kontrakcí, tím silnější stah vznikne) — to však platí do určité délky sarkomery — při další protahování SV prudce klesá
- komory jsou dilatované a stěna myokardu je tenká

Hypertrofie

- vzniká při **CSS**
- hypertrofie vzniká na podkladě **zvýšení afterloadu**
- zprvu je **hypertrofie koncentrická** (tzn. hypertrofie bez dilatace) — to je na jednu stranu pozitivní, protože to zvyšuje sílu kontrakce a tedy působí to proti snižování SV, ale na druhou stranu je to negativní, protože jsou zvýšené nároky na dodávku kyslíku (tedy snáze vzniká ischemie, potažmo arytmie)
- později je **excentrická hypertrofie** (tzn. hypertrofie + dilatace), což je znakem dekompenzace

80 — Patofyziologie pravostranného selhání srdce

AKUTNÍ A CHRONICKÉ. SYMPTOMY SELHÁNÍ DOPŘEDU A DOZADU. KOMPENZAČNÍ MECHANISMY.

Srdeční selhání (SS)

- akutní srdeční selhání (ASS) — náhlé, nejčastěji z **ischemických příčin** anebo **na podkladě náhlého tlakového** nebo **objemového přetížení srdce**
  - v takových případech nejčastěji jde o **systolické selhání** s nízkým srdečním výdejem a s následnou systémovou arteriální hypotenzí
  - ASS není provázeno periferními otoky
- chronické srdeční selhání (CSS) — systémový arteriální tlak dlouho zůstává zachován z důvodu masivní retence tekutin ledvinami, přeplnění cirkulace a využití srdeční rezervy umožněné Frank-Starlingovým mechanismem
  - narozdíl od ASS jsou pro CSS typické rozsáhlé periferní otoky
- srdeční selhání charakterizuje:
  1. **↓SV — tedy snížené množství krve je vháněno do aorty a/nebo a. pulmonalis**
     - důsledkem může být ↓TK v tepnách
  2. **hromadění krve před LK nebo PK**
     - důsledkem je ↑TK v žilách
- důsledky nedostatečné perfuze:
  3. **nedostatečná dodávka O_2**
  4. **nedostatečné zásobení živinami a regulačními faktory**
  5. **nedostatečné odvádění tkáňových metabolitů (které se chovají dysregulačně)**
- příčiny srdečního selhání:
  1. **snížení srdeční kontraktility → ↓SV**
     a) ztráta nebo dysfunkce kardiomyocytů (například ICHS — nekróza buněk, toxiny)
     b) fibróza myokardu (například jizva po AIM)
     c) nahromadění metabolitů (amyloidu)
     d) acidóza
  2. **nadměrný afterload (nadměrné tlakové zatížení srdce)**
     a) masivní embolie do a. pulmonalis
     b) stenóza či koarktace aorty, stenóza plicnice
     c) akutní hypertenzní krize
  3. **nadměrný preload (nadměrné objemové zatížení srdce)**
     a) insuficience jakékoliv chlopně
     b) hyperkinetická cirulace (anémie, hypertyreóza, gravidita, hypoxie, A-V píštěle, beri-beri
     c) ruptura mezikomorového septa
     d) ruptura břišní aorty do VCI
     e) nepřiměřená infuce (příliš rychlá, infuze u renálního selhání)
  4. **snížení luzitropie (zvýšená tuhost nebo snížená poddajnost komory)**
     a) srdeční tamponáda
     b) perikarditida
     c) endokardiální fibróza
  5. **na podkladě srdeční rytmie (porucha elektrických dějů)**
     a) extrémní bradykardie — sinusová bradykardie či AV bloky vyšších stupňů
     b) extrémní tachykardie — supraventrikulární či komorová tachykardie, flutter či fibrilace síní nebo komor
  6. **kardiomyopatie**

Pravostranné srdeční selhání (PSS)

- příčiny LSS:
  - **A. akutní**
    1. rozsáhlá **plicní embolie** (nejčastěji jako důsledek **TEN**)
    2. **AIM PK**
  - **B. chronické**
    1. onemocnění plic — **CHOPN, plicní emfyzém, bronchiektazie, embolizace, TBC → vedou k prekapilární plicní hypertenzi**
    2. **LSS s plicní hypertenzí (nejčastější)** — stenóza plicnice
    3. **hypertyreóza, anemie, cirhóza**

Chronické PSS

- vzniká-li koncentrická, potažmo až excentrická hypertrofie PK, kvůli primární poruše v plicích hovoříme o vzniku **cor pulmonale**
- u chronického pravostranného selhání převažují příznaky **selhání „dozadu“** vznikající na podkladě ↑**EDP** — zvýšený tlak na konci diastoli se propaguje přes LS do VCS a VCI a do žil systémového oběhu
- **příznaky selhání „dozadu”:**
  1. **zvýšená náplň krčních žil —** pozorujeme v sedě v záklonu trupu 45°
     - při dilataci PK a současné insuficienci trikuspidální chlopně můžeme při systole, když krev regurgituje zpět do žil, pozorovat i pulsaci krčních žil či hmatnou pulsaci jater
     - hepatojugulární reflux — zatlačím na játra a zvýší se náplň vv. jugulares
  2. **generalizované otoky** – vznikají vlivem zvýšení hydrostatického tlaku na žilním konci kapilár, a tedy na podkladě snížené reabsorbce intersticiální tekutiny.
     - otokům přispívá i hypoproteinémie, která vzniká při snížení proteosyntézy (jednak kvůli venostatickému poškození jater, jednak kvůli hypoxii, jednak kvůli RAA)
     - otoky se manifestují jako podkožní otoky, ascites, event. hydrothorax, ↑hmotnosti
  3. **protrombogenní stav** — kvůli zvýšenému tlaku v žilách DKK, který zhoršuje funkci žilní chlopní + kvůli zpomalenému proudění krve
  4. **dyspeptické potíže až malabsorbce** – kvůli venostáze v GIT (může vyústit až v tzv. „**kardiální kachexii**“)
  5. **hepatomegalie → hepatopatie → subikterus, hypoproteinémie**
- **příznaky selhání „dopředu”:**
  1. **snížená perfuze plic → hypoxémie**
     - **↓SV pravou komorou logicky ↓SV levé komory, proto příznaky selhání PK dopředu PK, budou shodné s příznaky selhání LK dopředu:**
     - **ledviny** — oligurie, nykturie, aktivace RAA
     - **svaly** — svalová únava, slabost
     - **CNS** — cephalea, závratě, poruchy spánku
     - **GIT** — dyspepsie, nauzea, zvracení, snížená peristaltika
     - **kůže** — bledost, až cyanóza
     - **laktátová MAc**

Akutní PSS

- **příznaky selhání „dozadu”:**
    1. městnavá hepatosplenomegalie
    2. netvoří se otoky — zpravidla se tvoří až po několika dnech
- **příznaky selhání „dopředu”:**
    - při těžkém poškození srdce s výrazným ↓SV bude **výrazná aktivace RAA** → následný **hypervolemie** může způsobit, že PK (která má fyziologicky větší objem) bude přeplněná, a tedy sarkomery myokardu PK budou **neefektivně prodlouženy**
        - tzn. další zvyšování preloadu PK už nevede ke zvyšování, nýbrž naopak ke snižování SV
        - v této fázi, kdy už pozorujeme masivní otoky, je nezbytné zabránit další akumulaci tekutin diuretiky
    - klinicky se stanovuje **koncentrace natriuretických peptidů** v plazmě, které signalizuje rozvíjející se městnavé selhání (ANP a BNP fungují jako jakýsi pojistný ventil, proti přílišnému preloadu)

Kardiální projevy srdečního selhání

Dilatace

- vzniká při **ASS** kvůli AIM, plicní embolii (PK) nebo hypertenzní krizi (LK)
- dilatace vzniká na podkladě **zvýšeného preloadu**
- **vede k uplatnění Frank-Starlingova mechanismu** (čím je delší sarkomera před kontrakcí, tím silnější stah vznikne) — to však platí do určité délky sarkomery — při další protahování SV prudce klesá
- komory jsou dilatované a stěna myokardu je tenká

Hypertrofie

- vzniká při **CSS**
- hypertrofie vzniká na podkladě **zvýšení afterloadu**
- zprvu je **hypertrofie koncentrická** (tzn. hypertrofie bez dilatace) — to je na jednu stranu pozitivní, protože to zvyšuje sílu kontrakce a tedy působí to proti snižování SV, ale na druhou stranu je to negativní, protože jsou zvýšené nároky na dodávku kyslíku (tedy snáze vzniká ischemie, potažmo arytmie)
- později je **excentrická hypertrofie** (tzn. hypertrofie + dilatace), což je znakem dekompenzace

81 — Patofyziologie srdečních arytmií — poruchy tvorby vzruchů

ETIOLOGIE, PATOGENEZE, EKG OBRAZ, KLINICKÉ PROJEVY.

Arytmie

= abnormální elektrická aktivita srdce = abnormalita ve frekvenci, v rytmu, ve vedení nebo v tvorbě vzruchu

Dělení arytmií

- **dle srdeční frekvence**
  1. **Tachyarytmie (>100/min)**
  2. **Bradyarytmie (<60/min)**
  3. **Extrasystoly**
- **dle mechanismus vzniku**
  1. **Poruchy vzniku vzruchu**
     - B. **Homotopické** — poruchy v SA uzlu
       ~ změny frekvence SA uzlu při jeho poškození
       - **sinusová tachykardie**
       - **sinusová bradykardie**
       - **respirační arytmie**
       - **sick sinus sydrom**
       - **sinus arrest**
     - C. **Heterotopické** — poruchy mimo SA uzel
       - a) **Pasivní** — uniklé stahy a rytmy (výpadek či zablokování SA uzlu)
       - b) **Aktivní** — extrasystoly, spouštěná aktivita
  2. **Poruchy vedení vzruchu**
     - **šíření vzruchu přídavným svazkem (WPW, LGL)**
     - blokády vedení vzruchu
       - **SA blokáda 1.-3. stupně**
       - **AV blokáda 1.-3. stupně**
       - **blokády Tawarových ramének**
     - **reentry** (síňové, AV, komorové)
     - **fibrilace** (síní, komor), **flutter** síní, tachykardie (SVT, VT)

Etiologie tachyarytmií

1. ↑automacie
2. spouštěná aktivita (trigerred activity)
3. reentry okruh

Etiologie bradyarytmií

1. ↓automacie
2. převodní blok

Automacie

= schopnost SA uzlu generovat vzruchy pro srdeční kontrakci nezávisle na nervovém systému — podle potřeb organismu lze regulovat skrze ANS

- **vliv PSNS (n. X.)** — skrze mediátor acetylcholin způsobuje uvolnění K^+ z buněk SA uzlu, které tím hyperpolarizuje, to vede ke snížení vzrušivosti a vodivosti tkáně → ↓SF → sinusová bradykardie
- **vliv SNS (Th1-Th5)** — skrze mediátory katecholaminy (adrenalin, noradrenalin) zvyšuje vzrušivost a vodivost tkáně → ↑SF → sinusová tachykardie

↓automacie

1. ↑aktivita PSNS — fyziologicky spánek, vytrvalostní sportovci, patologicky spodní IM z okluze RCA — reflexní odpověd
2. léky zpomalující A-V vodivost — β-blokátory, blokátory kalciových kanálů, digoxin
3. zpomalení metabolické aktivity — hypotermie, hypothyroidismus
4. iontová dysbalance — hyperkalemie
5. ↑intrakraniální tlak — CMP, tumor, hematom → Cushingova triáda (↓SF, ↑TK, nepravidelná dechová frekvence)

↑automacie

1. ↑aktivita SNS — hypovolemie, hypoxie (↓RBC, onemocnění plic nebo plicní embolie) + látky zvyšující aktivitu SNS — sympatomimetika (kokain, metamfetamin)
2. bolest, strach — emoce v limbickém systému skrze hypothalamus (je jeho součástí) aktivují SNS
3. zrychlení metabolické aktivity — horečka, hyperthyroidismus

Klinický obraz

- pokud ↓TF → ↓MSV (MSV = SF · TO) → ↓TK (TK = MSV · PCR)
- palpitace
- ↓MSV
  - slabost, únava
  - vertigo
  - dušnost
  - synkopa
  - dušnost
  - hypotenze, šok
  - stenokardie
- náhlá srdeční smrt

Poruchy vzniku vzruchu

Homotopické poruchy

- poruchy v SA uzlu — změny frekvence SA uzlu při jeho poškození

1. Sinusová tachykardie

= odchylka od norm. srdečního rytmu, kdy SF>100/min (RR je 3 a méně čtverečků), nicméně vzruchy vycházejí z SA uzlu a rytmus je tudíž sinusový (přítomna vlna P)

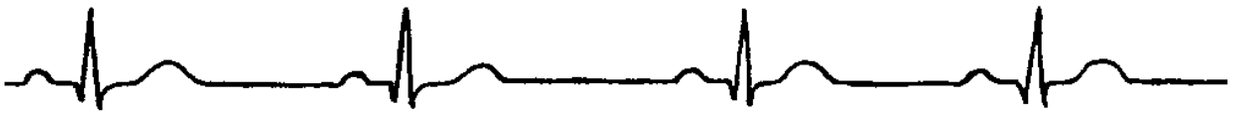
- EKG — přítomny vlny P — ↑ v II, ↓ v aVR



2. Sinusová bradykardie

= odchylka od norm. srdečního rytmu, kdy SF<60/min (vzdálenost RR je 5 a více čtverečků), nicméně vzruchy vycházejí z SA uzlu a rytmus je tudíž sinusový (přítomna vlna P)

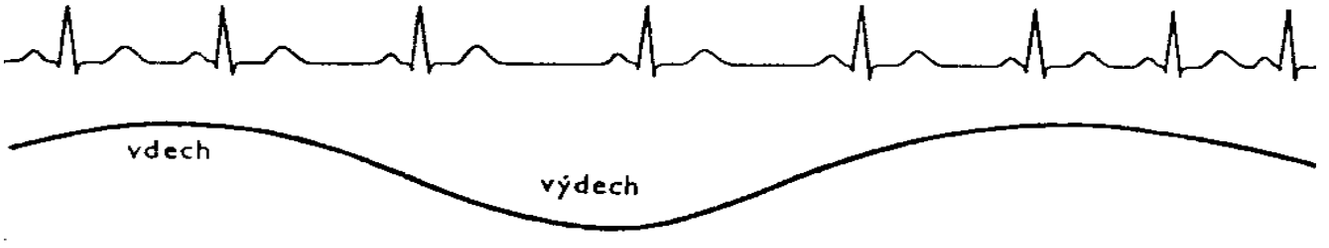
- EKG — přítomny vlny P



3. Respirační arytmie

= odchylka od normální srdečního rytmu, kdy SF závisí na dýchání — při inspiriu roste intratorakální tlak, který se přenáší na cévy, a tudíž roste žilní návrat (↑SF), při exspiriu intratorakální tlak klesá a klesá tím i žilní návrat (↓SF)

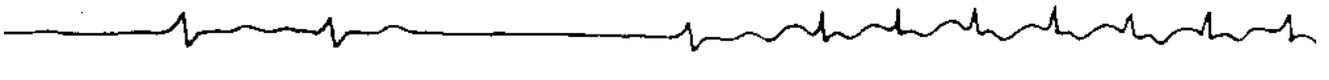
- objevuje se u mladých lidí s poddajnými cévami
- není hemodynamicky významná



4. Sick sinus syndrome (tachybrady syndrom, syndrom líného sinu)

= dysfunkční SA uzel neprodukuje dostatečně rychle vzruchy (sinusová bradykardie), to kompenzuje supraventrikulární tachykardie (flutter síní, fibrilace síní) — tzn. jedná se o kompenzaci tachy- a bradyarytmie
— tzn. trvalá nebo záchvatovitá sinusová bradykardie až sinus arrest, může být střídán záchvaty flutteru až fibrilace síní

- příčinou poškození SA uzlu — ischemií, zánětem, degenerací, iontovým rozvratem, acidózou
- klinický obraz — palpitace, únava, závratě, synkopy



Pasivní heterotopické poruchy

- poruchy mimo SA uzel

1. Poruchy automacie (pasivní heterotopní poruchy)

= výpadek či zablokování SA uzlu → aktivace náhradního pacemakeru → nižší SF → uniklé stahy a rytmy — bradykardie

- **junkční rytmus (40-60/min)** = náhradním pacemakerem je junkční oblast (AV uzel a Hisův svazek)
  - atypické vlny P — negativní před, v nebo za QRS komplexem
  - QRS normální šíře i tvaru
- **komorový náhradní rytmus (20-40/min)** = náhradním pacemakerem jsou komory
  - chybí vlny P
  - QRS široké, atypický tvar

2. Sinus arrest (sinusová zástava)

= různě dlouhý výpadek v SA uzlu

- při delší pauze se může vyskytnout junkční nebo idioventrikulární stah
- může se klinicky manifestovat synkopou
- terapie — atropin u symptomatických jedinců



Aktivní heterotopické poruchy

1. Extrasystola (ES)

= předčasné stahy vznikající mimo SA uzel v ektopických centrech → ↑SF → předčasné stahy a rytmy

- příčiny — ischemie, iontový rozvrat, acidóza, léky, kofein, nikotin
- dělení dle lokalizace centra automacie:



1. **Síňová (SES)** (síňová ektopická tachykardie)
   - předčasná vlna P (obvykle jiné morfologie než běžná vlna P) s následným QRS komplexem stejné morfologie jako při sinusovém rytmu, nemusí dojít k převedení vzruchu na komory (předčasná vlna P, která není následována QRS komplexem)
   - léčba (β-blokátory) pouze pokud jsou nepříznivě subjektivně vnímány
2. **Junkční (AVES)** (junkční ektopická tachykardie)
   - předčasný štíhlý komplex QRS, který není předcházen vlnou P (je skryta v QRS)
3. **Komorová (KES)**
   - předčasný široký bizarní komplex QRS bez předcházející vlny P a s deformovanou vlnou T (je opačného směru než hlavní komponenta QRS), typická je úplná kompenzační pauza po



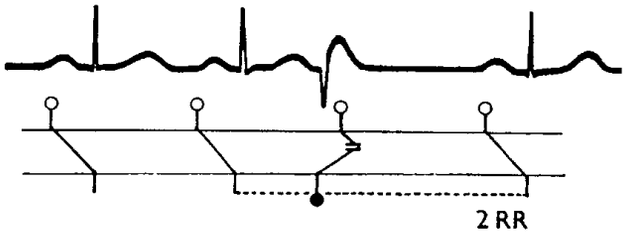
extrasystole (rovnost RR)

- fenomén R na T — riziko vzniku komorové tachykardie nebo komorové fibrilace
- ke klasifikaci se užívá **klasifikace dle Lowna**:
  - 0 — bez ES
  - I — ojedinělé ES
  - II — početné monotopní ES (do 30/h)
  - IIIa — polytopní ES
  - IIIb — bigeminie
  - IVa — kuplety
  - IVb — salvy
  - V — R na T fenomén

Extrasystoly		vlna P	QRS komplex
Síňové	**a) blízko SA uzlu**	mírně aberantní	normální
	b) uprostřed	chybí, nebo bifázická	
	c) blízko AV rozhranní	negativní před QRS	
Junkční (AV)	**a) předsíňová část**	negativní před QRS	normální
	b) centrum	chybí (uvnitř QRS)	
	c) komorová část	negativní za QRS	
Komorové		chybí	aberantní široký

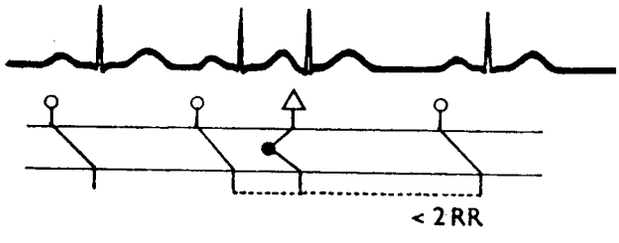
Kompenzační pauza KP

KP = 2x(R'-R)



A. úplná — extravzruch aktivuje jen komory

- vzdálenost v místě extrasystoly od posledního normálního komplexu k následujícímu normálnímu je stejná jako vzdálenost mezi třemi normálními komplexy — 2x(R-R) = 2x(R'-R)
- typická pro komorové extrasystoly



B. neúplná — extravzruch se rozšíří i na SA uzel (tzn. aktivuje i síně)

- interval po extrasystole odpovídá normálnímu R-R intervalu — 2x(R-R) > 2x(R'-R)
- u supraventrikulárních extrasystol

Vázané extrasystoly

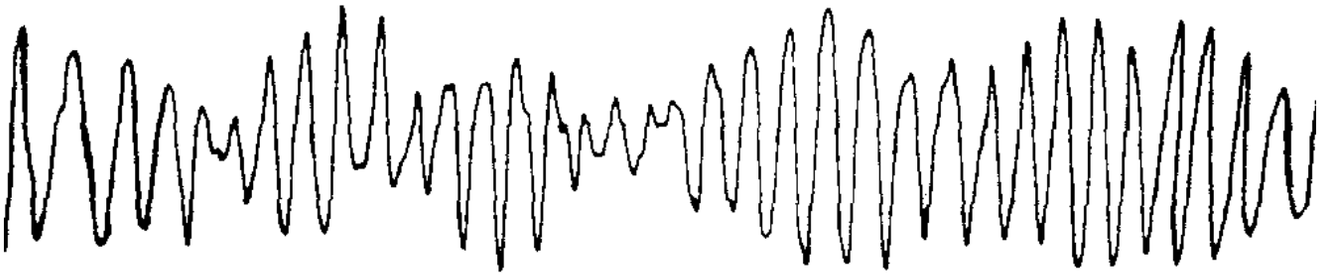
- bigeminie — každý supraventrikulární stah je následován 1 extrasystolou
- trigeminie — každý druhý supraventrikulární stah je následován 1 extrasystolou
- kuplet (pár) — 2 extrasystoly v řadě za sebou
- triplet (salva) — 3 extrasystoly v řadě za sebou

2. Spouštěná aktivita (triggered activity)



= abnormální průběh repolarizace

- skupina srdečních buněk je elektricky nestabilní → spontánní oscilace membránového napětí na konci předešlého vzruchu → následná nepolarizace → spuštění nového AP bez impulzu ze srdečního pacemakeru
- **časná následná depolarizace — EAD** (early after depolarization) → dochází k předčasné depolarizaci ještě před začátkem repolarizace buněk (tzn. za fází plató — ve fázi 3 AP → prodloužení 2. fáze) z důvodu absence iontů (tzn. buňka je vzrušitelná mnohem dříve) → a) předčasné otevření Na^+ a Ca^{2+} kanálů, b) nedostatečný roud K^+ kanály
  - projevem polymorfní komorová tachykardií s prolongovaným QT intervalem (**torsade de pointes**)



  - etiologie — hypoxie (onemocnění plic), acidóza, hypokalemie, hypo- nebo hypermagnesemie, bradykardie, užívání léků (antiarytmika, antibiotika, antipsychotika, antidepresiva, antiemetika)
- **pozdní následná depolarizace — DAD** (delayed after depolarization) → dochází k předčasné depolarizaci během repolarizace buněk (ve fázi 4 AP) → IC přetížení Ca^{2+} (uvolnění Ca^{2+} ze sarkoplazmatického retikula) + předčasné otevření kanálů pro Na^+
  - projevem multifokální síňová tachykardie, ektopická síňová tachykardie nebo komorová tachykardie s normálním QT intervalem
  - etiologie — hyperkalcemie, hypokalemie, tachykardie, intoxikace digitalisem, katecholaminy

82 — Patofyziologie srdečních arytmií — poruchy vedení vzruchu

ETIOLOGIE, PATOGENEZE, EKG OBRAZ, KLINICKÉ PROJEVY.

Poruchy vedení vzruchů

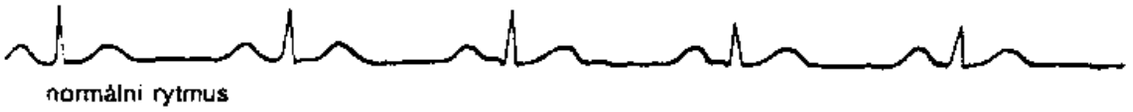
1. Blokády vedení vzruchu

- dělení:
  - **A. neúplné** — vedení vzruchu převodním systémem zpomaleno (I. stupeň)
  - **B. úplné** — vedení vzruchu převodním systémem zastaveno — některé (II. stupeň) / všechno (III. stupeň
- **etiologie** — ischemie, hypertrofie, degenerace, zánět, iontový rozvrat, léky, amyloidóza
- **anatomické dělení** — SA bloky, AV bloky, bloky Tawarových ramének

a) sinoatriální blokáda (SA blok)

I. stupeň — zpomaleno vedení z SA uzlu — bez projevu na EKG a bez hemodynamicky významných projevů

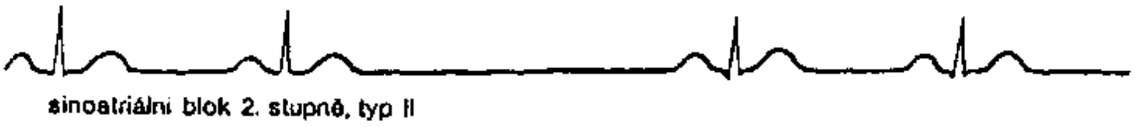
II. stupeň — některý vzruch z SA uzlu se nerozšíří → chybí vlny P a QRS → výpadek pulzové vlny



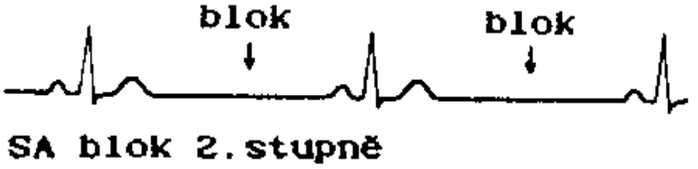
normální rytmus



sinoatriální blok 2. stupně, typ I



sinoatriální blok 2. stupně, typ II



SA blok 2. stupně

III.stupeň — úplný blok → akce náhradního pacemakeru

b) atrioventrikulární blokáda (AV blok)

= poruchy převodu vzruchu na komory; většinou lokalizovány v AV uzlu (tzn. suprahisálně), ale mohou být i v Hisově svazku (intrahisálně) nebo infrahisálně

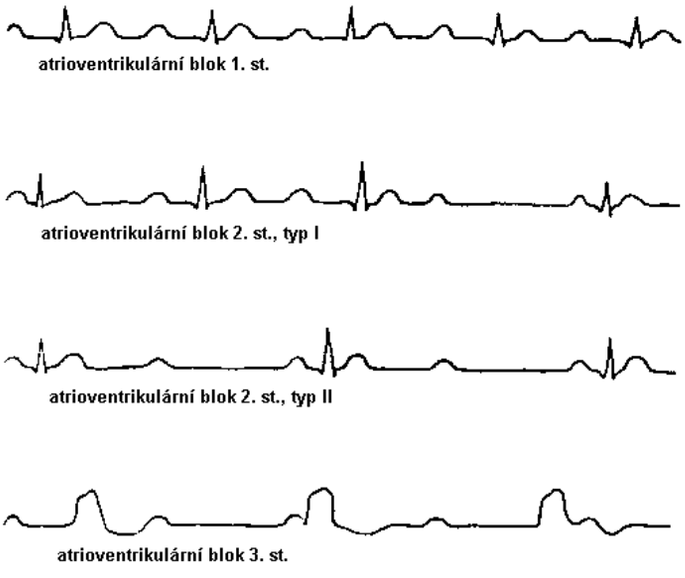
I. stupeň — zpomaleno vedení z AV uzlu → prodlužování PQ

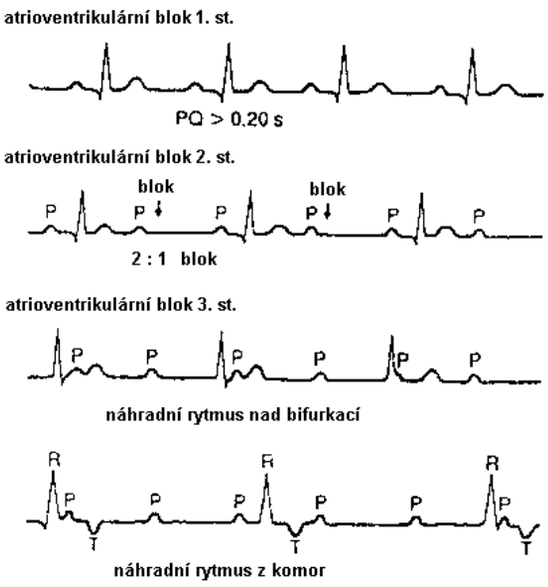
II.stupeň — některý vzruch z AV uzlu se nerozšíří → občasný výpadek QRS

- **Mobitz I (Wenkenbachova perioda)** — prodlužování PQ a vlna P bez QRS komplexu
- **Mobitz II** — bez prodlužování PQ, riziko přechodu do III. stupně

III.stupeň — úplný blok → akce náhradního pacemakeru (komorový rytmus)

- klinicky Adam-Stokesův syndrom, EKG disociace aktivace síní a komor



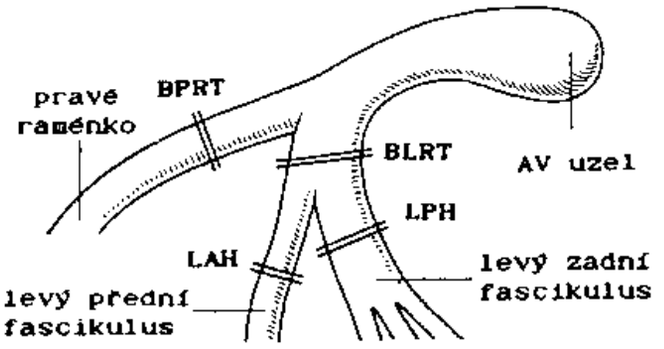


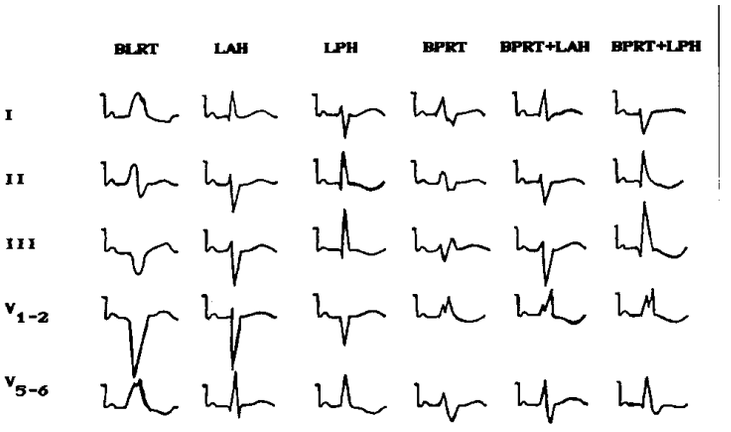
Adam-Stokesův syndrom

1. **zástava převodu impulzu ze síní na komory (SA, AV)**
2. **hemodynamický výpadek SV → náhlá ztráta vědomí**
3. **nahození náhradního pacemakeru → obnova vědomí**

- klinicky se projevuje jako náhlá ztráta vědomí pro snížené zásobení mozku krví (synkopa) v důsledku poruchy srdečního výdeje způsobené závažnými arytmiemi (AV blokáda III. stupně, komorová fibrilace, asystolie) či Lenerg-Levův syndrom
  - během bezvědomí se typicky objevují svalové záškuby a křeče
  - záchvatu předchází pocit slabosti, bledost, někdy pocit zástavy pulzace, bezvědomí trvá většinou kolem 30s
- během následujícího znovunabydí vědomí se objevuje tachykardie, flush a pocit horka v důsledku hypoxické vazodilatace periferie
- na EKG můžeme během záchvatu najít asystolii či komorovou fibrilaci

c) blokády Tawarových ramének





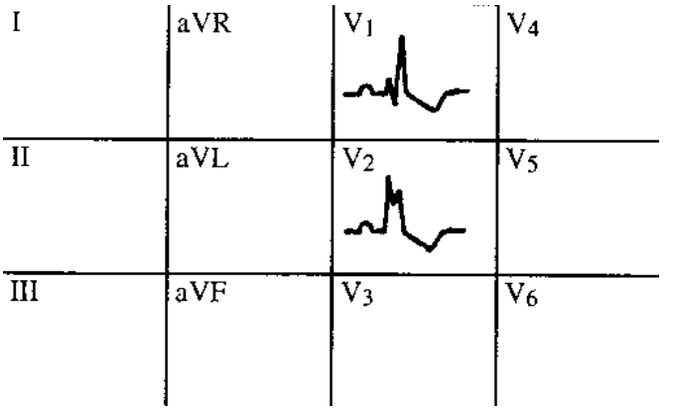
Blokáda pravého Tawarova raménka (BPRT, RBBB, *right bundle branch block*)

= porucha vedení vzruchu myokardem vznikající v důsledku postižení převodního systému srdečního a mající za následek opožděnou depolarizaci pravé komory

- nejdříve se aktivuje levá část septa, až poté pravá část → depolarizace levé komory, opožděná depolarizace pravé komory
- podle šíře QRS komplexu rozlišujeme 2 typy RBBB:
  1. **kompletní RBBB — QRS >0,11s**, blokáda proximální části pravého Tawarova raménka
  2. **inkompletní RBBB — QRS<0,11s**, blokáda distální části pravého Tawarova raménka
  * normální šíře QRS komplexu je 0,06-0,11s
- etiologie — samotná RBBB je hemodynamicky nevýznamná, ale může signalizovat poškození pravého srdce (hypertrofie pravé komory, syndrom preexcitace, zadní infarkt myokardu…):
  - **cor pulmonale chronicum** (tlakové přetížení pravého srdce)
  - **cor pulmonale acutum** (embolie a. pulmonalis, tlakové přetížení pravého srdce)
  - **defekt septa síní** (objemové přetížení pravého srdce)
  - ischemická kardiomyopatie, kardiomyopatie vzniklá v důsledku chlopenní vady, kongenitální nebo idiopatická kardiomyopatie
  - fyziologicky u mladých vytrvalostních sportovců (při vytrvalostním sportu dochází k objemové zátěži pravé komory) — zejména inkompletní RBBB s normální šíří QRS

EKG diagnostika

- QRS komplex — inkompletní <0,11s, kompletní 0,06-0,11s
- ve svodech V1-V2 (pravostranné svody, nad pravou komorou) — **obraz rSR', descendentní deprese ST a negativní vlna T** (pro kompletní RBBB je typické, že R' je vyšší než r)
- ve svodech V4-V6, I, aVL (levostranné svody, nad levou komorou) — hluboký a široký kmit S a pozitivní vlna T



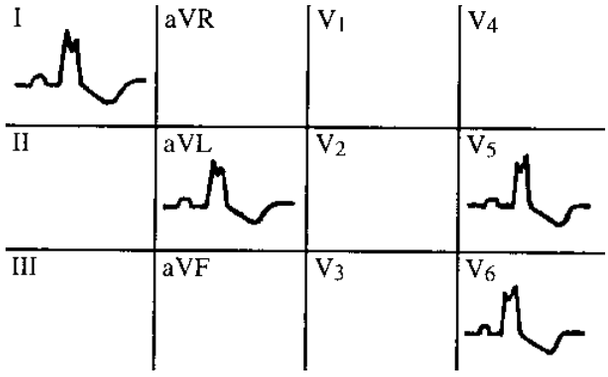
Blokáda levého Tawarova raménka (BLRT, LBBB, *left bundle branch block*)

= porucha vedení vzruchu myokardem vznikající v důsledku postižení převodního systému srdečního a mající za následek opožděnou depolarizaci levé komory

- nejdříve se aktivuje pravá část septa, až poté lová část → depolarizace pravé komory, opožděná depolarizace levé komory
- celá levá komora je depolarizována zprava z pravého Tawarova raménka, čímž dochází k rozšíření a morfologické změně komplexu QRS
- podle šíře QRS komplexu rozlišujeme 2 typy LBBB:
  1. **kompletní LBBB — QRS>0,11s**
  2. **inkompletní LBBB — QRS<0,11s**
- etiologie — samotná LBBB je hemodynamicky nevýznamná, signalizuje poškození a/nebo zvýšenou zátěž levé komory:
  - kardiomyopatie
  - chlopenní vady levého srdce
  - hypertenze (hypertenzní kardiomyopatie)
  - ICHS (ischemická kardiomyopatie)
- LBBB zvyšuje riziko srdečního selhání, IM, náhlé srdeční smrti, AV bloku II. a III. stupně
- **CAVE!** LBBB znemožňuje diagnostiku IM — máme-li u pacienta s blokádou levého Tawarova raménka podezžení na IM (bolest koronárního původu), je vždy nutné tohoto pacienta hospitalizovat!

EKG diagnostika

- QRS komplex — kompletní >0,11s a rozeklaný, **ve V6 připomíná písmeno M (RsR')**; inkompletní 0,06-0,11s
- ve svodu V1 — **obraz QS nebo qRS** (qRS připomíná písmeno W)
- ve svodech V5-V6, I, aVL (laterální svody) — inverze vln T a descendentní deprese ST (= sekundární repolarizační změny)
- EOS — normální nebo deviována doleva

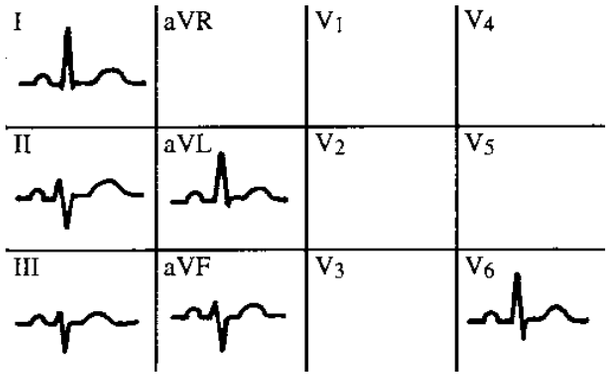


Hemiblokády levého Tawarova raménka

A. Levý přední hemiblok

= porucha vedení předním svazkem levého Tawarova raménka → opožděná depolarizace superio-anteriorní části levé komory

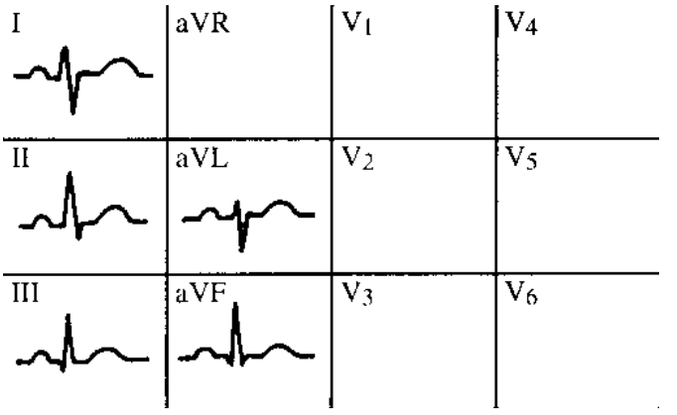
- septum dolů, doprava
- rotace EOS nahoru doleva (osa −45° až −60°)
- ve svodech II, III, aVF — obraz rS
- ve svodech I, aVL — obraz qR
- příčiny — AIM přední či spodní stěny, kardiomyopatie, aortální chlopenní vady, degenerativní změny převodního systému



B. Levý zadní hemiblok

= mnohem vzácnější než přední hemiblok — zadní svazek je silnější a má dvojí cévní zásobení (je tak odolnější vůči poškození) — výskyt zadního hemibloku je projevem závažnějšího poškození srdce
→ opožděná depolarizace inferio-posteriorní části

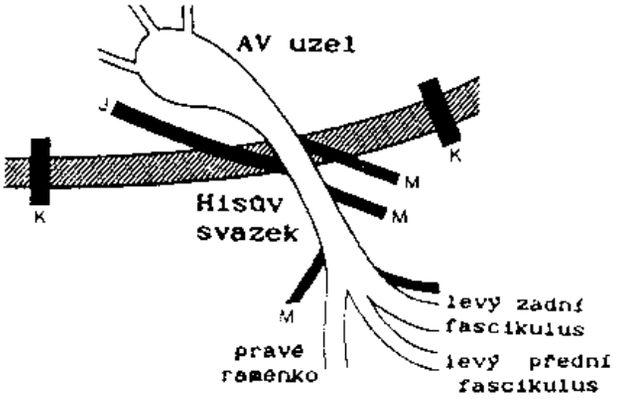
- septum nahoru, doleva
- rotace EOS dolů doprava (osa nad +120°)
- ve svodu I — obraz hlubokého S
- ve svodu aVL — obraz rS
- ve svodu II, III, aVF — obraz vyššího R



2. Preexcitace (syndrom preexcitace komor)

= porucha vedení vzruchu převodním systémem srdečním, při které se vzruch nešíří na komory přirozenou cestou (AV uzlem), ale abnormálními vodivými dráhami (tzv. akcesorní dráhy)

- **akcesorní dráhy** — svalové můstky, které vodivě spojují myokard síní a komor a umožňují obejití AV uzlu → vzruch se nešíří na komory s obvyklým zpožděním, ale předčasně (na EKG zkrácení PQ intervalu) + odpadá funkce AV uzlu blokovat příliš rychle přicházející vzruchy ze síní → vznik AV reentry tachykardie (otro- či antidromní)
  - **Kentův svazek** — spojuje myokard volné stěny síní a komor, většinou v levém srdci
  - **Jamesův svazek** — obchází AV uzel a napojuje se na Hisův svazek
  - **Mahaimova vlákna** — spojují Hisův svazek se svalovinou komor a obchází Tawarova raménka



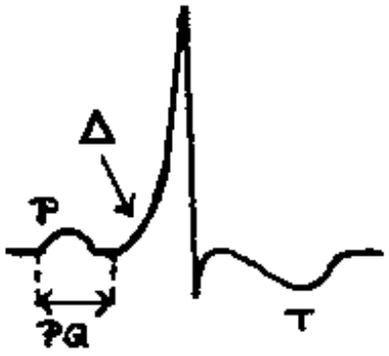
- nejčastěji bývají vrozené — mohou být dědičné (například mutace genu PRKAG2), nebo spojené s tuberkulózní sklerózou či Ebsteinovou anomálií
- získané — u myokarditid, endokarditid, thyreotoxikózy, degenerativních onemocnění, ischemií, iontových rozvratů



Kent	James	Mahaim	James+Mahaim	James+Kent
zkrácené PQ delta vlna	zkrácené PQ —·—	— delta vlna	zkrácené PQ delta vlna	zkrácené PQ delta vlna + i –

Wolff-Parkinson-White syndrome (WPW)

= nejčastější syndrom preexcitace komor



- dochází k šíření vzruchu ze síní na komory mimo AV uzel — skrze **Kentův svazek**
- na EKG **zkrácení PQ intervalu**
- **vlna δ** — počátek QRS komplexu je deformován vlnou δ (myokard komor je preexcitován), druhá polovina QRS komplexu je normální (vlna depolarizace, která se na komory dostala přes Kentův svazek, se setkává s vlnou depolarizace, která se na komory dostala normálně přes Hisův svazek)

Lown-Ganong-Levin syndrome (LGL)

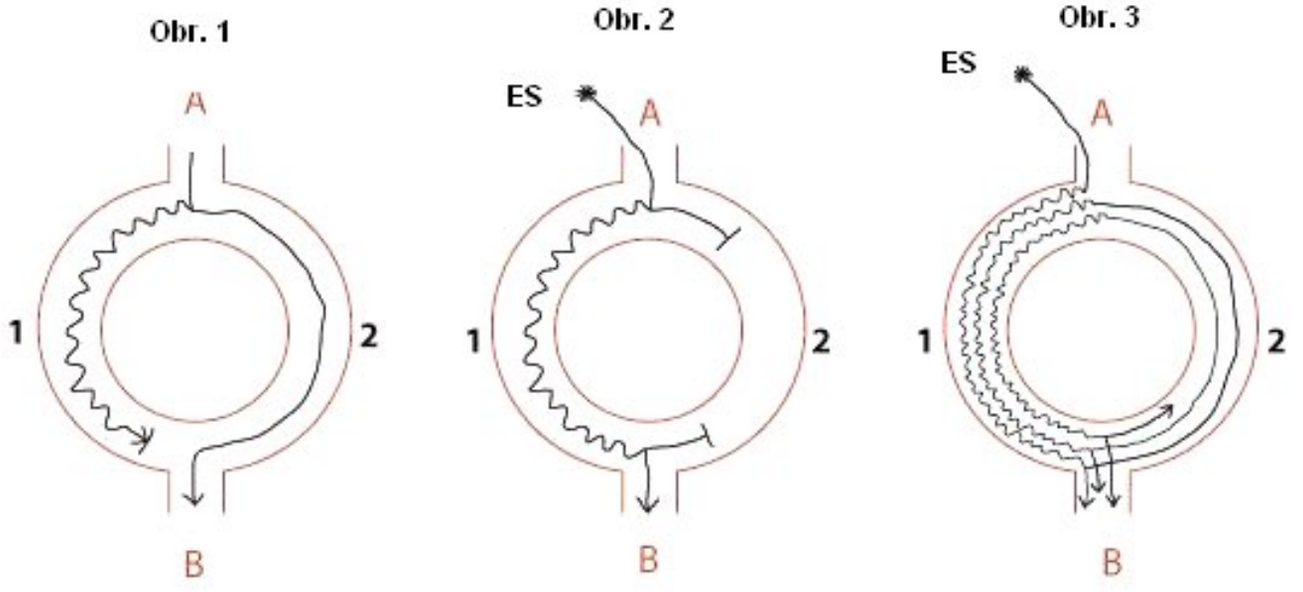
- dochází k šíření vzruchu ze síní na komory mimo AV uzel — skrze **Jamesův svazek** (paranodální zkraty)
- na EKG **zkrácení PQ intervalu**
- chybí vlna δ

3. Reentry (krouživý vzruch)

= nejčastější arytmogenní mechanismus, při kterém dochází ke kroužení vzruchu po funkčně či anatomicky definované dráze — v podstatě se jedná o patologickou smyčku, která je rychlejší než SA uzel, a proto ho nahrazuje (náhradní pacemaker)

- reentry okruh může být **podstatou různých tachyarytmií** — flutter či fibrilace síní nebo komor, supraventrikulární (AVRT, AVNRT) či ventrikulární tachykardie
- ke vzniku reentry okruhu je zapotřebí, aby se v myokardu vyskytovaly 2 ramena okruhů o různých refrakterních periodách:
  1. rameno s rychlým vedením a dlouhou refrakterní periodou
  2. rameno s pomalým vedením a krátkou refrakterní periodou

Mechanismus



1 - pomalá dráha s krátkou refrakterní periodou
2 - rychlá dráha s dlouhou refrakterní periodou
ES - extrasystola (předčasný stah)

Obr. 1: vlna depolarizace jdoucí rychlou dráhou dorazí do bodu B dříve a depolarizuje ho, vlna depolarizace jdoucí pomalou dráhou je blokována (neuplatní se), protože dorazí do bodu B v okamžiku jeho refrakterní fáze

Obr. 2: v době vzniku extrasystoly je rychlá dráha refrakterní, vzruch se proto šíří jen pomalou dráhou, u které již refrakterní perioda skončila; v době, kdy vlna depolarizace dorazí do bodu B, je rychlá dráha stále ještě refrakterní, vzruch se proto nevrací

Obr. 3: může nastat situace, kdy po vzniku extrasystoly a doražení vlny depolarizace pomalou dráhou do bodu B, je již rychlá dráha odblokována (refrakterní perioda mezitím skončila) a vlna depolarizace se tak vrací zpět do bodu A

Typy reentry

- rozlišujeme 2 základní typy:

1. **funkční reentry** — vzniká na podkladě funkční změny určitého orksku myokardu
2. **anatomický reentry** — vzniká na podkladě morfologické abnormality určité části myokardu (jizvy po IM, idiopatická fibróza, Kentův svazek, apod.)
   1. **makroreentry**
   2. **mikroreentry**

Srdeční flutter

= tachyarytmie s vysokou frekvencí (250-350/min) s pravidelným rytmem v síních i komorách

- podkladem je reentry nebo časná následná depolarizace (EAD)

Flutter síní

- pravidelné **vlny pilovitého charakteru (připomínají zuby pily) — vlny F**
- AV uzel není schopen převést síňovou frekvenci nad 200/min — při vyšší frekvenci AV blokáda (například 4:1, 2:1)
- aktivace komor pravidelná
- hemodynamické následky — ↓poměru převodu ze síní na komory, zhoršení diastolického plnění komor, ↓MSV



Flutter komor

- frekvence 250-300/min → zhoršeno diastolické plnění komor
- plynulý přechod do komorové tachykardie
- podkladem je časná následná depolarizace (EAD)
- hemodynamické následky — výrazné zhoršení diastolického plnění, ↓↓MSV, častý přechod do komorové fibrilace, bez léčby fatální



Srdeční fibrilace

= chaotické šíření vzruchu myokardem — vysoká frekvence, nepravidelný rytmus

- příčiny — úraz elektrickým proudem, ICHS, nadměrná dilatace srdečního oddílu (například mitrální stenóza, dilatační kardiomyopatie, insuficience), hypertyreóza

Fibrilace síní

- síň se nekontrahuje, tudíž se neuplatňuje v poslední fázi diastoly, kdy je krev aktivně tlačena do komory → ↓MSV
- chybí P vlny
- nepravidelná izoelektrická linie — vlny f (350-600/min)
- nepravidelná aktivace AV uzlu → nepravidelná akce komor, nepravidelný puls
- bez tlakových gradientů — klesá spotřeba O_2 a srdeční práce
- malý pokles MSV (o 15%)
- predispozice vzniku trombů (embolie)
- může být asymptomatická a prvním projevem je až systémová embolizace
- hemodynamické následky — chybění síňového příspěvku k plnění komor, ↓MSV asi o 15%, dlouhodobě slučitelná s životem (pokud nedojde k selhání srdce), turbulentní víření v síních (vznik trombů v oušcích)



Fibrilace komor

- patří mezi tzv. maligní arytmie — pacienta urgentně ohrožují na životě, musí se neodkladně řešit
- nejčastější příčina náhlé srdeční smrti
- dochází ke vzniku abnormálních elektrických impulzů přímo v srdečních komorách (mohou vznikat uni- či multifokálně, může se jednat o reentry mechanismus) — jednotlivé kardiomyocyty komor kontrahují zcela asynchronně, což vede k naprostému selhání funkce srdce jako pumpy → dochází k vážné poruše perfuze vitálních orgánů včetně mozku (ztráta vědomí do 10 s, ireverzibilní změny do 5 min), bez okamžité KPR a defibrilace vede do 10 min ke smrti
- frekvence i více než 300/min
- na EKG nepravidelná amplituda i frekvence vln
- nehmatný puls
- hemodynamické následky — žádný pulz ani srdeční ozvy, přerušen srdeční výdej (neslučitelné s životem)



- terminální (konečné, předsmrtné) stahy jsou charakterizovány bizarními tvary — zpočátku se zpomaluje frekvence, prodlužuje se PQ interval (síňokomorové vedení), objevuje se tzv. **vlna J** ("**Asbornova vlna**"), která následuje po R kmitu a vede k rozšíření komplexu QRS, vlna T se oplošťuje
- **kardioverze** (**defibrilace**) = aplikace krátkého vysokonapěťového výboje jednosměrného proudu na hrudník do oblasti srdce mezi 2 elektrodami → nárazová depolarizace celého myokardu = rozetnutí všech reentry okruhů → přerušení arytmie
  - neúčinné na arytmie na podkladě poruchy automacie

83 — Hlavní vrozené srdeční vady

PŘÍČINY, PROJEVY, NÁSLEDKY, KOMPENZAČNÍ MECHANISMY.

Srdeční vady

= vývojové odchylky nebo získané změny v morfologii srdce, které alternují funkci srdce jako pumpy — dochází ke změně jednosměrného toku krve nebo k nedostatečnému vytvoření tlakového gradientu

- 4 hlavní funkční důsledky srdečních vad:
  1. **vznik levo-pravého cirkulačního zkratu** — množství krve protékající plicním oběhem je větší než množství krve protékající systémovým oběhem
  2. **vznik pravo-levého cirkulačního zkratu** — množství krve protékající systémovým oběhem je větší než množství krve protékající plicním oběhem
     - k okysličené krvi se přimíchá smíšená venózní krev
  3. **vznik stenóz** (zúžení v některé části srdce) — vede ke zvýšení tlakových nároků na přemístění krve z jednoho srdečního oddílu do druhého
  4. **vznik nedomykavé (insuficientní) chlopně** — vede k **regurgitaci krve** (část krve se v určité fázi srdečního cyklu pohybuje opačným směrem)

Vrozené srdeční vady

- patří mezi **nejčastější vývojové vady** — postihují asi **1%** živě narozených dětí
- polovina všech VSV se projeví již v 1. týdnu života (srdečním selháním, cyanózou, poslechovým nálezem)
- většina z nich vede ke vzniku turbulentních proudů krve poškozující endotel srdečních dutin a chlopní → zvyšují tedy riziko vzniku **endokarditidy**
  - proto se při zákrocích, které mohou být spojeny s přechodnou bakteriémií (extrakce zubů, operace), podávají u pacientů s VSV vždy v profylaxi ATB
- VSV dělíme na:
  1. **acyanotické VSV — způsobují levo-pravý zkrat**
  2. **cyanotické VSV — způsobují pravo-levý zkrat**

Cyanóza

= modravé (cyanotické) zbarvení kůže a sliznic vznikající, když je množství deoxyHb v kapilární krví větší než 50 g/l

- existují v podstatě 3 příčiny cyanózy:
  1. **respirační insuficience**
  2. **pomalý průtok krve kůží či sliznicí** → nadměrná extrakce O_2
  3. **pravo-levý cirkulační zkrat**
- typy cyanóz:
  - **A. centrální cyanóza** — cyanóza sliznic a kůže
    - příčinou je ↓SpO_2 nebo methemoglobinemie
  - **B. periferní cyanóza** — cyanóza patrná jen na kůži (zejména na akře)
    - příčinou je zvýšená extrakce O_2 kvůli zpomalenému průtoku krve

1. Acyanotické VSV

1. Defekt síňového septa

- v LS jsou tlaky asi 1–11 mm Hg, v PS jsou tlaky asi 0–8 mm Hg — tzn. rozdíl tlaků mezi LS a PS je minimální
- malé otvory v síňovém septu do 0,5 cm mohou být zcela asymptomatické (protože množství krve protékající zkratem je malé)
- velké otvory způsobují významný levo-pravý zkrat → přetížení PS a PK — bude tedy SV PK větší než SV LK a vyvine-li se plicní hypertenze, může to urychlit selhání PK
  - při selhání PK se může tlak v PS zvýšit natolik, že se směr zkratu změní na pravo-levý → může se objevit cyanóza
- 2 typy defektů síňového septa:
  1. defekt septa síní **typu ostium primum** — rozštěp předního cípu mi chlopně
  2. defekt septa síní **typu ostium secundum** — defekt v oblasti foramen ovale

Komplikace

- **dilatace pravé síně** je predispozicí ke vzniku **síňové fibrilace** a **supraventrikulární tachykardie**
- **paradoxní embolie** — embolus se přes otvor v septu dostane z venózní části řečiště přes PS do LS a z LK do systémových arterií
- **hypertrofie PK (u typu ostium secundum) vede na EKG k deviaci osy doprava a RBBB**

Poslechový nález

- otvor v septu síní sám o sobě nezpůsobuje slyšitelný šelest — to, co může způsobit systolickou šelest je větší průtok krve přes pulmonální chlopeň
- II. ozva srdeční je **široce rozštěpená**, ale pozor — **rozštěpení se nemění s inspiriem a expiriem**
  - fyziologicky je rozštěpení II. ozvy srdeční větší při inspiriu, kdy je zvýšený žilní návrat — u defektu septa zvýšený žilní návrat působí proti proudění krve z LS do PS

2. Defekt septa komor

- **najčastější VSV**, většinou v membránové části, méně často ve svalové části septa
- v LK je při systole tlak asi 100–140 mm Hg, v PK je při systole tlak asi 15–30 mm Hg — tzn. rozdíl mezi tlaky je velký — proto **i malý otvor** vede k hemodynamickým důsledkům v podobě **levo-pravého zkratu**
- **velký otvor** a tedy **velký levo-pravý zkrat** vede k tomu, že do plicního oběhu se dostává nadměrné množství krve → na zvýšení množství krve protékajícího plicním oběhem reaguje svalovina medie plicních arteriol proliferací → dochází k fixní prekapilární plicní hypertenzi → TK v a. pulmonalis může být výrazně zvýšen → způsobuje hypertrofii PK → tlak v PK převýší tlak v LK → postupné zmenšení rozsahu levo-pravého zkratu až obrácení zkratu v **pravo-levý** → cyanóza

Poslechový nález

- **holosystolický šelest** (šelest trvající po celou dobu systoly
- palpačně „chvění" hrudní stěny

Defekt typu ostium primum

- vzniká neúplným uzávěrem atrio-ventrikulárního septa a téměř vždy je sdružen s rozštěpem předního cípu mitrální chlopně → mitrální regurgitace
- na EKG hypertrofie PK, P-pulmonale a AV blokáda I.stupně, ale **deviace osy srdeční doleva** (v důsledku abnormálního uspořádání převodního systému)

3. Ductus arteriosus patens (otevřená Botalova dučej)

- v prenatálním životě **ductus arteriosus spojuje a. pulmonalis sin. s aorta descendens** a po narození se uzavírá (na podkladě prudkého zvýšení pO_2 po zahájení plicní ventilace) a mění se v lig. arteriosum
- predispozici k této VSV mají proto porody s poporodní hypoxémií u novorozence — například nedonošení novorozenci s nezralými plícemi (děti s RDS), u dětí narozených ve vysokých nadmořských výškách, u dětí s pravo-levým cirkulačním zkratem
- vzniká **levo-pravý zkrat** — LK je přetížena volumově (ten objem krve se už nevrací do PK, ale v podstatě jde zase do LK), PK je přetížena tlakově
- čím širší je otevřený ductus a čím větší je tlakový rozdíl mezi aortou a plicnicí, tím více krve protéká z aorty do plicnice
- defekt způsobuje **rychlý pokles DTK v aortě** (jak část krve protéká do nízkotlakého plicního řečiště)
- když se zvýší rezistence v plicní cirkulaci a tlak v plicnici vzroste, tak se logicky rozsah tohoto levo-pravého zkratu zmenší, a převýší-li tlak v plicnici, tak se levo-pravý zkrat obrátí na pravo-levý
- periferní puls je „velký“, protože je velký rozdíl mezi systolickým a diastolickým tlakem (podobně je tomu u nedomykavosti aortální chlopně)

Poslechový nález

- šelest vzniká krátce po I. ozvě, sílí do II. ozvy a v průběhu diastoly slábne (odpovídá to dynamice proudění krve skrz otevřený ductus arteriosus)

4. Stenóza plicnice

- vrozená stenóza plicnice je obvykle v místě pulmonální chlopně
- způsobuje **tlakové přetížení PK** → hypertrofie PK — ta významně kompenzuje poruchu, proto může být porucha dlouho asymptomatická → vada může vyústit v **excentrickou hypertrofii** a **v selhání PK**

Poslechový nález

- systolický šelest crescendo-decrescendový — sílí během inspiria
- široce rozštěpená II. ozva — kolísá během dechového cyklu

5. Stenóza aorty v místě ao chlopně

- vzniká často postupně na základě vrozené predispozice, kterou je **bikuspidální aortální chlopneň**
- působí **tlakové přetížení LK → koncentrická hypertrofie LK → excentrická hypertrofie LK** a **selhání LK**

Poslechový nález

- systolický šelest crescendo-decrescendový — sílí během inspiria
- angionózní bolest (je zhoršeno plnění koronárních cév)
- možná synkopa na počátku fyzické aktivity

6. Koarktace aorty

- nejčastěji v místě ligamentum arteriosum (tedy až za odstupem levé a. subclavia)
- koarktace preduktální (ductus arteriosus zůstává otevřený), postduktální (zavřený ductus)
- **TK je** logicky **vyšší na HKK než na DKK** (tedy je **dobře hmatný puls na a. radialis** oproti pulsu na a. femoralis)
- **arteriální hypertenze v horní polovině těla** (systolická hypertenze) — může způsobovat časté **bolesti hlavy** a **epistaxe**
- častá **hypertrofie LK**
- aorta je **mechanicky přetěžována** → může dojít až k **ruptuře aorty**
- do sestupné aorty (pod místo koarktace) se dostává většina krve kolaterálami (například rozšířenými aa. intercostales, aa. thoracales internae…)

Poslechový nález

- systolický šelest
- zesílení II. ozvy srdeční

2. Cyanotické VSV

1. Transpozice velkých tepen

a) **izolovaná porucha**, kdy aorta odstupuje z PK a plicnice z LK — neslučitelné s životem, protože by se sériové zapojení změnilo v paralelní

b) **kombinovaná porucha**, kdy je navíc **přítomný defekt septa síní, defekt septa komor,** nebo **otevřený ductus arteriosus** — slučitelné s životem

2. Truncus arteriosus

= aorta a plicnice jsou spojeny v jednu velkou arterii — vtéká do ní krev z PK i LK

3. Fallotova tetralogie

- nejčastější cyanotická VSV; soubor poruch:
  1. **defekt septa komor**
  2. **aorta nasedající na defekt septa komor**
  3. **stenóza plicnice**
  4. **hypertrofie PK**
- na základě zúžení plicnice dochází k hypertrofii PK → tím je zvýšen tlak při systole v PK (čím je stenóza větší, tím vyšší je následný tlak v PK) → tím vzniká **pravo-levý zkrat** přes defekt septa komor → **venózní krev** se dostává z PK přímo do **aorty nasedající na defekt septa komor**
- čím **větší je odpor v systémové cirkulaci** (např. při fyzické námaze), tím větší je afterload pro LK a tím **méně se uplatňuje pravo-levý zkrat** a tím méně se dostává venózní krve do aorty — proto postižené děti někdy zaujímají polohu (**ve dřepu**), která jim zajišťuje zvýšený systémový odpor
- příznaky — hypoxemie → sekundární polycytemie → ↑sedimentace, ↑visozita + paličkovité prsty

Poslechový nález

- systolický šelest na podkladě zúžené plicnice
- II. ozva má jen aortální komponentu (je jen jedna), protože plicní je neslyšitelná

4. Eisenmengerův syndrom (komplex)

1. **defekt septa komor**
2. **aorta nasedající na defekt septa komor**
3. **dilatovaná pulmonální arterie**

- vzniká stejný mechanismus změny levo-pravého zkratu v pravo-levý jako u samostatného defektu septa komor (viz výše)
- příznaky — zprvu není cyanóza a je šelest, postupně, jak se zvyšuje odpor v plicní cirkulaci, šelest slábne, a jakmile se mění levo-pravý zkrat v pravo-levý, nastupuje i cyanóza; chronická hypoxémie vede k sekundární polycytémii a ↑viskozitě krve

Poslechový nález

- ↑**STK** v a. pulmonalis způsobuje zesílení plicní komponenty II. ozvy

5. Ebsteinova anomálie trikuspidální chlopně

- trikuspidální chlopeň je nadměrně vyvinuta + má sesunutý úpon k hrotu PK
- dochází ke zvětšení pravé síně a zmenšení pravé komory – atrializaci pravé komory
- v PS vzrůstá tlak z různých příčin:
  1. regurgitace krve přes trikuspidální chlopeň
  2. nedostatečná čerpací fce PK
  3. kontrakce atrializované části PK během systoly komor → převýší-li tlak v PS tlak v LS vzniká **pravo-levý zkrat** přes foramen ovale → **centrální cyanóza**

84 — Hlavní získané srdeční vady

PŘÍČINY, PROJEVY, NÁSLEDKY, KOMPENZAČNÍ MECHANISMY.

Získané srdeční vady

- jedná se hlavně o vady chlopenní, dnes méně časté než v preantibiotické éře
- hlavní příčinou je akutní **revmatická horečka** (postreptokoková infekce), **endokarditida** a **degenerativní změny**
- chlopenní vady narušují tlakové gradienty v srdečních oddílech → tlakové gradienty se propagují se do přilehlé cirkulace (plicní/systémové)
- dělení získaných srdečních vad:
  1. **stenózy chlopní** — zužují otvor otevřené chlopně
  2. **insuficience (nedomykavost) chlopní** — průchozí pro krev po jejich uzavření → vedou tedy k regurgitaci krve
  - často se vyskytují současně stenóza i nedomykavost

1. Mitrální stenóza

- téměř vždy je to následek **revmatické endokarditidy po streptokokové infekci,** méně tromby, nádory, kalcifikace
- zúžení je způsobeno **fibrotickým ztluštěním** obou cípů chlopně, jejich **srůstáním v oblasti annulus fibrosus**, jejich **kalcifikací** a zkrácením chordae tendineae (šlašinky)

Následky

- tlakové **přetížení levé síně** a její dilatace → nebezpečí atriální fibrilace → důsledkem fibrilace je tvorba trombů → embolizace do systémového oběhu
- přetížení LS se přenáší i do plicních venul a kapilár → musí se zvýšit tlak v a. pulmonalis, aby byl udržen tlakový gradient → **postkapilární plicní hypertenze** → zvýšená **transudace tekutiny do intersticia až alveolů**, otevření **kolaterál** mezi funkční a nutritivní bronchiální cirkulací vede k **hemoptýze**

Komplikace

- **dilatace** LS (ovšem predisponuje k vzniku fibrilace), hypertrofie PK

Příznaky

- vysoký tlak v zaklínění (tj. nepřímo měřený tlak v LS)
- během diastoly LK je kvůli stenóze velký tlakový gradient mezi LS a LK → rychlé proudění krve zúženou mitrální chlopní → **nízkofrekvenční diastolický šelest**

Poslechový nález — auskultační trias

1. **zesílení I. srdeční ozvy**
2. **klepnutí při otevření mitrální chlopně (opening snap**
3. **po něm hrčivý šeles**

EKG

- **P-mitrale** (II, III, aVF), u významných stenóz obraz hypertrofie PK

2. Mitrální insuficience

- způsobena poškozením cípů chlopně (infekční endokarditidou), dysfunkcí papilárních svalů, přetržením vláken chordae tendineae nebo dilatací levého srdce, prolaps mitrální chlopně

Následky

- **regurgitace krve během systoly LK → objemové přetížení LK + tlakové a objemové přetížení LS**

Akutní regurgitace

- při infarktu papilárních svalů, destrukci šlašinek při infekční endokarditidě
- LS není adaptovaná dilatací na zvýšenou náplň krve (její poddajnost není postupným rozpínáním zvětšena) → zpětný proud toku z LK do LS (během systoly komor) pak způsobí ↑**TK v LS**:
  - to sice omezuje vracející se množství krve do LS
  - propagace tlaku do plicní cirkulace → **překrvení plic až edém**

Chronická regurgitace

- postupná dilatace LS → **snižuje se překrvení plic**, ale **snižuje se také SV**, protože se vlastně zvětší rozsah regurgitace
- dilatace → **riziko fibrilace**

Klinické projevy

- snížená výkonnost, únava (↓SV), dušnost (překrvení plic, edém)

Poslechový nález

- **holosystolický nález na hrotu** — propagace do axily

Prolaps mitrální chlopně

- vzniká z velkého tlakového rozdílu mezi LK a LS v období systoly komory, typický u **Marfanova syndromu**

3. Stenóza aortální chlopně

- nejčastěji při degeneraci a kalcifikaci ao chlopně, častější u predisponované bikuspidální aortální chlopně

Následky

- ↑**afterload LK → koncentrická hypertrofie** z důvodu tlakového přetížení → ta vede k diastolickému „ztuhnutí komory“ → zvýšení nitrokomorového diastolického tlaku → propaguje se do LS a do plicního řečiště → **hypertrofie LS** (ta je důležitá pro dostatečné plnění LK během diastoly komor, a pokud vzniká fibrilace síní, významně to ↓SV)
- ↓**EF LK** — protože na konci systoly zůstává více krve v LK
- **prodloužené vyprazdňování LK** → arteriální systolický tlak narůstá pomalu (může být i snížen, protože krev vypuzená do aorty současně odtéká do periferních tepen)
- snížený STK → zmenšení rozdílu mezi diastolickým a systolickým tlakem (↓MAP)

Klinické projevy

- pulsus parvus et tardus (slabý puls s dlouhým trváním tepové vlny)
- závrať až synkopa při začátku fyzické aktivity (vazodilatace → pokles krevního tlaku → srdce není schopno zvýšit srdeční výdej)
- stenokardie, námahová dušnost
- někdy až příznaky LSS

Poslechový nález

- časný systolický klik, ejekční šelest nad aortální chlopní (crescendo-decrescendový)

4. Insuficience aortální chlopně

- vzniká poškozením cípů této chlopně **endokarditidou**, **revmatickým srdečním onemocněním**, **degenerativními změnami** nebo **dilatací aorty při Marfanově syndromu**, **syfilis**
- k regurgitaci dochází během diastoly

Následky

- objemové přetížení levé komory
- ↑**TO** o objem krve vracející se z aorty → ↑STK → tedy jde i o **tlakové přetížení LK**
- nitrokomorový tlak v LK se během diastoly rychle zvětšuje (protože se LK plní nejen z LS ale i vracející se krví z aorty) → vyprázdnění krve z LS do LK je dříve ukončeno (dřívější vyrovnání tlaků) → tlak v LS se stále zvyšuje
- naopak v aortě tlak v diastole rychle klesá → zhoršení perfuse koronárního řečiště → predispozice k ICHS

Akutní regurgitace

- **způsobena infekční endokarditidou**
- LK není adaptována na zvětšený diastolický objem → významně se v ní ↑diastolický tlak
- v diastole je mitrální chlopeň otevřena → zvýšený diastolický tlak se propaguje do LS a do plicní cirkulace → akutní těžká **dušnost** + **edém plic**

Chronická regurgitace

- dilatace levé komory, zvýšení její poddajnosti → to vede k tomu, že se v diastole nezvyšuje tak moc tlak, a tím se to ani nepropaguje do LS a do plicní cirkulace

Klinické projevy

- **dušnost**, **edém plic**
- ↑**STK** (↑SV) a ↓**DTK** (část krve se vrací zpět do dilatující se LK + periferní vazodilatace z nutričních důvodů)
- pulsace na arteriích zvýrazněná (**Corriganův puls**) — dáno velkým rozdílem mezi STK a DTK
- někdy **Quinckeho pulsace** — pulzace patrná při jemném stlačení v oblasti nehtového lůžka, protože je pulsace přítomna i v kapilárách
- pokles DTK v aortě → ↓perfúze koronárního řečiště
- **Mussetův příznak** — kývání hlavy s pulsací

Poslechový nález

- časný diastolický šelest , decrescendový
- na hrotě slyšitelný hrčivý **Flintův diastolický šelest** (šelest Austina Flinta) — vibrace předního cípu mitrální chlopně při retrográdním nárazu krve

5. Stenóza trikuspidální chlopně

- porevmatická, velmi vzácná

Následky

- ↑tlak v PS → hypertrofie PS
- zvýšená náplň krčních žil

Kompenzace

- hypertrofie PS

Poslechový nález

- opening snap (jako u mitrální stenózy) a diastolický šelest (sílí během inspiria — **Carvallův příznak**)

6. Insuficience trikuspidální chlopně

- příčinou je dilatace pravého srdce
- STK z PK se propaguje do PS a do velkých žil, na flebogramu vysoká vlna „v“ (ventrikulární)
- **pulsace jugulárních vén a jaterní pulsace**
- **systolický šelest zesilující během inspiria**

7. Insuficience pulmonální chlopně

- provází plicní hypertenzi značného stupně
- zdroj diastolického šelestu zesilujícího při nádechu

85 — Endokarditidy, myokarditidy, kardiomyopatie

TYPY, PŘÍČINY, KLINICKÉ PROJEVY, KOMPENZACE. PATOFYZIOLOGIE PERIKARDU, SRDEČNÍ TAMPONÁDY.

Endokarditida

= zánět probíhající na endokardu, a to nejčastěji na endokardu chlopní

- dělíme je na:
  1. **infekční endokarditidy**
  2. **neinfekční endokarditidy**

1. Infekční endokarditidy (IE)

= zánět endokardu charakterizovaný přítomností **infekčních vegetací** (trombus s mikroorganismy) na chlopňovém a/nebo nástěnném endokardu

Etiologické agens

1. **takřka vždy G^+ bakt.** — viridující streptokoky, koaguláza-negativní staphylokoky (KNS), STAU, enterokoky
2. méně často mykotické endokarditidy (Candida, Aspergillus)

Predisponující faktory

- bikuspidální aortální chlopeň (normálně je trojcípá)
- stenóza plicnice
- otevřená tepenná dučej
- defekt septa komor (samostatný nebo součást Fallotovy tetralogie)
- dlouhodobě zavedené katetry
- oslabená imunita

Predisponující pacient

- drogově závislý (heroin nebo pervitin vytváří krystalky poškozující tricusp. chlopně)
- P se srdečními vadami
- P s umělou srdeční chlopní
- P po ortopedických OP s umělými náhradami, které mohou být sekundárně infikovány (KNS)

Patogeneze

- IE předchází **poškzení endokardu** (endoteliální defekt) **turbulentním prouděním** — z tlakových důvodů je to častěji v levém srdci než v pravém → poškozený endokard vede k **agregaci trombocytů** a je **sekundárně kolonizován bakteriemi** (tomu samozřejmě předchází bakteriemie), také je pokryt nálety fibrinových vláken → výsledkem je vznik **infekčních vegetací**

Důsledky a komplikace

- destrukce postižené chlopně — perforace cípů, ruptura šlašinek, ruptura papilárních svalů → **regurgitace**
- narušení převodního systému
- embolizace vegetací → CNS, ledviny, slezina (do plic u IE PK) → infarkty, abscesy
- imunitní reakce s tvorbou **imunokomplexů** → usazují se v cévách, kloubech, glomerulech, v kůži → vyvolávají zde zánět
- zhojení může probíhat jako **fibrotické zjizvení** → stenóza

- Dělení infekční endokarditidy

1. Endocarditis maligna acuta (ulcerosa)

- infekční vegetaci tvoří trombus z destiček a fibrinu s bakteriemi, pod trombem je nekrotická tkáň s leukocytární infiltrací, hnisavou kolikvací nekrotické tkáně dochází ke vzniku ulcerací.
- makroskopicky jsou patrné jednak infekční vegetace, jednak nekrózy a ulcerace

2. Endocarditis maligna lenta (polyposa)

- infekční vegetace mají stejné složení, pod vegetacemi je nekróza, ale **nedochází v takové míře k hnisavé kolikvaci** (je jen mírná leukocytární infiltrace)
- makroskopicky mají vegetace **polyposní tvar**, ulcerace jsou méně výrazné

2. Neinfekční endokarditidy (NIE)

= zánět ednokardu charakterizovaný přítomností **sterilních destičkových trombů**

- vzniká při:
  - **a) <u>revmatické horečce</u>**
  - **b) SLE**
  - **c) u P s kachektizujícím onemocněním**

a) Revmatická endokarditida

= **fibrinózní intersticiální zánět** — v akutní fázi se projevuje jako **endocarditis verrucosa** — tvorba bradavičnatých výrůstků na chlopních (hlavně mitrální a aortální) a dále na nástěnném endokardu především v LS)

- součást systémového onemočnění revmatické horečky (akutní zánětlivé onemocnění, které vzniká 2-4 týdny po streptokokové tonzilitidě či faryngitidě)
- mezi další postižené systémy u revmatické horečky patří **klouby (migrující arthritida), CNS (chorea minor), kůže (podkožní uzlíky, erythema marginatum)**
- postiženy jsou hlavně děti

Komplikace

- hojení vede ke **ztluštění a zjizvení chlopně a šlašinek** → vede ke stenóze a insuficience chlopně → často se projeví až po několika letech (10) po prodělání akutní endokarditidy a mohou vést k **srdečnímu selhání**
- vznik sekundárních infekcí na postižené chlopni (vznik subakutní endokarditidy)
- vzniku trombů, potažmo embolů na postižené chlopni

b) Libman-Sacksova endokarditida

- **provází SLE**

- **neinfekční endokarditida může** také vzniknout jako součást **paraneoplastického syndromu** při **adenokarcinomu žaludku, pankreatu, žlučových cest, ovarií…**

Myokarditida

= zánětlivé onemocnění kardiomyocytů, intersticia a cév myokardu

- když je navíc postižen i perikard (to bývá často) hovoříme o **perimyokarditidě**
- neléčená myokarditida může vést ke vzniku **dilatační kardiomyopatie**
- dělíme na:
    1. **infekční myokarditidy**
    2. **neinfekční myokarditidy**

1. Infekční myokarditidy

- příčiny — nejčastěji viry (coxsackieviry A, B, echoviry, polioviry, influenzaviry, adenoviry, rubeola, varicella, spalničky, HIV), vzácně bakterie (streptokoky), plísně, paraziti

2. Neinfekční myokarditidy

- příčiny:
    1. imunopatologické (revmatoidní arthritida, SLE)
    2. toxické
    3. post-radiační (po ozáření mediastina)
    4. idiopatické
- v myokardu dochází k **intersticiálnímu otoku**, **fibróze** a **lymfocytární infiltraci** → lymfocyty způsobují **myocytolýzu** → histologické změny vedou k extrasystolám, tachykardii, snížení síly stahu (+ projevy srdeční insuficience → únava, bolest hlavy, slabost, dušnost)
- v séru bude ↑CK-MB, ↑proteinů akutní fáze, ↑sedimentace, leukocytóza

Klinický obraz

- rozmanitý (od asymptomatického až po fatální se srdečním selháním)
- celkové příznaky — horečka, bolesti hlavy, bolesti v hrdle, únavnost, malátnost, bolesti svalů, zvracení, průjmy
- specifické příznaky — palpitace, dušnost, bolest v krajině srdeční, arytmie

Kardiomyopatie

= **primární onemocnění myokardu provázené poruchou srdeční funkce, která se projevuje sníženou schopností kontrakce anebo dilatací myokardu**

- dělení dle strukturních změn:
  1. **hypertrofická**
  2. **dilatační**
  3. **restrikční**
- společným znakem všech 3 typů je **zvýšení tlaku v srdečních komorách v průběhu a na konci diastoly** → zvýšený nitrokomorový tlak v tomto období se (kvůli tomu, že jsou v diastole otevřeny atrioventrikulární chlopně) propaguje zpět do síní a do venózního řečiště
- v Nečasovi stojí, že funkce LK je postižena vždy, a proto LS bývá u těchto onemocnění pravidelně zvětšená

1. Hypertrofická kardiomyopatie

- vyznačuje se hypertrofií myokardu (ale toto je **primární onemocnění**, takže tady hypertrofie není výsledkem zvýšené tlakové nebo objemové práce), zejména **hypertrofií LK**
- hypertrofované je i **mezikomorové septum**
- systolická fce LK je normální nebo zesílená
- může probíhat dlouho latentně
- je zde **snížená schopnost dilatace LK** → nevytvoří se dostatečný prostor pro krev přitékající z plic → **nitrokomorový tlak se v diastole rychle zvyšuje** + na konci diastoly je **zvýšený** → propagace do LS → propagace do plic
- výsledkem je tedy:
  1. **dilatovaná LS**
  2. **kongesce (překrvení) plic**

Komplikace

- hypertrofie mezikomorového septa může **obturovat výtokovou část LK**
- změna morfologie srdce může způsobit **nedomykavost mitrální chlopně → regurgitace → snížený tepový objem**
- příčina **náhlé smrti** (i u sportovců), protože hypertrofie znamná zvýšené riziko vzniku komorové fibrilace

Klinické příznaky

1. **dyspnoe —** kvůli kongesci plic → snížení poddajnosti plic → větší dechové úsilí pro zachování tlakových změn
2. **stenokardie (anginózní bolest)** — hypertrofovaný myokard má vyšší nároky na O_2
3. **synkopa na začátku fyzické námahy** — obturovaná výtoková část LK totiž snižuje TO
4. **bezvědomí** — u náhle vzniklé fibrilace komor

Etiologie

- u familiární formy — **AD onemocnění**, při kterém je mutace nějakého genu (je jich mnoho), které vedou k poruše sarkomer (například mutace pro lehké nebo těžké myozinové řetězce, pro troponin T a I…)

2. Dilatační kardiomyopatie

- dilatovány jsou **všechny srdeční oddíly**, což je spjato s jejich **sníženou kontraktilitou** → postižena je hlavně **systolická funkce komor** (ale i jejich dilatace je nedostatečná – — kvůli většímu objemu krve) → **je ↓EF** (u LK pod 68% u PK cca pod 50%) → v komorách na konci systoly zůstává větší objem krve a během diastoly se tak komory naplní větším objemem krve → zvýší se nitrokomorový tlak během diastoly → propagace do síní a do žilního řečiště
- snížená kontraktilita LK → během systoly tlak nedosáhne takových hodnot → **systolická arteriální hypotenze**

Příznaky

- mohou nastat akutně (po intoxikaci) nebo chronicky — jsou to vlastně **obecné příznaky srdečního selhání:**
  - chladné končetiny, únava
  - tachykardie
  - ortostatická hypotenze se závratěmi
  - plicní edém, námahová dyspnoe až klidová dyspnoe, noční dyspnoe
  - zvýšená náplň krčních žil
  - otoky a ascites, hepatomegalie

Kompenzace

- dilatační kardiomyopatie se může rozvíjet latentně, díky **Frank-Starlingovu zákonu** a **↑aktivaci SNS** (↑TF) → tyto 2 kompenzační mechanizmy zvyšují SV
- jakmile SV klesá, aktivuje se RAA (zvýší se R a cirkulující volum) → to však **zhoršuje srdeční selhání** při dilatační kardiomyopatii, protože způsobuje další dilataci

Komplikace

- insuficience chlopní
- arytmie
- tvorba trombů v dilatovaných částech srdce → trombembolie

Příčiny

- idiopatická
- předchozí virová infekce s latentní myokarditidou
- **intoxikace alkoholem, kokainem, kobaltem**
- **hemochromatóza** (nahromadění železa poškodí myokard)
- **metabolická onemocnění**
- nahromadění amyloidu, sarkoidóza
- **AD, AR i X-vázané dědičné onemocnění**
- těhotenství

3. Restrikční kardiomyopatie

= **snížení poddajnosti srdce** → způsobuje zejména **dilatační poruchu**

- příčinou snížení poddajnosti srdce je **fibróza** při amyloidóze, sarkoidóze či gylkogenóze, následkem hemochromatózy či po ozáření
- je zkrácená doba, kdy je v komorách během diastoly nízký tlak
- EF je normální
- příznaky odvozené od zvýšeného venózní tlaku v obou řečištích + event. ↓TO

Perikarditida

= zánětlivé onemocnění osrdečníku

- probíhá buď jako **akutní zánět s tvorbou výpotku** (nebezpečí tamponády srdeční), nebo jako **chronický zánět s fibrózou perikardu** (nebezpečí vzniku srůstů a konstrikce srdce)
- mezi dvěma listy perikardu je normálně 15-50 ml serózní tekutiny, o perikardiálním výpotku se bavíme, když je objem této tekutiny nad 50 ml
- perikarditidu dělíme na:
    1. **suchá perikarditida (pericarditis sicca)** — tj. chronický zánět s fibrózou
    2. **exudační perikarditida** — tj. akutní zánět s tvorbou výpotku

Komplikace

1. **infekce** — viry, bakterie
2. **hemoperikard** (komplikace AIM)
3. **nádory**
4. **AIO**
5. **idiopatické**

Stádia

1. **vazodilatace** → nahromadění serózní tekutiny
2. **↑permeabilita** → v tekutině vzrůstá obsah proteinů
3. **vycestování leukocytů** → hnisavá perikarditida

Příznaky

- kašel
- bolest na hrudi (zhoršuje se při výdechu a kašli)
- horečka
- třecí šelest
- abnormální EKG

Komplikace

- vznik jizev a srůstů vede k tzv. **konstriktivní perikarditidě** — omezuje roztažení srdce, omezuje diastolu, snížené plnění srdce → ↓TO → ↓SV

Perikardiální výpotek

- perikardiální výpotek omezuje dilataci komor v diastole → zhoršuje plnění komor
- klinické příznaky tamponády závisí na rychlosti vzniku výpotku — tedy i velký výpotek může být klinicky němý, pokud vznikal pomalu

Tamponáda srdeční

= akutní, život ohrožující stav, který bez intervence vede k selhání srdce a smrti

- vzniká, když tlak v perikardiální dutině dosáhne hodnoty diastolického tlaku v PK a středního tlaku v PS — v PK a PS jsou nižší tlaky, proto se útlak projeví dříve v pravém srdci
- příčiny — perikarditida, ruptura stěny srdce
- důsledky — hypotenze, rozšířené krční žíly, oslabení ozev

Příznaky

- tachykardie a další příznaky (dušnost, cyanóza, poruchy vědomí atd.)
- pulsus paradoxus — při inspiriu roztažené plíce ještě více utlačí srdce, proto paradoxně při nádechu ↓TK a puls je špatně hmatný a při výdechu ↑TK a puls je dobře hmatný

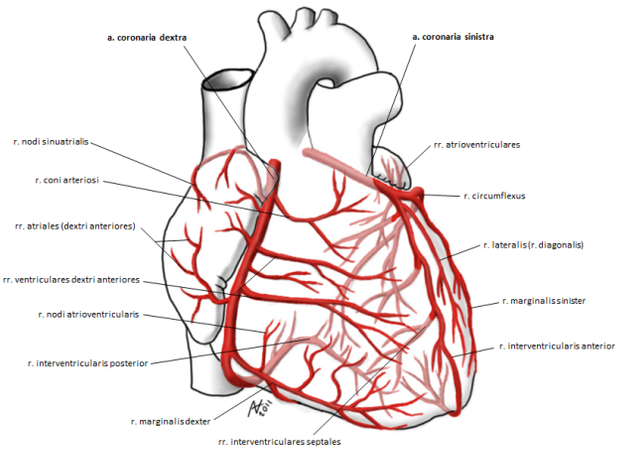
86 — Ischemie myokardu

RIZIKOVÉ FAKTORY, PATOGENEZE VZNIKU, LOKÁLNÍ PROJEVY A DŮSLEDKY, MECHANISMUS ADAPTACE NA ZVÝŠENÁ SPOTŘEBY KYSLÍKU, PŘÍČINY A NÁSLEDKY ZÚŽENÍ KORONÁRNÍ ARTERIE.

Fyziologie

Koronární arterie

- odstupují z conus arteriosus aorty
- levá koronární arterie (a. coronaria sin.), **LCA** — po krátkém průběhu se rozděluje na 2 větve:
  1. **r. interventricularis ant. (RIA)** — zásobuje přední stěnu LK, přední část komorového septa, přední část PK
  2. **r. circumflexus (RCx)** — zásobuje postranní a zadní část LK



- **pravá koronávní arterie (a. coronaria dx.), RCA** — zásobuje PK a zadní část LK

Spotřeba O_2 v myokardu

- koronárními tepnami protéká 210–240 ml/min a obsah O_2 při fyziologické ventilaci je 200 ml/l
- průtok krve v izometrické fázi systoly může v drobných větvích klesat až k 0, protože tyto cévy jsou zanořeny do myokardu a při systole jsou stlačeny — tzn. krev může protékat koronárními arteriemi pouze v diastole, a proto je nezbytné dostatečné trvání diastoly (trvá 2x déle než systola)
- spotřeba O_2 myokardem je v klidu 8 ml/min/100 g a při těžké námaze až 70 ml/min/100 g
- existují 4 faktory rozhodující o spotřebě O_2 v myokardu:
  1. napětí stěny myokardu (dáno velikostí afterloadu)
  2. celková masa myokardu
  3. kontraktilita
  4. srdeční frekvence (při ↑TF se zkracuje diastola)

Lokální regulárory tonu koronárních arterií

a) **vazodilatátory** — tj. víc krve pro myokard — **NO, adenosin, PGI_2 a PGE_2, vazoaktivní peptidy + neurohumorální mechanismus (hlavně katecholaminy — SNS)**

b) **vazokonstriktory** — tj. míň krve pro myokard — **endotelin, TXA_2, vazoaktivní peptidy**

- **koronární rezerva** — možnost zvýšit průtok krve myokardem, snížit odpor při zachovalém tlaku v aortě — průtok krve je znatelně (o více jak 25%) menší až při zúžení průsvitu o více než 60%

Ischemická choroba srdeční (ICHS)

= **koronární nemoc, nemoc věnčitých (koronárních) tepen**

= **projev lokální tkáňové hypoxie až ischemie na podkladě patologického zúžení průsvitu koronární tepny** zásobující postiženou oblast myokardu

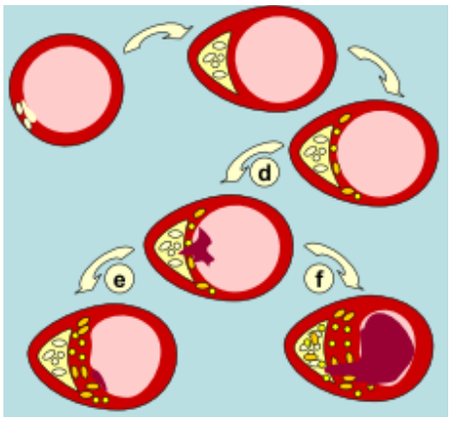
- ICHS odpovídá za asi polovinu všech úmrtí v rozvinutých zemích
- vedle snížené dodávky O_2 se může uplatňovat i **zvýšená spotřeba O_2** (zejména pak zvýšená tenze v myokardu z důvodu zvýšeného afterloadu — ten nastává například při stenóze aorty či při arteriální hypertenzi)
- příčiny ICHS:
  1. **ateroskleróza** — vůbec nejčastější příčina ICHS je **trombóza na pokladě aterosklerózy** — je z **95**% příčinou zúžení arterie, a tedy ICHS
  - další příčiny jsou vzácné:
  2. **spazmy**
  3. **arteritis** (**polyarteritis nodosa**, **Kawasakiho choroba**)
  4. **embolie**
  - velmi vzácná příčina:
  5. **trombóza koronární arterie bez aterosklerózy**

Rizikové faktory ICHS

1. **kouření** (6x vyšší výskyt)
2. **DM** (4x vyšší výskyt)
3. **dyslipidemie** (hypercholesterolemie, hypertriacylglycerolemie) (2x vyšší výskyt)
4. **arteriální hypertenze, obezita, ↓HDL**
5. **nízká tělesná aktivita**
6. **hyperfibrinogenemie, hyperhomocysteinemie, inhibitor aktivátoru plazminogenu (PAI-1), lipoprotein (a)**

Patogeneze — postup okluze

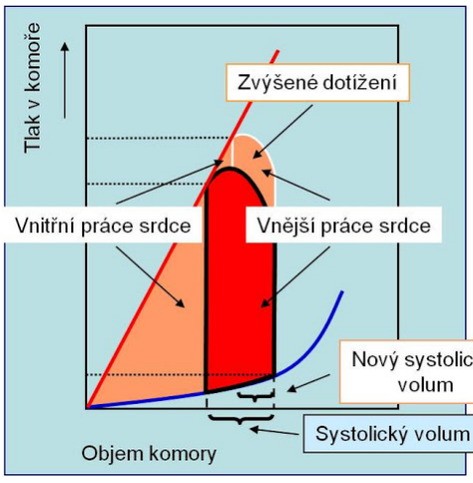
- **1. krokem je aktivace trombózy**
  - lokální dysbalance faktorů — podíl endoteliální dysfunkce (↓NO, ↓PGI_2) + podíl zánětu v aterosklerotickém ložisku
- **mikroskopická fisura, ruptura nebo exulcerace plátu → neúplně obturující trombus**
  - aktivace trombocytů zahrnuje agregaci, zvýšené uvolňování TXA_2, vazbu fibrinu na jejich glykoproteinové receptory GP IIb/IIIa → výsledkem je vznik primární hemostatické zátky
  - **koaguleace → fibrinová zátka**
- poté vzniká **úplně obturující trombus**
- podíl spazmu arterie — zde jako 1. fáze hemostázy (někdy vystupuje sám)
- ↑TF vede ke zkrácení diastoly, a právě během diastoly je myokard prokrvován
- může dojít k opětnému zprůchodnění ← mechanické terapeutické roztažení, místní aplikace fibrinolyticky působících látek



d) nestabilní plát, nástup trombózy
~ akutní koronární syndrom
- nestabilní angina pectoris
- AIM (forma non-Q-AIM)

e) stabilní plát anebo fibrotizovaný nástěnný trombus
~ angina pectoris
- stabilní
- spastická

f) masivní trombóza, okluze
~ akutní koronární syndrom
- forma Q-AIM



Ukazatel spotřeby O_2 v srdci

- ukazatel spotřeby O_2 — plocha systolický tlak-objem — roste i při zvýšení dotížneí a koreluje se spotřebou O_2
- je za to odpovědný nárůst vnitřní práce při vzrůstu dotížení, zatímco vnější práce sama může při vzrůstu dotížení klesa
- vnitřní práce i zvýšení kontraktility stoupá, a to rovněž koreluje se spotřebou O_2

* toto umět nakreslit u zkoušky

Příčiny a následky zúžení koronární tepny

- za obstrukcí dochází k vazodilataci (díky působkům) — pokud se v takové oblasti zvýší spotřeba O_2, mohou se objevit známky ischemie myokardu
  - tuto situaci může zhoršit vazodilatace v jiných částech myokardu, které nejsou omezeny zúžením → vyvolá zde ↓R, a tím přesměrovává tok krve do této části na úkor části postižené obstrukcí — tzv. **krádež krve**
- teprve zúžení větší než 60% lumen cévy redukuje průtok krve (o více než 25%)
- ↓koronární rezerva (schopnost ↑průtoku krve při nezměněném perfuzním tlaku)
- ↓ATP → anaerobní metabolismus — myokard už není schopen utilizovat laktát, dochází ke štěpení vlastních rezerv glykogenu (ale je jich málo, proto dochází k ↓ATP a ↓KP) → nedostatek energetických zdrojů jde ruku v ruce s nedostatkem O_2 (jako vždycky)
  - ↓ATP → poruchy Na/K-pump → výstup K^+ z buněk, vstup Na^+ a Ca^{2+} do buněk → **částečná nebo úplná depolarizace v místě ischemie**
  - **přetížení buněk influxem Ca^{2+}** (pozdní následná depolarizace, DAD), **intracelulární hypokalemie** (časná i pozdní následná depolarizace, EAD i DAD), **acidóza** — všechny tyto faktory zvyšují riziko arytmií
  - paradoxní chování ischemické části myokardu — její vyklenování (zdravý myokard se stahuje silněji)
- ↓EF, ↓TO, ↑nitrokomorový tlak na konci diastoly
- **kardiogenní šok hrozí, pokud je poškozeno více jak 40% myokardu**
- **náhlý pokles relaxace myokardu snižuje poddajnost LK** → ↑DTK, který se propaguje přes mitrální chlopeň do LS a plic → kongesce plic, snížení poddajnosti (dušnost), LS se kontrahuje větší silou
- po vzniku jizvy dochází k remodelaci myokardu — aneurysma, vyklenutí částí stěny → selhání srdce

Důsledky ischemie myokardu v závislosti na trvání

- zpočátku se stavy ischemie dostavují při zvýšené aktivitě
- k ireverzibilnímu poškození dochází, trvá-li úplné přerušení přívodu O_2 déle než 20 min → do této doby je nutná intervence, aby byla zachována možnost regenerace a obnovení funkce
- po 20 minutách se vyplavují dg. markery — zprvu jsou zjistitelné jen v koronárním venózním splavu, po 2-4 h jsou diagnostikovatelné v periferní krvi (**troponiny**, **CK-MB**, **Mb**)
- **nekróza se šíří <u>od endokardu k epikardu</u>** a celou tloušťku stěny obvykle prostoupí **za 6 h** (od této doby jsou makroskopicky patrné změny; do této doby je pro průkaz nezbytné speciální barvení)
- samozřejmě ↓EF a ↓SV již za **20 s**

Dysfunkce myokardu

- nastává v momentě **poruch relaxace a kontrakce — již za 5 s po uzávěru cévy** (za tuto dobu už je nedostatek ATP)
  1. **hypokineze až akineze — snížení až vymizení kontrakce v ischemizovaném ložisku**
  2. **dyskineze — paradoxní systolické vyklenování v ischemizovaném ložisku**
  3. **hyperkineze — kompenzační zesílení kontrací v okolí v ischemizovaného ložiska**

Mechanismus adaptace na zvýšenou spotřebu O_2

- mechanismem adaptace je **vazodilatace**
- regulace spotřeby O_2 a průtoku krve:
  1. **lokální autoregulace — adenosin, NO**, eikosanoidy, vazoaktivní peptidy
     - **při nedostatku O_2 a následně nedostatečné intenzitě oxidační fosforylace vzniká adenosin** (katabolit degradace ATP → ADP) — ten prostřednictvím receptorů zabraňuje vstupu Ca^{2+} do buněk hladké svaloviny v medii koronárních arterií → vazodilatace
     - vazodilatátory koronární cirkulace (ATP, ADP, bradykinin, histamin, ACh) jsou často závislé na intaktním endotelu, ve kterém indukují tvorbu **NO** a **PGI_2**
     - NO stimuluje aktivitu guanylylcyklázy v buňkách hladké svaloviny → ↑cGMP → **IC ↓Ca^{2+}**
     - lokální porucha endotelu v místě poškození může snížit účinek vazodilatátorů — jestliže dochází v místě koronární cirkulace k adhezi a agregaci trombocytů, mohou zde být uvolňovány vazokonstriktory (TXA_2, serotonin)
  2. **nervové vlivy — sympatoadrenální stimulace (katecholaminy)**
     - v subepikardiálních koronárních cévách způsobují katecholaminy vazokonstrikci (α-adrenergní receptory)
     - v subendokardiálních koronárních cévách způsobují vazodilataci (β_2-adrenergní receptory)

Omráčený myokard

= přechodné období, během kterého jsou základní funkce myokardu různě postiženy, přestože se plně obnovila jeho perfúze, je snížena kontraktilita a diastolická relaxace

- plně reverzibilní dysfunkce, podstata není jasná — snad porušení homeostázy IC Ca

Hibernující myokard

- důsledek chronické hypoxie, která dlouhodobě a významně sníží funkční schopnosti myokardu
- projevem je dlouhodobě snížená kontraktilita a diastolická poddajnost
- strukturní změny kardiomyocytů — úbytek sarkomer, SR a perinukleární hromadění glykogenu
- oblast hiberujícího myokardu může imitovat jizvu

87 — Patofyziologie ICHS

AKUTNÍ KORONÁRNÍ SYNDROM, ANGINA PECTORIS.

Ischemická choroba srdeční (ICHS)

= **koronární nemoc, nemoc věnčitých (koronárních) tepen**

= **projev lokální tkáňové hypoxie až ischemie na podkladě patologického zúžení průsvitu koronární tepny** zásobující postiženou oblast myokardu

- ICHS odpovídá za asi polovinu všech úmrtí v rozvinutých zemích
- vedle snížené dodávky O_2 se může uplatňovat i **zvýšená spotřeba O_2** (zejména pak zvýšená tenze v myokardu z důvodu zvýšeného afterloadu — ten nastává například při stenóze aorty či při arteriální hypertenzi)
- příčiny ICHS:
  1. **ateroskleróza** — vůbec nejčastější příčina ICHS je **trombóza na pokladě aterosklerózy** — je z **95**% příčinou zúžení arterie, a tedy ICHS
  - další příčiny jsou vzácné:
  2. **spazmy**
  3. **arteritis** (**polyarteritis nodosa**, **Kawasakiho choroba**)
  4. **embolie**
  - velmi vzácná příčina:
  5. **trombóza koronární arterie bez aterosklerózy**

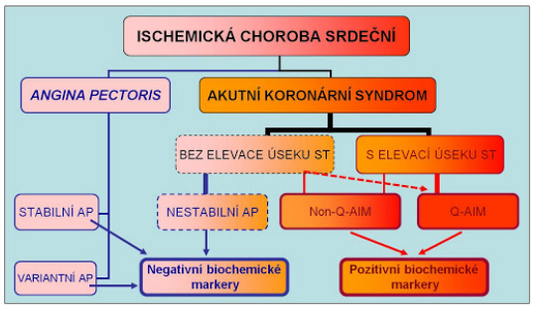
Klasifikace klinických forem ICHS

A) formy akutní

1. **Akutní koronární syndromy (ACS)**
   — vznikají na podkladě nestabilního ateromu
   - **1.1. Nestabilní angina pectoris**
   - 1.2. Akutní infarkt myokardu (AIM)
2. Náhlá srdeční smrt

B) formy chronické

1. Asymptomatická ICHS
2. **Stabilní angina pectoris**
   — vzniká na podkladě stabilního aterosklerotického plátu
3. Stavy po IM
4. Dysritmická forma ICHS
5. Chronické srdeční selhání



Diagnostika ICHS

- Dg. ICHS se opírá o 3 základní hlediska:
  1. anamnestické údaje a klinická symptomatologie — viz otázku 86
  2. dg. známky ischemie myokardu na EKG — viz otázku 89
  3. vyšetření biochemických laboratorních markerů ichemie myokardu v plazmě

Plazmatické biochemické markery ischemie myokardu

- sérové hladiny kardiomarkerů obecně závisí na:
  1. **lokalizaci proteinu v kardiomyocytu**
     - při méně trvající ischemii se do plazmy uvolňují hlavně cytoplazmatické bílkoviny kardiomyocytů
     - při déletrvající ischemii se do plazmy uvolňují i strukturální bílkoviny kardiomyocytů → prvně se budou uvolňovat cytozolové proteiny, strukturní až později

     1. cytoplazmatické markery — **CK-MB**, **LD**, **Mb**, cytoplazmatické frakce cTnC, cTnI (kardiální izoforma TnC a TnI troponinu)
     2. strukturální markery — **cTnC**, **cTnI**
     3. mitochondriální markery — **AST** (resp. mitochondriální izoenzym)
  2. **na relativní molekulové hmotnosti**
     - proteiny s nižší molekulovou hmotností se uvolňují do plazmy rychleji
  3. **na biologickém poločase (tj. na rychlosti eliminace)**
     - menší molekuly jsou rychleji eliminovány

Myoglobin (Mb)

- koncentrace v periferní krvi se zvyšuje za 2-4 h (někde se uvádí 0,5-2 h) po uzavření cévy
- negativita ještě po 4 h od vzniku bolestí svědčí spíše o záchvatu angíny než-li AIM
- výhodou je, že se uvolňuje nejdříve — vhodný pro časný záchyt (hodnotíme jeho negativitu)
- má 2 nevýhody:
  1. zvýšení přetrvává krátce (asi 24 h) = krátké dg. okno, pak se vrací k normě
  2. není zcela specifickým markerem — jeho zdrojem může být jakákoliv svalová tkáň v těle a rovněž se zvyšuje po fyzické zátěži

Troponiny (cTnC, cTnI)

- pozitivní v periferní krvi po 3-4 h od vzniku bolestí, dosahuje vrcholu za 12-24 h, vrací se k normě za 7-14 dní
- používají se kardiální izoformy troponinu
- jsou to strukturální proteiny (ale menší část je i v cytoplazmě kardiomyocytu) — proto má taky cTnC bifázické zvýšení (1. je po uvolnění cytosolové frakce cca za 12 h; 2. zvýšení je po uvolnění cTnC z troponin-myosinového komplexu cca za 3 dny)
  - cTnI má ještě menší cytosolovou frakci, a proto u něj nebývá bifázické zvýšení
- je mnohem více specifičtější než Mb, ale přesto není specifičnost úplná (zvyšuje se při **poškození ledvin** aj.) + zvyšuje se rovněž po mimořádné fyzické zátěži (po maratonu třeba)
- vzestup troponinu (nebo lépe plocha pod křivkou vzestupu) koreluje s tíží poškození a s prognózou choroby

CK-MB (myokardiální izoenzym kreatin-kinázy)

- je pozitivní po 3-4 h, dg. okno trvá asi 7 dnů
- CK-MB je přítomen i v kosterním svalu
- menší specifita než troponin — tak jako myoglobin může být zvýšen při nadměrné fyzické námaze, při renální insuficienci či při poškození kosterního svalstva

LD H_4, H_3M (laktát-dehydrogenáza)

- dnes obsolentní

AST (aspartát-aminotransferáza)

- dnes obsolentní

Angina pectoris

= přechodná srdeční bolest vyplývající z myokardiální ischemie

- retrosternální bolest, někdy se šíří do čelisti, krku nebo paží, může být také v epigastrie a v zádech
- symptomatologie — tlak, tíha, plnost, pocit stlačení, pálení, bolesti, dušnost

1. Stabilní námahová angina pectoris

- ischemické bolesti na prsou (**stenokardie**) vázané na zvýšenou námahu
- záchvaty vyvolává nedostatečná dodávka O_2 způsobená zúžením koronární tepny
- záchvat je přechodný, ustupuje po přerušení námahy a při odpočinku
- nevede k nekróze vláken, proto nenacházíme zvýšené biochemické markery
- dg. — anamnéza a zátěžová vyšetření (zátěžové EKG, zátěžová echokardiografie) + doplnění koronarografií

Stupně angina pectoris — omezenní činnosti	
Stupeň 1	bolest při usilovné námaze, nikoliv při chůzi
Stupeň 2	bolest při rychlé chůzi do schodů, do kopce, chůzi do schodů krátce po jídle, při chladném počasí nebo větru, při emočním vypětí
Stupeň 3	bolest při chůzi normální rychlosti po rovině po 100-200 m, při stoupání do schodů z jednoho odpočívadla na druhé
Stupeň 4	bolest při jakékoliv běžné námaze, bolest i v klidu

Riziko zvratu do AIM při angina pectoris	
Riziko AIM	**Příznaky**
zvýšené	bolest nastupuje při menší námaze, nebo dříve; zvyšuje se TF, trvání nebo intenzita záchvatů bolesti; záchvaty bolesti jsou nové, poprvé se objevily v době <2 měsíce
vysoké	omezení stupně 3-4; bolesti v klidu a v noci; deprese ST ≤ 1 mm v několika svodech, věk nad 65 let
velmi vysoké	dlouhotrvající (>10 min) klidová bolest; příznaky SS (hypotenze, systolický šelest, S3), dynamické změny EKG (nové hluboké inverze T, ST≥1 mm), pozitivní biochemické markery

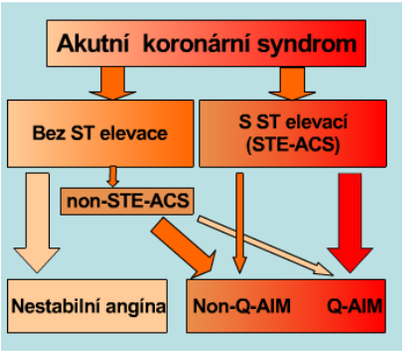
2. Spastická (variantní, Prinzmetalova) angina pectoris

- vzácná forma ICHS — Harrisonovy základy interny ji řadí mezi nestabilní anginu pectoris
- projevuje se přechodnými záchvaty bolestí, které nejsou vázány na námahu a objevují se v klidu
- za příčinu záchvatů se považují spasmy přívodné koronární tepny — postihují epikardiální úseky tepny
- dg. — přítomnost změn úseků ST na záznamech EKG pořízených v době záchvatu, koronarografický průkaz spasmů v době záchvatů; v záznamu EKG může mít i STE projevy, biochemické markery se nezvyšují

Akutní koronární syndrom (ACS)

= pracovní název (dočasný), pod který se sdružuje **nestabilní angina pectoris** a **akutní infarkt myokardu** (AIM) — mají stejnou příčinu — **ruptura nestabilního aterosklerotického plátu v koronární tepně s nasedající intraluminální trombózou**

- právě trombus způsobuje akutní progresi již dříve přítomné stenózy koronární tepny nebo její uzávěr
- rozdíl mezi AIM a nestabilní anginou pectoris je v tom, zda dojde nebo nedojde k nekróze myokardu
- dg. u pacienta s ACS:
  1. naměřím-li STE či patologické Q
     = okamžitá indikace k zákroku
  2. nenaměřím-li STE → počkám na biochemické markery
  3. negativní markery → nestablní angina pectoris
  4. pozitivní markery → AIM



Anamnéza a symptomy ACS

- výskyt >10 min epizody stenokardií v posledních 24 h
- bolest (nemusí být vždy, může chybět zejména u diabetiků)
- tachykardie
- slabost, nevolnost, nauzea, zvracení
- studený pot
- úzkost

1. Nestabilní angina pectoris

- ataky jsou vyvolány neúplně obturujícími překážkami (tromby), které se tvoří na nestabilních aterosklerotických plátech
- záchvaty (stenokardie) jsou **kratší** (obvykle 20 min) než u AIM a **chybí nekróza** (**nikdy není patologické Q a nezvyšují se biochemické markery**)
- stenokardie ustoupí spontánně nebo po aplikaci nitroglycerinu
- na EKG jsou reverzibilní ischemické změny — změny vlny T a úseku ST

2. Akutní infarkt myokardu (AIM)

1. **Non-STEMI** — AIM bez elevace ST úseku, ale s pozit. biochemickými markery
   - EKG němý AIM
   - s inverzí vln T
   - s depresí úseku ST
   - zpravidla se jedná o non-Q
2. **STEMI** (STE koronární syndrom) — AIM s elevací úseku ST a pozit. biochemickými markery
   - jen 15% všech atak
   - non-Q-AIM
   - Q-AIM (častější)

88 — Akutní infarkt myokardu

MECHANISMUS VZNIKU, STÁDIA, DŮSLEDKY A KOMPLIKACE, DYSFUNKCE A REMODELACE KOMOR, PROJEVY NA EKG A V ZÁKLADNÍCH LABORATORNÍCH UKAZATELÍCH.

Akutní infarkt myokardu (AIM)

= **akutní nekróza okrsku kardiomyocytů** vznikající v **důsledku dlouhotrvající ischémie** — příčinou ischemie je nejčastěji náhlý uzávěr koronární tepny trombem na aterosklerotickém podkladě

Patogeneze — postup okluze

- **1. krokem je aktivace trombózy**
  - lokální dysbalance faktorů — podíl endoteliální dysfunkce (↓NO, ↓PGI_2) + podíl zánětu v aterosklerotickém ložisku
- **mikroskopická fisura, ruptura nebo exulcerace plátu → neúplně obturující trombus**
  - aktivace trombocytů zahrnuje agregaci, zvýšené uvolňování TXA_2, vazbu fibrinu na jejich glykoproteinové receptory GP IIb/IIIa → výsledkem je vznik primární hemostatické zátky
  - **koaguleace → fibrinová zátka**
- poté vzniká **úplně obturující trombus**
- podíl spazmu arterie — zde jako 1. fáze hemostázy (někdy vystupuje sám)
- ↑TF vede ke zkrácení diastoly, a právě během diastoly je myokard prokrvován
- může dojít k opětnému zprůchodnění ← mechanické terapeutické roztažení, místní aplikace fibrinolyticky působících látek

Hlavní buněčné změny po kritickém omezení přívodu krve a O_2

- ↓ATP → anaerobní metabolismus — myokard už není schopen utilizovat laktát, dochází ke štěpení vlastních rezerv glykogenu (ale je jich málo, proto dochází k ↓ATP a ↓KP) → nedostatek energetických zdrojů jde ruku v ruce s nedostatkem O_2 (jako vždycky)
  - ↓ATP → poruchy Na/K-pump → výstup K^+ z buněk, vstup Na^+ a Ca^{2+} do buněk → **částečná nebo úplná depolarizace v místě ischemie**
  - **přetížení buněk influxem Ca^{2+}** (pozdní následná depolarizace, DAD), **intracelulární hypokalemie** (časná i pozdní následná depolarizace, EAD i DAD), **acidóza** — všechny tyto faktory zvyšují riziko arytmií
- hromadění laktátu s anaerobních pochodů → intra- i extracelulární acidóza v místě ischemie, šíří se i do okolí ložiska — vliv na vzrušivost a drářdivost vláken přímo nezasažených ischemií
- po dosažení kritické hranice ischemie dochází **po 20 min k nevratné nekróze** svalových vláken = infark myokardu — dochází k vyplavení cytoplazmatických složek spolu s dg. markery
  - nejdříve (tzn. nejdříve po 20 min) jsou zjistitelné jen v koronárním venózním splavu, později, jak jejich koncentrace postupně narůstá, je lze detekovat i v periferní krvi — zde je lze stanovit nejdříve po 2-4 h
- nekróza obvykle nezasahuje celé ložisko a celou tloušťku myokardu najednou — obvykle se šíří od endokardu k epikardu a od centra povodí příslušné tepny k periferii
  - průměrně trvá 6 h, než nekróza prostoupí tloušťkou celé stěny — velká část vláken tak může být včasnou léčbou zachována
- čím dřív je obnovena dodávka O_2, tím menší je rozsah poškození svalových vláken
- makroskopicky patrné patologické změny provázející ischemii myokardu vznikají až po 6 h, pokud nemocný umírá dříve, je pro histologický průkaz ischemie zapotřebí speciální barvení

Dysfunkce myokardu

- nastává v momentě **poruch relaxace a kontrakce — již za 5 s po uzávěru cévy** (za tuto dobu už je nedostatek ATP)
  1. **hypokineze až akineze — snížení až vymizení kontrakce v ischemizovaném ložisku**
  2. **dyskineze — paradoxní systolické vyklenování v ischemizovaném ložisku**
  3. **hyperkineze — kompenzační zesílení kontrací v okolí v ischemizovaného ložiska**
- hlavním následkem časné dysfunkce je ↓EF a ↓SV — k ↓EF dochází už za 15 s po uzavření koronární arterie; klasifikace:

  EF > 55% — normální

  EF 45-55% — lehce snížená

  EF 35-45% — výrazně snížená

  EF < 35% — velký rozsah IM, špatná prognóza

  EF 15-20% — hodnoty kardiogenního šoku (poškození více jak 40% myokardu)

Remodelace myokardu

- nekróza se hojí jizvou, zbytek komory je proto remodelován tak, aby kompenzoval výpadek zjizvené tkáně — při velkých nebo nevhodně umístěných jizvách je obtížné dosáhnout efektivní kompenzace
- přítomnost remodelace je prognosticky nepříznivým jevem, protože zvyšuje práci zachovalé svaloviny a ztěžuje vyprazdňování srdce → v dlouhodobém horizontu to může vést k SS
- remodelace má 2 hlavní formy:
  1. ložisková dilatace (aneuryzma) komory — může vést k ruptuře
  2. celková dilatace komory
- nejdůležitější preventivní opatření spočívají ve včasné rekanalizaci (umožňuje zachránit co nejvíce svaloviny) a snížení nitrokomorového tlaku (hlavně STK)

Stádia AIM

1. **subendokardiální** (non Q)— endokard podléhá ischemii nejdřív
2. **intramurální** — ve stěně komory
3. **transmurální** (Q) — těžká forma postihující celou šíři stěny

AIM bez elevací ST (NSTEMI)

- zahrnuje následující stavy:
  - non-Q-AIM
    - EKG němý AIM
    - AIM s inverzí vln T
    - AIM s depresí úseku ST
  - Q-AIM (velmi zřídka)

AIM s elevacemi ST (STEMI)

- manifestuje se jako:
  - non-Q-AIM (malý počet případů)
  - Q-AIM (převažující počet případů)

Diagnostika AIM

- **NSTEMI** — opírá se o zvýšené biochemické markery a klinické symptomy + výsledky ostatních vyšetření (echo, koronarografie); výjimečně se vyvíjí patologické Q (Q-AIM)
- **STEMI** — evidentní EKG známky perzistujících ST elevací a klinické symtomy
  - pacienti jsou okamžitě odesíláni na rekanalizaci cévy, aniž by se čekalo na laboratorní výsledky biochemických markerů (ta může dg. potvrdit i později)
- existují **klinicky němé IM** s náhodným dodatečným záchytem chronických změn (inverze T, deformace ST, patologické Q) na EKG (neplést s dg. nemé ischemie myokardu)

Terapie AIM

- akutní opatření **MONAKO** — Morfin, O_2, Nitroglycerin, Aspirin, Klopidogrel, O_2
  - morfin — léčba bolesti
  - O_2 po dobu trvání dušnosti anebo bolesti
  - nitroglycerin — vazodilatace → ↓žilní návrat → ↓zátěže pro srdce → ↓spotřeba O_2
  - aspirin (ASA) — antikoagulancium pro zabránění další trombózy (rozžvýkat)
- **intervenční terapie** — obnovení dodávky O_2 nejlépe zajistí rekanalizační terapie
  - trombolýza — dnes na ústupu
  - **PCI** (perkutánní koronární intervence) — nejúčinnější a také nejčastější způsob terapie AIM — přes a. femoralis se zavede přístroj do koronární arterie, několikrát se nafoukne balónek, který má za cíl roztáhnout postiženou cévu + zavede stent
  - **CABG** (koronární arteriální náhradní štěp) — výjimečně ve velmi časné fázi AIM
- zklidnění pacienta
- β-blokátory při tachykardii — zabránění arytmií + antihypertenzivum

Důsledky a komplikace AIM

- závisí na lokalizaci, rozsahu a postupu zjizvení
- komplikace dle prevalence:
  1. **arytmie**
     1. **primární arytmie** — nejčastější smrtelná komplikace AIM u pacientů, kteří ještě nebyli hospitalizování
     2. **sekundární arytmie** — mohou nastat při rozvoji srdečního selhání, kardiogenního šoku nebo při ruptuře myokardu
  2. **srdeční selhání** (s edémem plic, pokud je postižena LK) — výpadek části svaloviny snižuje SV, kritické snížení SV nastává při výpadku asi 30% svaloviny
     - pokud je postižena LK, budou projevy:
       a) **selhání dozadu** — kardiogenní plicní edém (↑tlak v zaklínění nad 25 mm Hg)
       b) **selhání dopředu** — těžká hypotenze až šok
  3. **dysfunkce papilárních svalů (popř. ruptura) → insuficience chlopně**
  4. **kardiogenní šok**
  5. **ruptura myokardu**
     a) **ruptura volné stěny → srdeční tamponáda**
     b) **ruptura septa → pravo-levý zkrat**
  6. **pseudoaneuryzma**
  7. **nitrosrdeční tromby → systémová embolie**
  8. **žilní trombóza → plicní embolie**

Reperfuzní změny

1. Kyslíkový paradox

- tj. po reperfuzi ischemizované části se mnohem rychleji obnovuje funkce enzymů tvořících ROS (NADPH-oxidáza, xantin-oxidáza, CYP450) než funkce protektivních antioxidačních enzymů
- ROS vedou k lipoperoxidaci, poškození proteinů a NK → poškození a zánik buněk

2. Kalciový paradox

- přetížení Ca na podkladě ischemie (nedostatečná tvorba ATP → nedostatečná činnost Ca-pump)
- protektivně se dají podat β-blokátory kalciových kanálů

3. Zánět při AIM

- tkáňové makrofágy (v řádech minut) → zánětlivé cytokiny, aktivace endotelu
- neutrofilový infiltrát (v řádech hodin) → fagocytóza, respirační vzplanutí
- monocyty (v řádu dnů až týdnů)

Zvláštní formy ICHS

1. Koronární syndrom X (mikrovaskulární angína)

= varianta stabilní anginy pectoris

- charakteristický dvojitě pozitivním zátěžovým testem (bolest + EKG změny), ale negativní angiografické vyšetření (a často také zátěžová echokardiografie) — tzn. má to příznaky anginy pectoris, ale nenacházíme organickou příčinu
- předpokládá se porucha malých arteriol (aterosklerózoou či funkční poruchou) snížující možnost dilatace (snižují koronární rezervu)

2. Němá ischemie myokardu

a) Němá angina pectoris

= taková angina pectoris, kdy při zátěžovém EKG jsou EKG změny, ale není bolest

- příčinou chybění bolesti může být neuropatie (DM)

b) Němý infarkt myokardu

= dodatečně zjištěný AIM (na základě náhodného EKG či echo vyšetření)

- důležité je, že i u AIM může chybět bolest — proto je spolehlivějším vodítkem dušnost, studený pot nebo slabost

Projevy ACS na EKG

- **hlavním EKG markerem ACS je ST segment**
- **hlavním biochemickým markerem jsou troponiny**

Akutní stenóza

- tzn. průtok krve koronární arterií je snížený, ale jinak zachovalý
- vzniká **subendokardiální ischemie**
- nevzniká transmurální nekróza, proto se ani neobjevuje patologické Q
- EKG — **STD** (méně často je ST v normě)

Akutní okluze

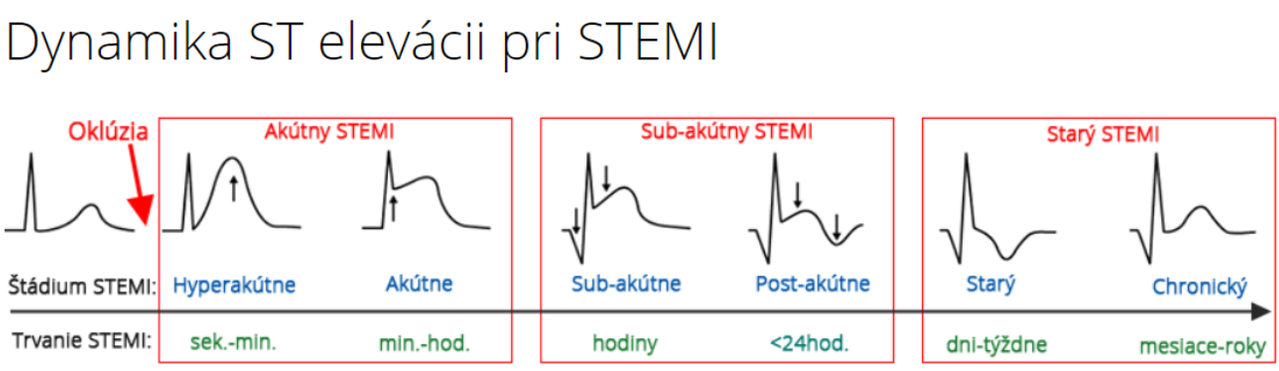
- tzn. průtok krve koronární arterií je zastavený
- vzniká **subepikardiální** ischemie
- již za 20 min vzniká **nekróza** a za asi 6 h je **nekróza transmurální**
- za 9 h se přidává **patologický Q kmit**
- EKG — **STE**

NSTEMI

- nastává při subendokardiální ischemii, kdy je průtok arterií snížený
- na EKG mohou být tyto obrazy:
  1. **jen ST deprese (70%)**
  2. **inverzní T vlna (20%)**
  3. **STD + inverze T**
  4. **normální EKG obraz**
- NSTEMI vlastně dle EKG nelze rozlišit od nestabilní anginy pectoris (rozlišitelné jedině tím, že NSTEMI má **výšené kardiomarkery**, a to hlavně troponin)
- na EKG se NSTEMI nezobrazí, když je 1) hypertrofie LK, nebo 2) LBBB

STEMI

- vzniká při subepikardiální ischemii, kdy je průtok zastavený
- nekróza je zprvu subepikardiální, ale postupně progreduje do transmurální nekrózy
- kmit R přecházející do elevovaného ST úseku je označován jako **Pardeeho vlna**
- chronologie:
  - **0 s akutní okluze — subepikardiální ischemie**
  - **do 5 min — hyperakutní vlny T**
  - **do 20 min — subepikardiální nekróza**
  - **do 6 h — transmurální nekróza**
  - **za 3-8 h — zvýšené troponiny**
  - **za 9 h — patologický kmit Q**



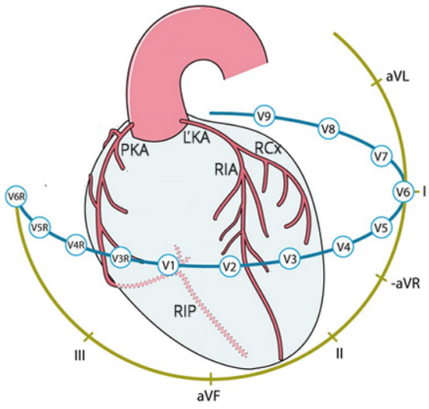
EKG chronologie

1. **akutní STEMI** — IM starý několik minut, max. hodin
   - na začátku (v prvních s až min) může být hyperakutní vlna T (hrotnatá vlna T)
   - za několik minut, max. hodin se objevuje ST elevace
   - nepozorujeme patologické Q
2. **subakutní STEMI** — IM starý několik hodin, max. dní
   - pozorujeme ST elevaci
   - pozorujeme patologický kmit Q
   - **subakutní přechází do starého (za několik dní až týdnů) a to je spjato s poklesem ST a možnou inverzí vlny T**
3. **starý STEMI** — IM starý několik dní až týdnů)
   - pozorujeme patologický Q kmit (tj. kmit Q roven či větší než ¼ R a roven či delší než 0,04s)
   - nepozorujeme ST elevaci
   - Současně u ST elevace můžeme pozorovat ST depresi v **recipročních (tj. protilehlých svodech)**

- **ST elevaci musíme pozorovat minimálně ve 2 sousedních svodech (stejně tak ST depresi)!**
  - lokalizovat na základě EKG lze pouze STEMI, nikoliv NSTEMI — lokalizace je na základě toho, ve kterém svodu se mi zobrazila patologie (viz tabulka)

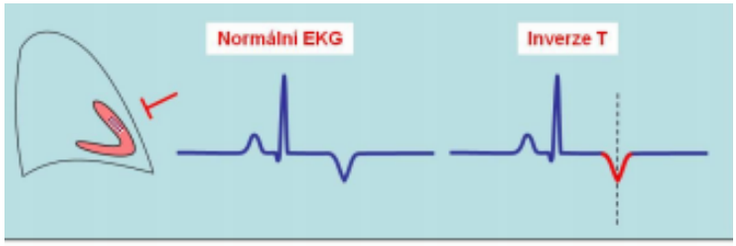
Infarkt	ST elevácie	Recipročné zmeny	Okludovaná cieva
Septálny	V1-V2		RIA
Predný	V3-V4 (V2, V5)	II, III, aVF	RIA
Antero-septálny	V1-V4	II, III, aVF	RIA
Laterálny	V5-V6 (I, aVL)	II, III, aVF	RCx
Vysoký laterálny	I, aVL	II, III, aVF	RIA
Spodný	II, III, aVF	V2, V3 (I, aVL)	PKA, RCx
Zadný	V7-V9	V1-V3	PKA, ĽKA
Pravej komory	V1, V4R	I, aVL	PKA
Predsieni	PTa (V5, V6, I)	PTa (I, II, III)	PKA

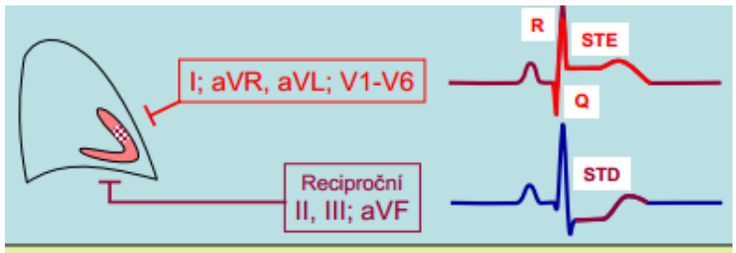
Lokalizace IM

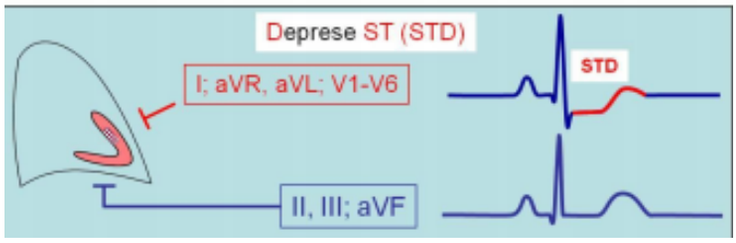


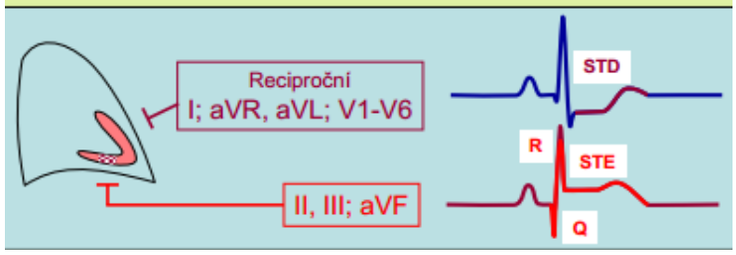
- **přední IM** (**RIA**) — změny ve svodech V3-V4, často i V2-V5
- **spodní IM** (**ACD**, **RCx**) — svody II, III, aVF
- **laterální IM** (**RD**) — svody I, aVL, V5-V6
- **pravý zadní** — dominantní kmity R ve svodu V1
- **neurčitý** — v případě non-Q-AIM, předešlých IM nebo malém rozsahu nekrózy

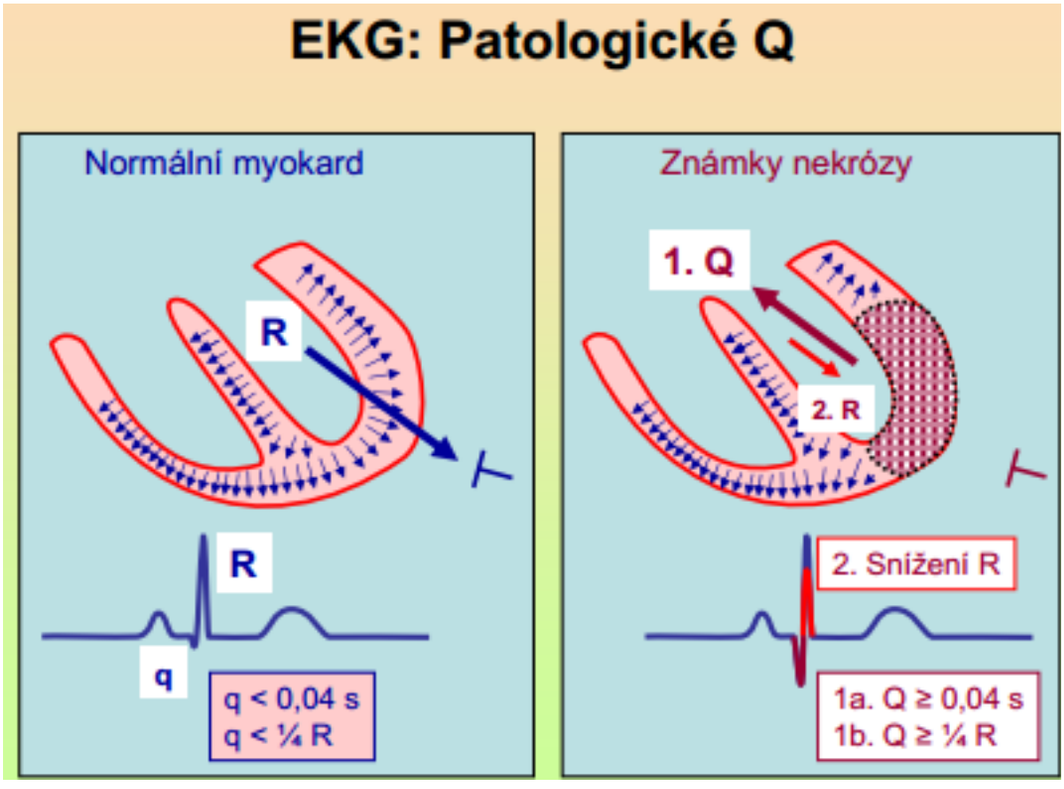
- **akutní změna — ST elevace + inverze T**
- **chronická změna — patologicky hluboký Q kmit**









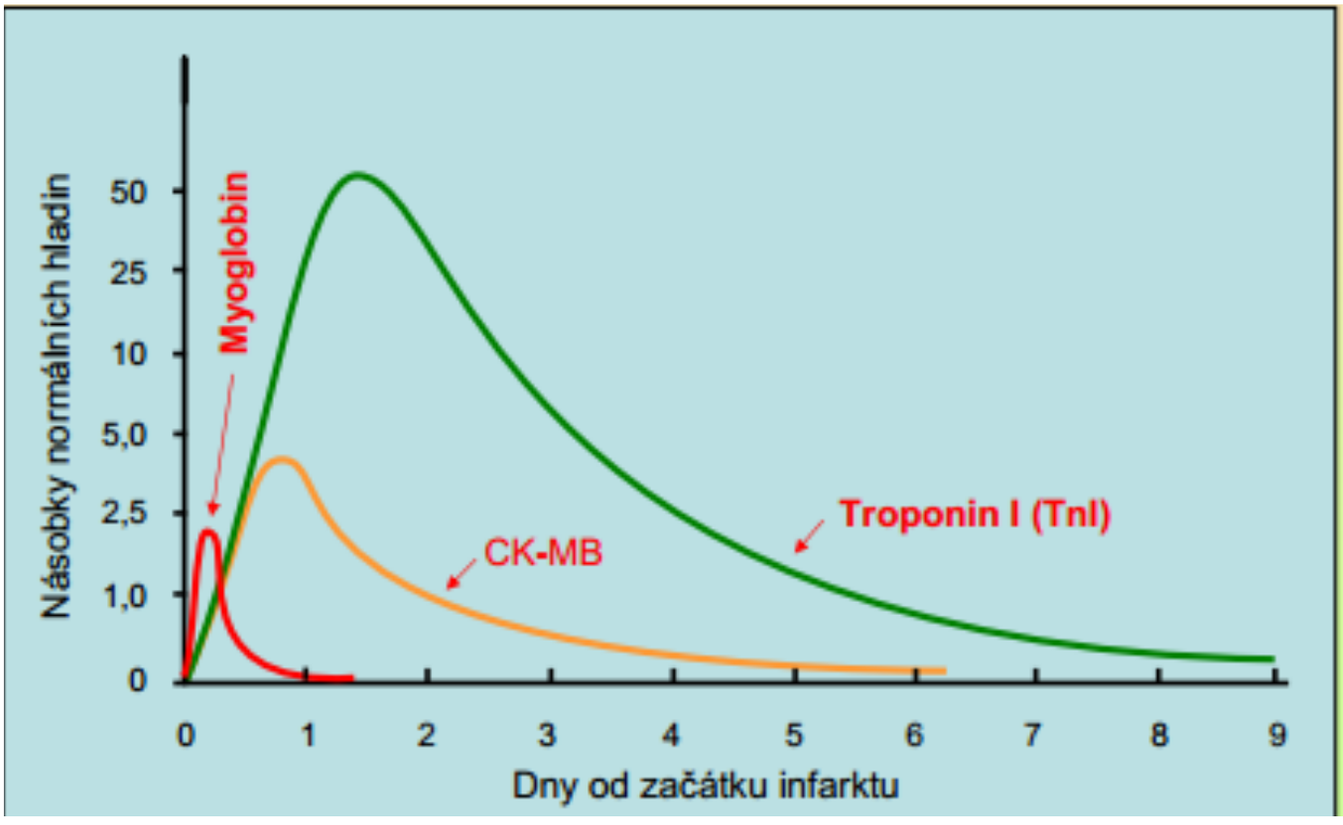


Plazmatické biochemické markery ACS

- sérové hladiny kardiomarkerů obecně závisí na:
    1. **lokalizaci proteinu v kardiomyocytu**
        - při méně trvající ischemii se do plazmy uvolňují hlavně cytoplazmatické bílkoviny kardiomyocytů
        - při déletrvající ischemii se do plazmy uvolňují i strukturální bílkoviny kardiomyocytů → prvně se budou uvolňovat cytozolové proteiny, strukturní až později
        1. cytoplazmatické markery — **CK-MB**, **LD**, **Mb**, cytoplazmatické frakce cTnC, cTnI (kardiální izoforma TnC a TnI troponinu)
        2. strukturální markery — **cTnC**, **cTnI**
        3. mitochondriální markery — **AST** (resp. mitochondriální izoenzym)
    2. **na relativní molekulové hmotnosti**
        - proteiny s nižší molekulovou hmotností se uvolňují do plazmy rychleji
    3. **na biologickém poločase (tj. na rychlosti eliminace)**
        - menší molekuly jsou rychleji eliminovány

Doporučený postup při podezření na AIM

- 2 odběry:
    1. rychlý — nejvýznamnější je **Mb**, hodnotíme hlavně jeho negativitu (tj. nezvýšenou hladinu), která vylučuje AIM — pozitivita znamená, že musíme provést 2. test
    2. definitivní — hodnotíme **troponiny**, CK-MB mass jedině v případě, že nemáme test na troponiny



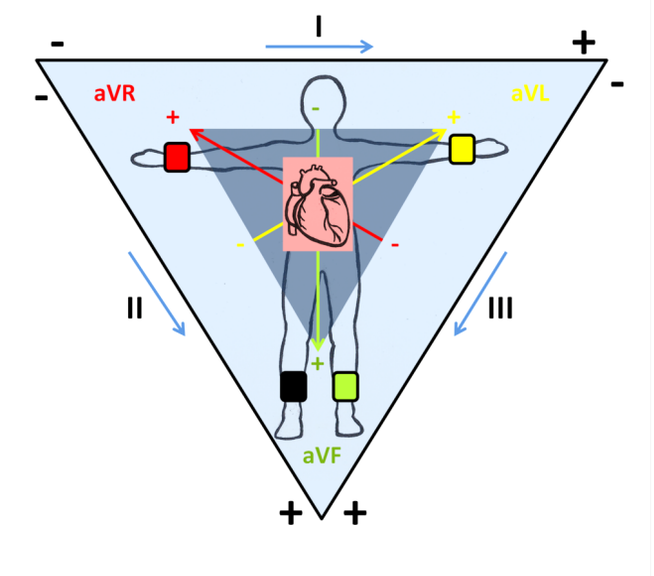
89 — Patofyziologické principy EKG

PROJEVY VYBRANÝCH PATOLOGICKÝCH STAVŮ — NAPŘÍKLAD HYPERTROFIE SÍNÍ, RESP. KOMOR, KARDIOMYOPATIÍ, MYOKARDITID, IONTOVÉ DYSBALANCE, PŮSOBENÍ NĚKTERÝCH LÉKŮ, …

Princip EKG — pro patfyz přeskoč 12 stran

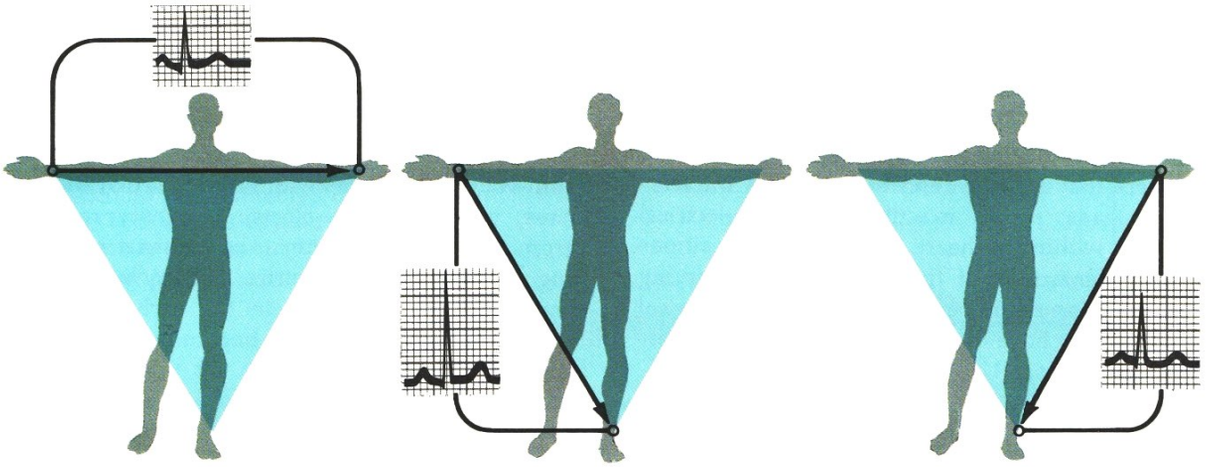
- EKG (**elektrokardiograf**) = přístroj na zaznamenávání elektrické aktivity srdce
  přístroj na měření se nazývá *elektrokardiograf* a záznam, který vytváří, *elektrokardiogram*
- tělesné tekutiny mají dobré vodivé vlastnosti — tělo je **objemový vodič**
  - elektrická aktivita srdce se projeví změnami elektrického napětí na povrchu těla
  - tyto změny vznikají sumací elektrických projevů všech kardiomyocytů
- **elektrický vektor** = součet změn membránových potenciálů všech kardiomyocytů v daném čase — tzn. v čase se mění a vektor vytváří EKG křivku
- záznam sestává z jednotlivých svodů = vznikají propojením dvou elektrod
  - **svod** = potenciálový rozdíl mezi dvěma elektrodami
  - EKG z jednoho svodu je graf velikosti průmětu elektrického vektoru v závislosti na čase
- EKG se snímá pomocí aktivní (explorativní) elektrody s indiferentní elektrodou na nulovém napětí (unipolární snímání), nebo pomocí dvou aktivních elektrod (bipolární snímání)
  - elektrody rozlišujeme:
    - **končetinové** — RA, LA, RL, LL
    - **hrudní** — V1-6
- **<u>úzus</u>** — depolarizace šířící se tělem směrem k aktivní elektrodě vytváří pozitivní výchylku, depolarizace šíříce se opačným směrem vytváří negativní výchylku

- v těle je v každném okamžiku součet napětí ve vrcholech rovnostranného trojúhelníku se zdrojem proudu ve středu roven nule
- takový trojúhelník (***Einthovenův***) lze aproximovat umístěním elektrod na obě paže a levou dolní končetinu — standardní končetinové svody
- jestliže tyto svody připojíme ke společné svorce, získáme indiferentní elektrodu, která zůstává na přibližně nulovém napětí



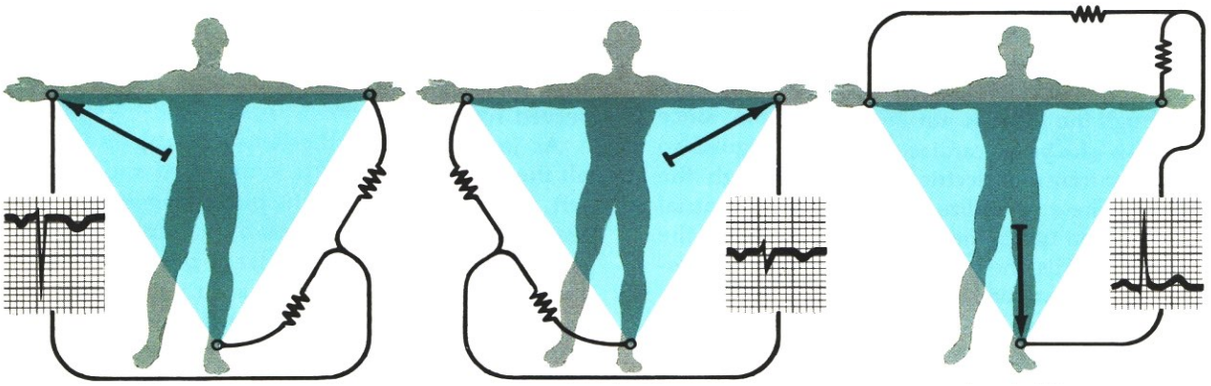
Bipolární končetinové svody podle Einthovena

- svody vznikají propojením 2 končetinových elektrod
  - při bipolárním zapojení se měří rozdíl potenciálů mezi 2 aktivními elektrodami
- zobrazují aktivitu ve **frontální projekci**
- při standardním uspořádání jsou elektrody umístěné na obou horních končetinách a levé dolní končetině — na místech přibližných vrcholů rovnoramenného trojúhelníku — tvoří tzv. **Einthovenův trojúhelník** se srdcem umístěným ve středu
- **svod I** — mezi pravou a levou HK
- **svod II** — mezi pravou HK a levou DK
- **svod III** — mezi levou HK a levou DK



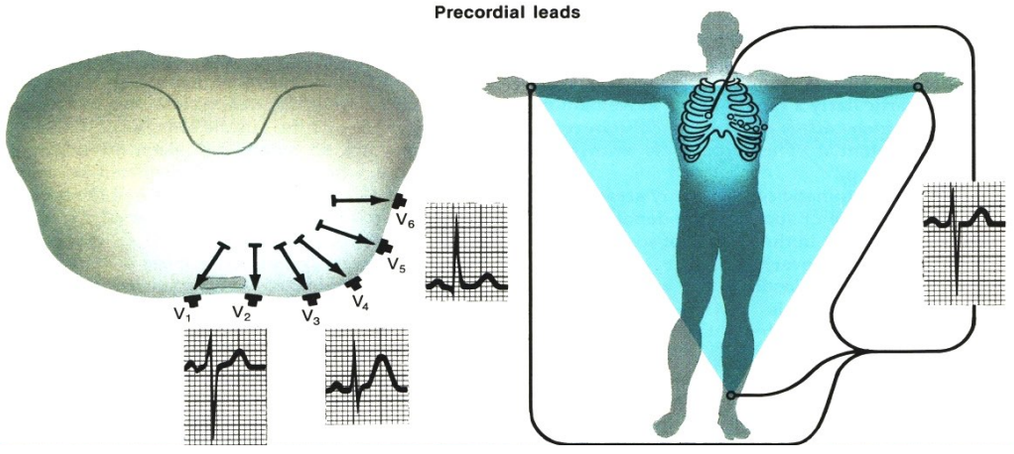
Pseudounipolární zesílené končetinové svody podle Goldberga

- snímají změny potenciálu z jedné končetiny vůči zbylým dvěma — snímají rozdíl napětí mezi aktivní a indiferentní elektrodou
- zobrazují aktivitu ve **frontální projekci**
- původně měli tyto svody indiferentní nulovou elektrodu vytvořenou spojením všech tří elektrod přes odpor 5 kΩ do centrální svorky (stejně jako svody dle Wilsona) s aktivně umístěnou elektrodou na příslušné končetině — nevýhodou byla nízká amplituda kmitů — E. Goldberg modifikoval zapojení tak, že odpojil od centrální svorky vždy končetinu zapojenou současně na aktivní elektrodu — tím bylo dosaženo zvětšení amplitudy (písmeno „a” v názvech svodů pochází z anglického slova augmented, zesílený)
- **aVR** — z pravé HK
- **aVL** — z levé HK
- **aVF** — z levé DK

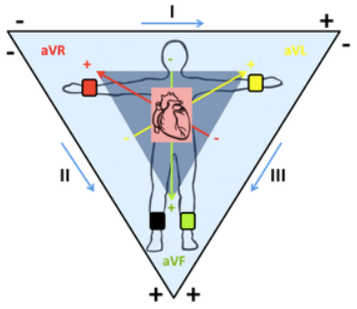
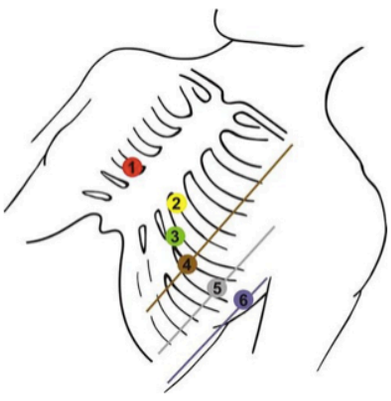


Unipolární hrudní (prekardiální) svody podle Wilsona

- jsou mezi hrudní elektrodou a tzv. ***Wilsonovou svorkou*** (indiferentní, referenční elektroda, uměle vytvořena spojením 3 končetinových elektrod s odporem 5 kΩ, potenciál 0 V)
  - tzn. registrovaný potenciál je měřen danou hrudní elektrodou
- zobrazují aktivitu v **horizontální projekci**
- dohromady tedy umožňují prostorovou představu o elektrickém poli srdce
- **V1** — 4. mezižebří parasternálně vpravo
- **V2** — 4. mezižebří parasternálně vlevo
- **V3** — mezi V2 a V4
- **V4** — 5. mezižebří medioklavikulárně vlevo
- **V5** — v úrovni V4 v přední axillární čáře vlevo
- **V6** — v úrovní V4 ve střední axillární čáře vlevo

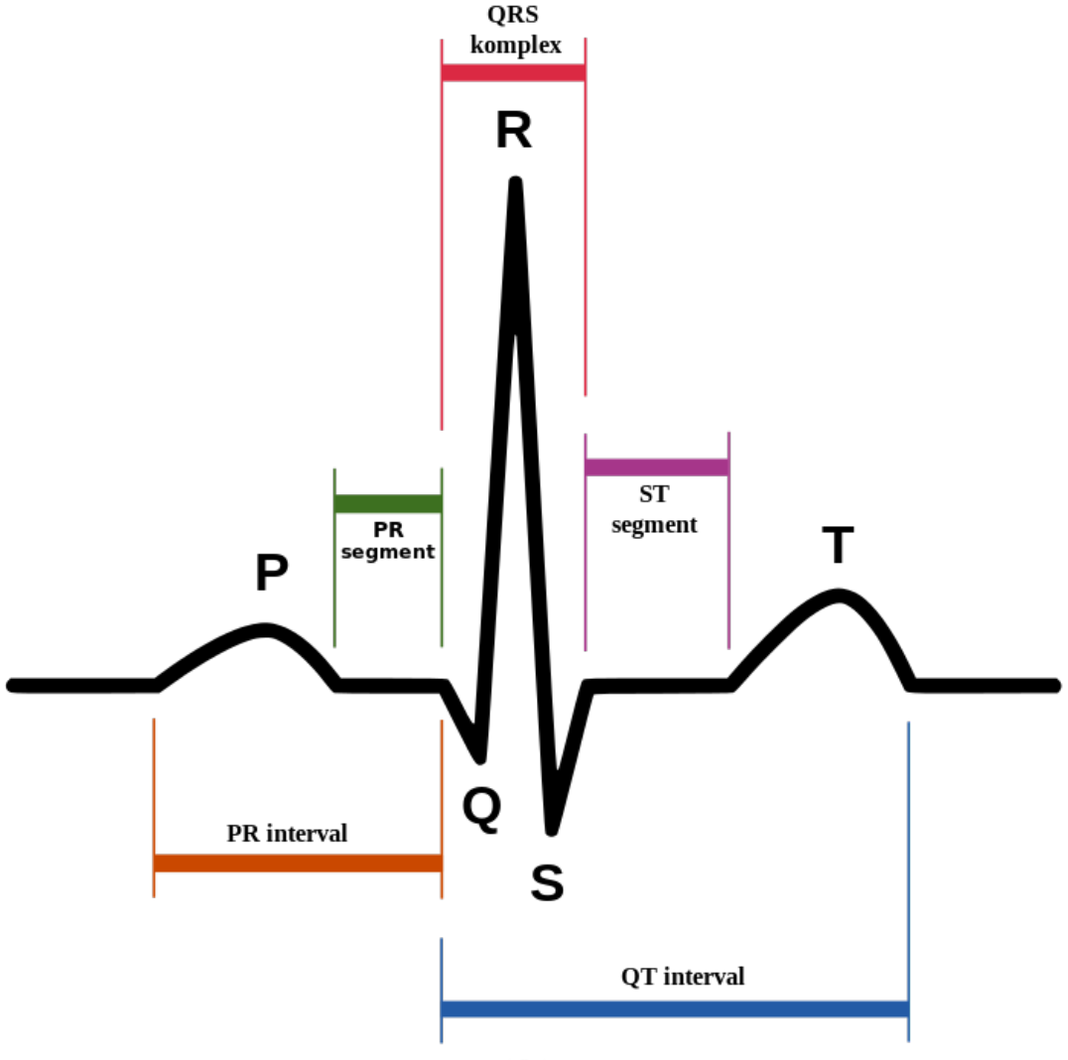


12-ti svodové EKG

	svod	zapojení svodu				
bipolární končetinové svody **Einthovenovy**	**I**	+	levá HK	−	pravá HK	
	II	+	levá DK	−	pravá HK	
	III	+	levá DK	−	levá HK	
unipolární končetinové svody **Goldbergovy**	**aVR**	zvýšený svod na pravé HK				
	aVL	zvýšený svod na levé HK				
	aVF	zvýšený svod na levé DK				
unipolární hrudní svody **Wilsonovy**	**V1**	4. mezižebří parasternálně vpravo				
	V2	4. mezižebří parasternálně vlevo				
	V3	mezi V2 a V4				
	V4	5. mezižebří medioklavikulárně vlevo				
	V5	5. mezižebří v přední axillární čáře vlevo				
	V6	5. mezižebří ve střední axillární čáře vlevo				

EGK křivka

- principy vzniku křivky můžeme shrnout do 4 základních bodů
  1. elektrické pole srdce je vytvořeno sumací mnoha elementárních elektrických polí vzniklých v jednotlivých kardiomyocytech v průběhu akčního potenciálu tak, že část buňky je již depolarizována a část ještě ne — **dipól**
  2. **buněčný vektor směřuje od depolarizované části k polarizované**, tj. ve směru šíření AP je-li buňka zcela depolarizována (fáze plató) nebo polarizována (klidová fáze), vektor je nulový
  3. součtem všech buněčných vektorů v jednom okamžiku vznikne vektor, který prezentuje celé srdce v tomto časovém bodě — **elektrický srdeční vektor (ESV)**, jeho směr závisí na převládajícím šíření AP, velikost na počtu a strmosti nárustu dipólů
     v různých fázích srdeční revoluce je ESV rozdílný
  4. **amplituda výchylky**, která je naměřena v určitém EKG svodu, závisí pak jednak na velikosti okamžitého vektoru, jednak na jeho orientaci vůči tomuto svodu
- podle obecně přijaté koncence platí, že výchylka směrem nahoru se zapisuje, když se explorativní elektroda stává k indiferentní elektrodě pozitivní, a výchylka směrem dolů se zapisuje, když se explorativní elektroda stává negativní
  - jinými slovy směřuje-li depolarizace směrem k elektrodě, registruje se na ní kladná výchylka, směřuje-li depolarizace od elektrody, registruje se záporná výchylka
  - pro repolarizaci platí toto pravidlo obráceně!
- pokud vektor probíhá rovnoběžně s linií svodu, nedochází k žádné výchylce — na EKG registrujeme nulovou, tzv. izoelektrickou linii



Vlna P

- **podmíněna depolarizací síní**
- výsledný směr okamžitého vektoru je **dolů doleva**
  - amplituda vektoru je relativně malá — 0-0,3 mV
  - protože tenká stěna síní obsahuje poměrně málo svalové hmoty
- normální délka trvání je **80-100 ms**
- při normální poloze srdce vzhledem k orientaci vektoru je největší ve svodu II

Interval PQ

- **ukazatel síňokomorového převodu**
  - když dospěje vlna depolarizace do AV uzlu, dojde k zabrždění jejího dalšího postupu, což má význam pro oddělení systoly síní od systoly komor — tak, aby byla systola síní ukončena dřív, než začne systola komor
- na EKG se v této fázi zapisuje **izoelektrická linie**
- normální délka trvání je **120-200 ms**
  - na délce trvání se projevuje věk a tepová frekvence — u starších lidí může být interval fyziologický do 220 ms, u sportovců i výrazně delší

Komplex QRS

- **vystihuje rozvedení vzruchu po komorách — důsledek depolarizace komor**
- po zadržení v AV uzlu přejde vzruch Hissovým svazkem a Tawarovými raménky na myokard mezikomorového septa a vyvolá depolarizaci ve směru od levé komory k pravé
  - okamžitý vektor míří **doprava dolů**
  - ve svodu I a II se píše negativní kmit Q, ve svodu III pozitivní kmit Q
- vzruch pak postupuje dále po převodním systému a vyvolává depolarizaci myokardu v oblasti srdečního hrotu
  - okamžitý vektor se otáčí **dolů doleva**
  - ve všech třech bipolárních svodech se píše pozitivní kmit R
- vzruch se následně šíří po pracovní svalovině obou komor, od endokardu (kde končí Purkyňova vlákna) k epikardu
  - směr okamžitého vektoru míří **doleva** (je dán především depolarizací myokardu mohutnější levé komory), v závěru depolarizace komor **doleva nahoru** (depolarizace bazálních částí levé komory, které se depolarizují jako poslední)
- normální délka trvání je **60-100 ms**
  - pozn.: rychlost šíření vzruchu na Purkyňových vláknech je rychlejší (asi 4 m/s) než v jiných částech převodního systému

Kmit Q

- první negativní výchylka QRS komplexu
- normální kmit Q má amplitudu v rozsahu 0-25% kmitu R
- normální doba trvání je menší než **30 ms**

Kmit R

- pozitivní výchylka následující po kmitu Q
- amplituda je závislá na místě snímání — může dosahovat několika mV, nebo může chybět
- normální doba trvání je **do 100 ms**

Kmit S

- druhá negativní výchylka následující po kmitu R
  - chybí-li kmit R, označujeme tuto výchylku jako QS
- není to standardní výchylka, závisí na lokalizaci explorativní elektrody
- amplituda kmitu je 0-0,8 mV
- normální doba trvání je **do 50 ms**

Interval ST

- časový úsek mezi koncem depolarizace a začátkem repolarizace komor
  - když se rozšíří depolarizace po celé svalovině komor, je po krátkou dobu elektrická aktivita srdce nulová (srdeční vlákna komor jsou ve fázi plató, mají tedy stejný elektrický náboj a nikde netečou žádné elektrické proudy)
- na EKG záznamu se píše interval ST jako **izoelektrický**

Interval QT

- **reprezentuje elektrickou systolu — odpovídá trvání aktivace komor**
- tento interval se mění s tepovou frekvencí, s věkem a pohlavím jedince, s metabolismem minerálů (hlavně Ca^{2+} a K^{+}) a je ovlivňován léky
- normální doba trvání je **340-420 ms**

Vlna T

- **důsledek repolarizace komor**
- na fázi plató nazavuje repolarizace komorového myokardu, která narozdíl od depolarizace probíhá od epikardu k endokardu
  - protože je repolarizace děj elektricky opačný k depolarizaci, má sumační vektor směr od endokardu k epikardu stejně jako při depolarizaci
- je **konkordantní** (souhlasně výkyvná) s QRS komplexem, tedy většinou jde o pozitivní výchylku
- je velmi citlivým indikátorem stavu srdeční svaloviny
- normální doba trvání je **200 ms**
- napěťový rozsah je do 8,8 mV

Vlna U

- nekonstantní vlna za vlnou T
- výskyt je závislý na tonusu vegetativního nervstva, minerálním metabolismu (K^{+}) a celé řadě dalších faktorů
- nejspíše je **způsobena repolarizací Purkyňových vláken**, které mají nápadně delší fázi plató ve srovnání s okolním myokardem
  - význam délky akčního potenciálu Purkyňových vláken spočívá v prodloužení jejich refrakterní fáze — fungují tak jako jednocestný filtr, který pustí vzruch jen jedním směrem, nikoliv zpět

Hodnocení EKG záznamu

- při posuzování nejdříve určíme základní parametry, které se dají ze záznamu vyčíst — **rytmus**, **akce srdeční**, **frekvence**, **osa srdeční** (RAFO)
- dále následuje popis jednotlivých kmitů, vln, segmentů a intervalů
- standardní 12-ti svodové EKG popisujeme podle tzv. ***EKG desatera***:

1. Akce srdeční

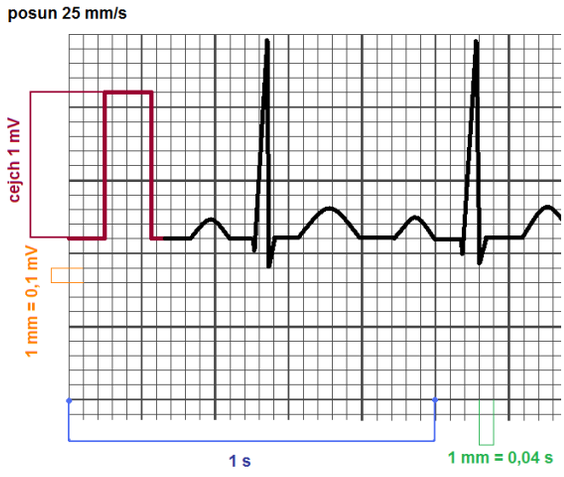
- **pravidelná**
  - v případě, kdy je vzdálenost R-R konstantní
- **nepravidelná**
  - vzdálenost R-R je různá (extrasystola)

2. Rytmus

- **sinusový rytmus** — fyziologický rytmus, vzruch vzniká v SA uzlu
  - **vzdálenost R-R je konstantní** — pravidelná akce srdeční
  - **přítomnost P vlny**
- **junkční** (nodální) **rytmus** — vzruch vzniká v AV uzlu, frekvence 40-60/min

3. Frekvence

- normální frekvece **60-90/min**
- **tachykardie** — frekvence > 90/min
- **bradykardie** — frekvence < 60/min
- <u>výpočet frekvence:</u>
  - rychlost posunu papíru — **25 mm/s**
  1. určíme vzdálenost R-R v mm
  2. vzdálenost R-R v mm převedeme na sekundy kdy **1 mm = 0,04 s**
  3. vydělíme 60 s zjištěným údajem v s
  4. získáme hodnotu srdeční frekvence



4. P vlna

- **pozitivní** / **negativní**
  - pozitivní ve svodech I, II, aVF a V2-V6
  - pozitivní, negativní či bipolární ve svodech III, V1 a aVL
  - negativní ve svodu aVR
- doba trvání **80-100 ms**
- amplituda do 0,25 mV

5. PQ interval

- doba trvání **120-200 ms**

6. QRS komplex

- doba trvání **do 110 ms** — štíhlý / široký
- **přítomnost a trvání Q kmitu** (do 0,03 s)
  — výjimkou je svod aVR
- **Sokolowovy indexy** (Sokolowova-Lyonova kritéria hypertrofie komor)

7. ST úsek

- **elevace** / **deprese**
  - elevace je normální, pokud:
    - nepřesahuje 0,1 mV ve svodech I, II, III, aVR, aVL, aVF
    - nepřesahuje 0,2 mV ve svodech V1-V6
  - deprese pod izoelektrickou linii je vždy patologická

8. T vlna

- fyziologicky je konkordantní (tj. stejná polarita jako QRS)
- popisujeme ve svodech I, II, III, aVR a V3-V6, norma:
  - I, II — pozitivní, konkordantní
  - III — konkordantní (polarita není důležitá)
  - aVR — negativní
  - V3-V6 — pozitivní
- hrotnatá (gotická) T vlna je typická pro akutní IM

9. QT interval

- doba trvání **0,25-0,5 s**

10. Elektrická osa srdeční (EOS)

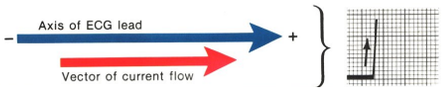
viz dále

EKG křivka v různých svodech

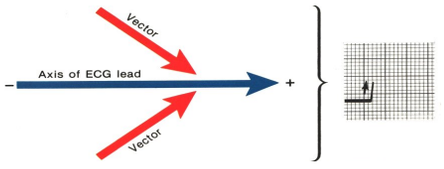
- u unipolárních svodů platí — směřuje-li depolarizace směrem k elektrodě, registruje se na ní kladná výchylka, směřuje-li depolarizace od elektrody, registruje se záporná výchylka
  - pro repolarizaci platí toto pravidlo obráceně!
- pro bipolární svody platí analogická pravidla — směřuje-li průmět depolarizačního vektoru ke kladnému pólu svodu, píše se ve svodu kladná výchylka a naopak
  - směřuje-li průmět repolarizačního vektoru ke kladnému pólu svodu, píše se ve svodu záporná výchylka a naopak
- pokud vektor probíhá rovnoběžně s linií svodu, nedochází k žádné výchylce — na EKG registrujeme nulovou, tzv. izoelektrickou linii

- EKG graf je v průběhu každé srdeční revoluce postupně vytvářen projekcí vektorů vůči snímajícím svodům
- **velikost a směr vektoru**, znázorňujícího průběh depolarizace (repolarizace) jednotlivých částí myokardu v čase (rychlost zápisu) je rozhodující pro orientaci, tvar a velikost jednotlivých částí EKG křivky

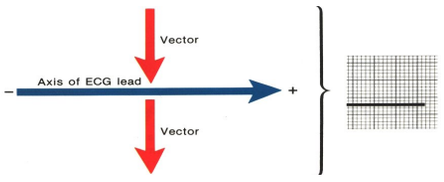
1. vektor zobrazující průběh potenciálu je rovnoběžný se svodem a orientovaný ve směru snímající elektrody (+)
   - projekce tohoto vektoru odpovídá velikosti kladné výchylky na EKG grafu (nad izoelektrickou linií)



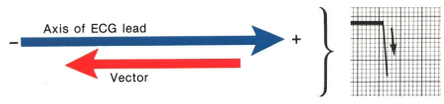
2. vektor zobrazující průběh potenciálu není rovnoběžný se svodem a je orientovaný ve směru snímající elektrody (+)
   - projekce tohoto vektoru odpovídá velikosti kladné (ale menší) výchylky na EKG grafu



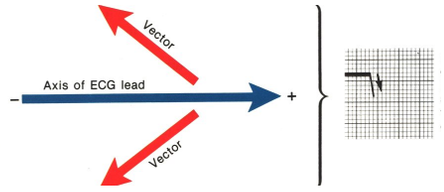
3. vektor zobrazující průběh potenciálu je kolmý na příslušný svod
   - projekce tohoto vektoru odpovídá izoelektrické linii na EKG grafu (nulová výchylka)



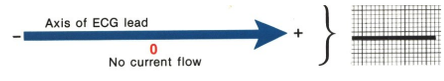
4. vektor zobrazující průběh potenciálu je rovnoběžný se svodem, ale je orientovaný v opačném směru od snímající elektrody (–)
   - projekce tohoto vektoru odpovídá velikosti záporné výchylky na EKG grafu



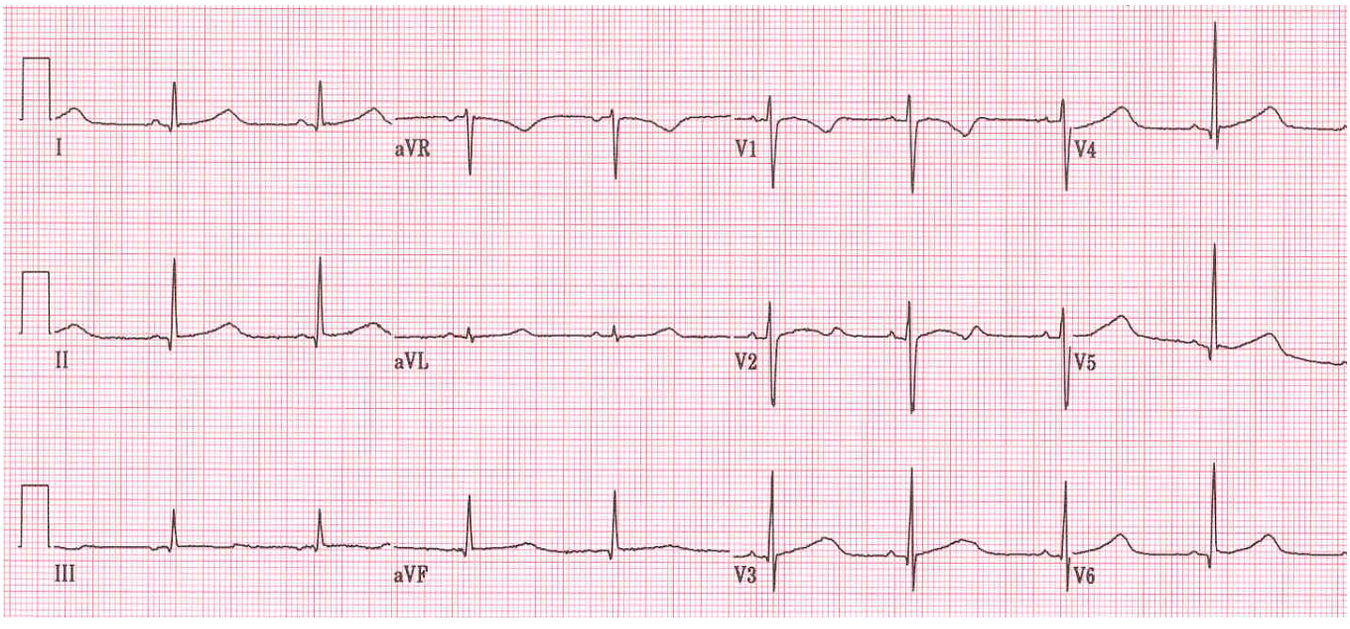
5. vektor zobrazující průběh potenciálu není rovnoběžný se svodem a je opačně orientovaný ve srovnání s bodem 2.
   - projekce tohoto vektoru tedy vytváří inverzní situaci ve srovnání s bodem 2.



6. soustava nevytváří žádný potenciál, proto nulový vektor je na záznamu zobrazen izoelektrickou linií



- pro interpretaci tvaru křivky v každém svodu je nutné zvážit posloupnost depolarizace jednotlivých částí srdce a vzájemnou polohu srdce a elektrody
  - síně jsou v hrudníku uloženy vzadu
  - komory tvoří bázi a přední stěnu srdce, pravá komora je přitom vzhledem k levé uložena anterolaterálně
- **svod aVR** se „dívá" do dutiny komor
  - síňová depolarizace, komorová depolarizace i repolarizace komor postupují od explorativní elektrody, a proto **vlna P, komplex QRS a vlna T jsou v tomto svodu všechny negativní** (tj. zapisují se dolů)
- **svody aVL a aVF** se dívají na povrch komory a výchylky jsou proto převážně **pozitivní** nebo bifázické
- **ve svodech V1 a V2 chybí kmit Q**
- iniciální částí komplexu QRS je malá výchylka nahoru, protože depolarizace komor se nejprve šíří střední částí septa zleva doprava směrem k explorativní elektrodě — vlna podráždění se pak stáčí septem dolů do levé komory, tj. od elektrody, a vytváří velký kmit S
  - nakonec se znovu obrací pokél komorových stěn vzhůru k elektrodě a křivka se vrací k izoelektrické linii
- naproti tomu svody z levého prekordia (V4-V6) mohou mít malý iniciální kmit Q (depolarizace septa zleva doprava), po ní velký kmit R (depolarizace levé komory) a nakonec malý kmit S ve V4 a V5 (pozdní depolarizace směřující k AV junkci)
- poloha srdce je i u zdravých osob značně variabilní a charakteristicky ovlivňuje konfiguraci EKG obrazu



Elektrická osa srdce (EOS)

- **odpovídá směru maximálního okamžitého vektoru depolarizace ve frontální rovině**
- srdeční osu určuje **uložení srdce v mediastinu**, **morfologie funkčního myokardu komor** a **postup jeho depolarizace**
- myšlená přímka, která směřuje od srdeční báze k hrotu
  - směr srdeční aktivity je 3D — EOS je jeho 2D projekce
- podle ní lze přibližně určit polohu srdce v mediastinu
  - při poškození myokardu nebo při převodových poruchách může být srdeční osa výrazně odlišná od polohy srdce

Určení EOS

- nejsnáze ji určíme z bipolárních končetinových svodů (I, II, III) uspořádaných do Einthovenova trojúhelníku
- postup:

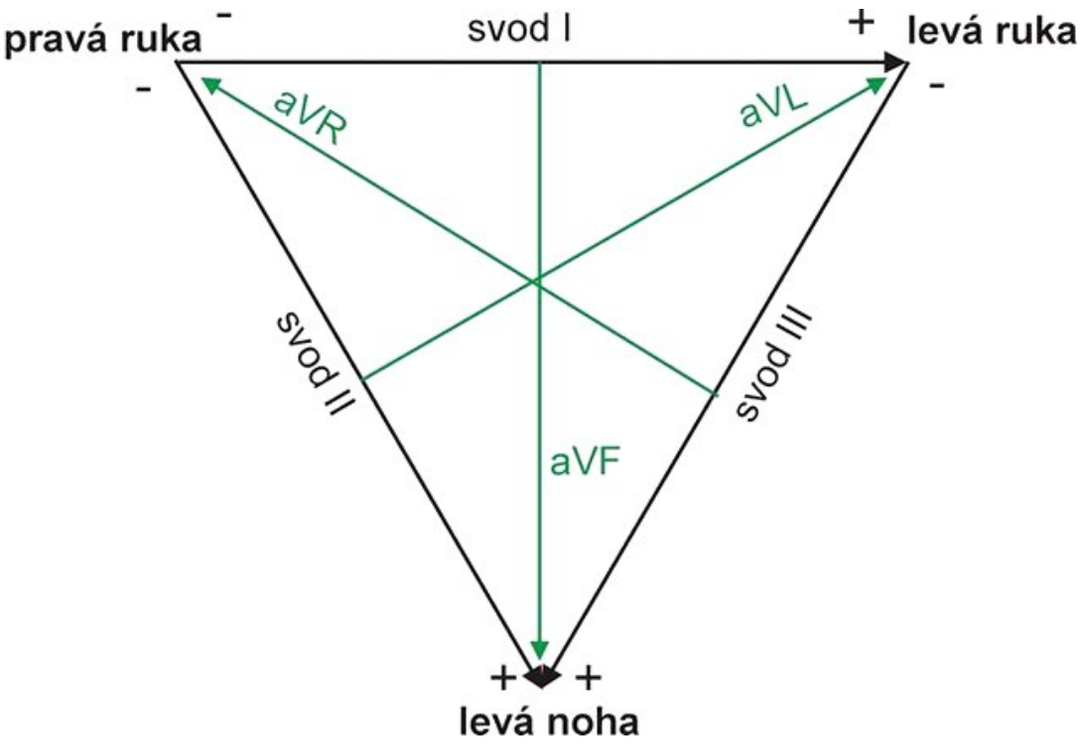
1. nejprve stanovíme velikost vektorové složky depolarizace ve svodech I, II a III
   — změříme výšku jednotlivých kmitů v QRS komplexu
   — od pozitivní výchylky R kmitu odečteme negativní výchylky kmitů Q a S
2. výslednou hodnotu naneseme pro všechny svody na příslušnou stranu trojúhelníku tak, že:
   — je-li výsledná výchylka kladná, směřuje vektor od záporného pólu svodu ke kladnému
   — je-li výsledný výchylka záporná, směřuje vektor od kladného pólu svodu k zápornému
3. směr elektrické osy srdeční je určen spojnicí počátku souřadnicového systému a průsečíku kolmic na jednotlivé strany trojúhelníku v místě konců vektorů

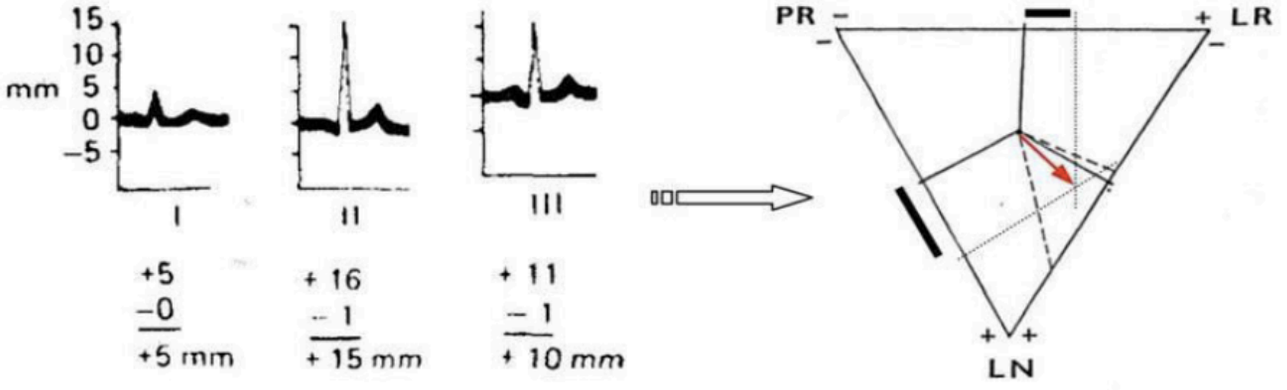
- ještě jednou a polopatě:

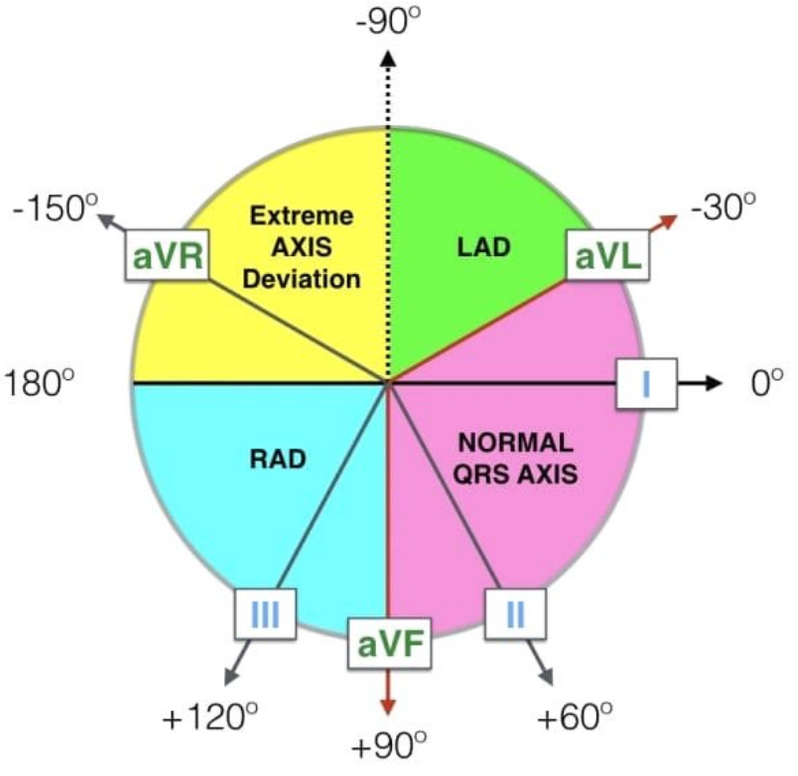
4. sestrojíme Einthovenův trojúhelník
5. na svodech I, II, III v EGK záznamu vytvoříme izoelektrickou linii
6. změříme délku Q, R a S kmitů ve všech svodech proti izoelektrické linii v jednotkách (například + 4 čtverečky) a následně odečteme od kmitu R hodnoty kmitu Q a S
7. výsledné hodnoty naneseme na střed strany trojúhelníku do příslušného svodu
   pozn.: znaménko hodnoty určuje směr šipky (jde ke stejnému znaménku)
8. z vrcholu každé šipky vyneseme kolmici ke straně trojúhelníku
9. vzniklý průsečík těchto kolmic označuje směr srdeční osy

Hodnocení EOS

- u zdravých osob je souhrnný vektor QRS **nejčastěji ve sklonu 60°**
  — **intermediární polohový typ**
  - směr vektoru se může za fyziologických podmínek posunout jak do horizontální (0°), tak do vertikální (90°) polohy
- za normu ještě považujeme vychýlení v rozmezí –30° až +120°
  - při přetočení směru vektoru nad +120° — **deviace doprava**
    - je známkou zvýšené elektrické aktivity pravé komory
  - při přetočení směru vektoru pod –30° — **deviace doleva**
    - je známkou zvýšené elektrické aktivity levé komory
  - fyziologické odchylky srdeční osy — těhotenství, hypertenze, obezita, astenický typ habitu
- v klinické praxi platí, že je-li ve svodech I a aVF převažující kmit komplexu QRS pozitivní, je sklon elektrické osy normální

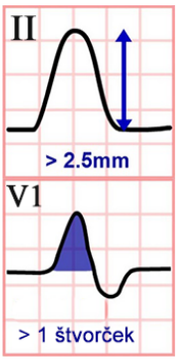

pravá ruka
-
svod I
+
levá ruka
-
-
aVR
aVL
svod II
svod III
aVF
+
+
levá noha


15
10
mm 5
0
-5
I
II
III
+5
-0
+5 mm
+ 16
- 1
+ 15 mm
+ 11
- 1
+ 10 mm
PR
LR
LN


-90°
-150°
-30°
Extreme
AXIS
Deviation
LAD
aVR
aVL
180°
I
0°
RAD
NORMAL
QRS AXIS
III
aVF
II
+120°
+90°
+60°

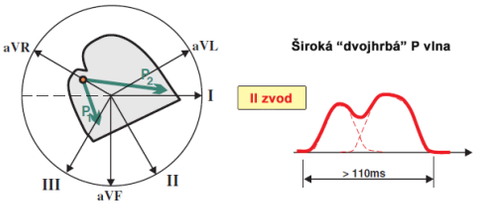
Projevy vybraných patologických stavů na EKG

1. Hypertrofie PS



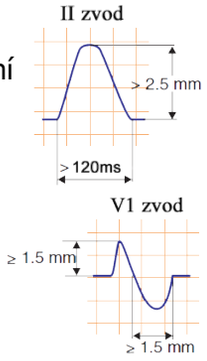
- příčiny — plicní hypertenze (u chronické mikroembolizace či CHOPN), stenóza či regurgitace trikuspidální chlopně, myxom
- **vektor depolarizace vycházející z SA uzlu je větší → zvýraznění vlny P zvláště ve svodech II, III a aVF — tzv. P-pulmonale**
  - **P-pulmonale** = vlna P ve svodu II větší než 2,5 mm, ve svodu V1 větší než 1,5 mm
- EOS se mírně posouvá doprava kvůli změně pozice septa

2. Hypertrofie LS



- příčiny — mitrální stenóza či regurgitace, myxom
- za norm. okolností probíhá depolarizace LS velmi rychle po depolarizaci PS — tzn. na EKG není depolarizace viditelná (je skrytá ve vlně P)
- **při hypertrofii se depolarizace LS opožďuje → dvouhrbá vlna P (P-mitrale), druhá polovina vlny P má pomalejší průběh**

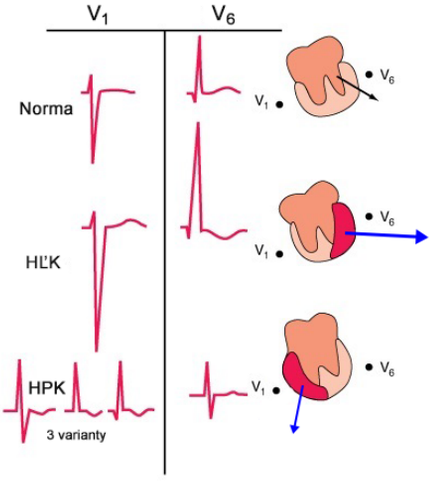
3. Zvýšená zátěž obou síní



- bez ohledu na etiologii (hypertrofie, dilatace, myxom), chronické selhávání LK → zvětšení síní (**biatriální hypertrofie**)
- vzniká EKG obraz **P-biatriale** (P-mitrale + P-pulmonale)
- **ve II svodu — amplituda > 2,5 mm, šířka > 120 ms**
  - může být jednovrcholová, či dvojvrcholová (ve tvaru M)
- **ve V1 svodu — bifázická, amplituda první vlny ≥ 1,5 mm, šířka druhé vlny ≥ 1,5 mm**

4. Hypertrofie PK

- příčiny — pulmonální stenóza, plicní hypertenze (CHOPN, chronická mikroembolizace)
- vlivem hypertrofie PK dochází k **deviaci EOS doprava** → to se projeví:
  1. **na svodu II, V1-V2, aVF — zvýšený kmit R**
  2. **na svodu I, V5-V6, aVL — snížený kmit R**
- nejvýraznější zněby u hypertrofie LK i PK jsou na V1 a V6
- při objemovém přetížení PK — prodlužuje se doba vedení vzruchu v dilatované PK → připomíná RBBB



5. Hypertrofie LK

- příčiny — arteriální hypertenze, aortální stenóza
- vlivem hypertrofie LK dochází k **deviaci EOS doleva** → to se projeví:
  1. **ve svodech I, V5-V6, aVL — zvýšený kmit R**
  2. **ve svodech III, V1-V2, aVF — prohloubení kmitu S**
- **Sokolowův-Lyonův index — R (V6 či V5) + S (V1 či V2) ≥ 35 mm**
- **trvání QRS se v pozdějších fázích mírně prodlužuje → obraz LBBB**

6. Změna polohy srdce

- norm. osa QRS směřuje doleva dolů dozadu

a) změna uložení doleva — aQRS rotace doleva

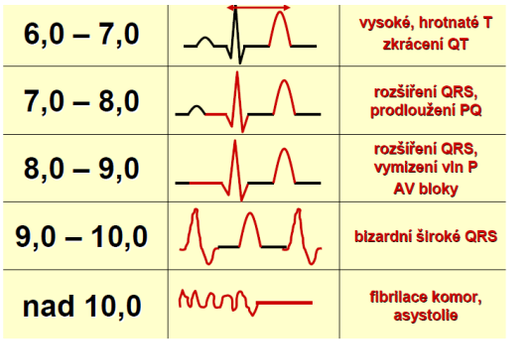
- při poloze vleže, na konci hlubokého expiria, v těhotenství a při obězitě

b) změna uložení doprava — aQRS rotace doprava

- při poloze vestoje, na konci hlubokého inspiria, u vysokých hubených jedinců

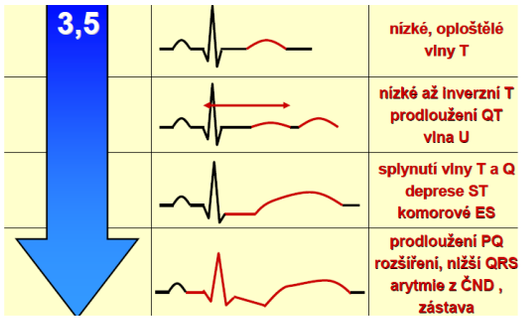
7. Vliv iontové dysbalance

A. hyperkalemie (↑K^+)



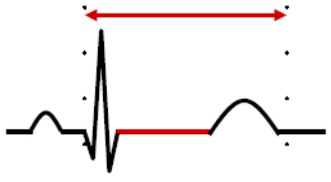
- příčiny — infuze K^+, rozpad buněk (ery při chybné transfuzi, nebo například nádorových → uvolnění K^+ z ICT), selhání ledvin (nedostatečná sekrece K^+ do moči)
- norm. koncentrace K^+ je 3,4–5,6 mmol/l
- **vlny T jsou často vyšší než komplexy QRS a jsou široké** — připomínají Eiffelovu věž
- **bradykardie**

B. hypokalemie (↓K^+)



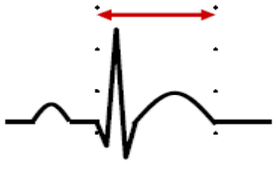
- **inhibuje K^+ kanály** (zajišťující přesun K^+ ven při repolarizaci) **a také inhibuje Na/K-pumpy → hromadění Na^+ v ICT → sekundární inhibice membránové Na/Ca-pumpy** (čerpá Na^+ dovnitř a Ca^{2+} ven) → **hromadění Ca^{2+} v ICT** → kladnější náboj v ICT → **snažší vyvolání depolarizace (↑batmotropie) → vede k EAD či DAD**
  - **EAD → komorová tachyarytmie typu torsade des pointes**
  - **DAD → komorová extrasystola, komorová tachyarytmie**
- EKG změny nastávají zpravidla při poklesu pod 2,7 mmol/l:
  - **dominantní vlna U (vyšší než vlna T), oploštělá až negativní vlna T (snížení repolarizace), prodloužení QT intervalu (riziko torzád), prodloužení PQ, mírná deprese ST, tachykardie**

C. hypokalcemie (↓Ca^{2+})



- prodlužuje 2. fázi AP
  - prodlouženo ST a QT
  - slabší kontrakce, protože je méně Ca^{2+}

D. hyperkalcemie (↑Ca^{2+})

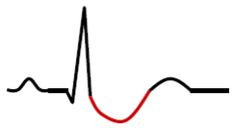


- zkracuje 2. fázi AP
  - zkrácení QT
  - Osbornova vlna — zářez na konci QRS
  - riziko DAD, riziko fibrilace komor

8. Projevy intoxikace

A. otrava digitalisem

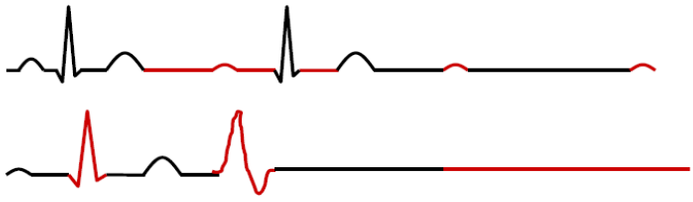
- digitalis inhibuje Na/K-pumpy → hromadění Na^+ v ICT → sekundární inhibice Na/Ca-pump (čerpají Na^+ dovnitř a Ca^{2+} ven) → **hromadění Ca^{2+} v ICT** → kladnější náboj v ICT → **snažší vyvolání depolarizace (↑batmotropie) → vede k DAD → komorové extrasystoly (bigeminicky vázané)**
- **miskovité deprese ST**
- **↓chronotropie a ↓dromotropie myokardu → sinusová bradykardie, AV bloky**





B. otrava β-blokátory

- β-blokátory inhibují účinky SNS na myokard cestou blokády β-adrenergních receptorů — negativní chrono-, dromo-, ino- i batmotropní účinky
- sinusová bradykardie
- oploštění až vymizení vln P
- AV bloky
- rozšíření QRS
- komorové extrasystoly
- zástava



9. Projevy nemocí srdce

A. Myokarditida

- snížení voltáže EKG
  - inverze vlny T
  - deprese ST
  - sinusová tachykardie, extrasystoly, AV bloky

B. Fluidoperikard

- tekutina v osrdečníku, dobře vede elektrický proud → zkratování elektrických potenciálů myokardu → snížení voltáže EKG

C. Perikarditida

- elevace ST ve všech svodech s nasedající pozitivní T vlnou

D. Embolie do plicnice

- odpovídá obrazu akutní zátěže pravé komory
  - aQRS stočená doprava
  - negativní vlna T ve V1-V3
  - zřetelné Q ve svodu III
  - obraz RBBB

E. Atrofie myokardu

- po opakovaných IM, zmenšení srdeční svaloviny
  - snížení voltáže QRS + široké QRS (zpomalení vedení)

10. Kardiomyopatie

- onemocnění srdečního svalu provázené poruchou jeho funkce
- na EKG se zobrazují poruchy vedení vzruchu
    - AV blokády, blokády Tawarových ramének
    - hrozí fibrilace síní
    - vyskytují se změny z hypertrofie
    - při restriktivní kardiomyopatii snížená voltáž QRS komplexu, a to hlavně na končetinových svodech
    - u arytmogenní kardiomyopatie pravé komory negativní T ve svodech V1-V3, komorová tachykardie

11. Těhotenství

- při zvětšování dělohy v průběhu těhotenství je elevována bránice a srdce je vytlačování kraniálně a doleva, s posunem srdeční osy horizontálně
    - EOS se sklání o 15-20° doleva
    - reverzibilní změny ST — deprese v končetinových i hrudních svodech
    - změny vlny T — ve svodu III plochá nebo negativní
    - někdy nízká voltáž QRS a hluboké Q ve svodu III
    - častější extrasystoly a záchvaty supraventrikulární paroxyzmální tachykardie



8. Patofyziologie **dýchacího systému**



90 — Přehled respiračních onemocnění

PŘEHLED NEJČASTĚJŠÍCH A POPULAČNĚ NEJZÁVAŽNĚJŠÍCH RESPIRAČNÍCH NEMOCÍ — ETIOPATOGENEZE, RIZIKOVÉ FAKTORY. ROZDĚLENÍ PODLE TYPU PORUCHY (OBSTRUKČNÍ, RESTRIKČNÍ).

1. Obstrukční poruchy

Asthma bronchiale

- v ČR je asi 800 000 astmatiků, nicméně úmrtnost je v posledních letech nízká (100/rok)

= **chronické obstrukční zánětlivé onemocnění dýchacích cest**, které je provázeno vracející se **epizodickou záchvatovitou dušností v důsledku obstrukce**, která je nerovnoměrná

- záchvaty vznikají na podkladě hyperreaktivity bronchů, která je spojena s **bronchokonstrikcí, zánětlivou infiltrací s edémem, překrvením sliznice, hyperprodukcí hlenu se vznikem hlenových zátek a s odloupynými epiteliemi**

Patogeneze

- na vzniku astmatu se podílejí **genetické faktory i vlivy vnějšího prostředí**
- v dětském věku je většinou přítomen **alergický eozinofilní zánět**, který navozuje remodelaci dýchacích cest

1. Atopické asthma (zevní, extrinct)

- příčinou je alergen, který spouští **hypersenzitivní reakci I. typu**
- alergen vyvolává zpravidla dvoufázovou reakci zúžení dýchacích cest:
  1. **časná odpověď** — do 15 min po expozici s alergenem
     - alergen se dostane do těla → dendritické buňky jakožto APC jej prezentují T_{H2}-lymfocytům → ty produkují **IL-4 a IL-5** → vedou k uvolnění mediátorů
     - uvolnění zánětlivých mediátorů vede k **bronchospazmu, zvýšené permeabilitě kapilár → edém sliznice a hypersekrece hlenu → výrazné zúžení lumen** (proto je asthma považováno za obstrukční typ onemocnění) → **expirační dušnost, hypoxemie, mírná hypokapnie** (kvůli zvýšenému úsilí dýchacích svalů)
  2. **pozdní odpověď** — za 4-6 h
     - je spojena s prostupem eozinofilů a neutrofilů díky zvýšené permeabilitě — tyto zánětlivé buňky produkují mediátory, které **poškozují endotel**

2. Neatopické asthma (nealergické)

- příčinou bronchiální hypersekrece může být tělesná zátěž, chemické látky, teplo a chlad, aspirin (aspirinové astma vlivem nadprodukce leukotrienů), β-blokátory, emoční vlivy atd.

Funkční parametry

- ↑**RV,** ↑**FRC** (ERV + RV), **arteriální hypoxemie** a **mírná hypokapnie** (kvůli nerovnoměrnosti ventilace/perfuze)
  - nerovnoměrnost ventilace/perfuze je dána tím, že při záchvatu **nebývají postiženy všechny bronchioly naráz**, a tak jsou některé alveoly při zvýšeném dechovém úsilí hyperventilovány — tam je sice ↑p_aO_2, ale tím se nestačí kompenzovat snížená saturace kyslíkem, nicméně stačí to na vydýchání většího množství CO_2 → hypokapnie
- ↓**FEV_1**, ↓**Tiffenaův index** (FEV_1/FVC), ↓**PEF**

CHOPN

- v ČR je asi 800 000 osob s CHOPN, každý rok na ni umírá 2500 osob

= závažné obstrukční onemocnění plic — jedná se o **skupinu nemocí, jejichž společným znakem je trvané snížení výdechové rychlosti** (tzn. ↓FEV_1 a dalších ukazatelů výdechu) — příčinou je zvýšený odpor dýchacích cest, nebo snížená elasticita plicního parenchymu (nebo obojí)

- jedná se o onemocnění s až 30x vyšším výskytem u kuřáků než u běžné populace, výskyt je častější u mužů
- je charakterizováno jako **chronický zánět** dolních dýchacích cest **s oxidačním stresem** a jako **nerovnováha mezi proteázovým a antiproteázovým systémem**
- CHOPN zahrnuje tyto nozologické jednotky:
  1. **chronická bronchitida**
  2. **plicní emfyzém**
- **etiologie**:
  a) exogenní příčiny — **kouření**, znečištěné ovzduší, opakované respirační infekce, práce v dolech…
  b) endogenní faktory — **věk**, **mužské pohlaví** (2:1), **individuální predispozice** (deficit α1-antitrypsinu)
- **patogeneze** — nejčastěji vlivem benzpyrenu a mnoha dalších škodlivých látek v kouři dochází k poškození sliznice bronchů a k rozvoji **chronického zánětu** (chronické bronchitidě)

Chronická bronchitida

- pozorujeme **zúžení dýchacích cest** (bronchů) kvůli chronickému zánětu
- chronický zánět vede k:
  1. **hypertrofii hlenových žláz, a tudíž k hypersekreci hlenu**
  2. **metaplazii řasinkového epitelu v dlaždicobuněčný (prekanceróza)**
  3. **edému**
  4. **peribronchiální fibróze**
  5. **zánětlivé infiltraci s neutrofily a makrofágy** — produkují proteolytické enzymy (elastázy, kolagenázy atd.) → **poškozují dýchací cesty i plicní parenchym)**
     + sliznice je poškozována i matrixovými metaloproteázami a ROS
- všechny tyto charakteristiky vedou k zúžení dýchacích cest (k tomu se může přidat i **kolaps dýchacích** cest přednostně v bazích plic při expiriu, což je dáno poškozením stěny a tím, že při náhlém expiriu vzrůstá nitrohrudní tlak)
- příznaky:
  1. expirační dušnost, kašel, expektorace hlenu (hlavně u blue bloaters)
  2. ventilačně-perfuzní nerovnováha (↓V/Q) → **hypoxemie → cyanóza**
  3. **hypoxemie → vazokonstrikce → plicní hypertenze → cor pulmonale**
  4. **chronicky zvýšené dechové úsilí** → postupně nedostatečná alveolární ventilace → **hyperkapnie, RAc**

Funkční parametry

- snížení dynamických parametrů
- **↓FEV_1, ↓FVC, ↓Tiffenaův index (FEV_1/FVC)**
- **↑RV, TLC**
- normální difuzní kapacita pro O_2

Plicní emfyzém (rozedma plic)

= změna plicního parenchymu charakterizovaná úbytkem alveolárních stěn uvnitř acinů

- **zánik intraalveolárních sept** a v nich probíhajících cév vede ke **splynutí alveolů** ve větší vzdušné prostory, které jsou však nedostatečně prokrvené, a **vzniká porucha difuze** O_2 (protože se zmenšuje plocha pro difuzi)

Patogeneze

1. **kouření stimuluje alveolární makrofágy → produkce chemokinů →** neutrofily se dostávají do alveolů, kde zvýšeně produkují **elastázy a ROS** při oxidativním vzplanutí (+ se uplatňují **matrixové metaloproteázy** z makrofágů)
2. **kouření snižuje aktivitu α1-antitrypsinu** jakožto hlavního anti-proteolytického faktoru (inhibuje elastázu)

Typy emfyzému

A) Centroacinózní (obstrukční) typ

= **proximální postižení acinů** (postižena je hlavně oblast respiračních bronchiolů)

- vzniká hlavně u **kuřáků**, protože dochází k tzv. „**air trappingu**" při výdechu kvůli kolabování bronchiolů (ke kolabování dochází kvůli oslabení stěny chronickým zánětem)

B) Panacinární typ

- splývání alveolů po rozrušení interalveolárních sept
- typický u pacientů s deficitem α1-antitrypsinu

C) Distální typ

- postiženy jsou především konečné části acinů, a tím vzniká **riziko pneumotoraxu** při kašli (kdy se mohutně zvyšuje nitrohrudní tlak)

Cystická fibróza

= **AR** onemocnění, **mutace genu pro CFTR** (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) na p-raménku 7. chromozomu

- nejčastější smrtelné dědičné onemocnění bílé rasy (postižení umírají kolem 30 let)

Patogeneze

- CFTR protein (chloridový kanál) zajišťuje v respiračním systému transport Cl^- z ICT do lumen bronchu — tento přestup nepřímo (přes elektrochemický gradient) inhibuje ENaC pumpu, která pumpuje Na^+ z lumen do ICT, přičemž Na^+ je následováno vodou → za fyziologických okolností je díky funkčnímu CFTR řidší hlen v luminu
- při cystické fibróze dochází k poruše zabudování CFTR proteinu (chloridového kanálu) do cytoplazmatické membrány — **Cl^- se tedy hromadí v ICT** → v ICT je zápornější náboj, což stimuluje aktivitu ENaC → **Na a voda jsou více odčerpávány z lumina do ICT → vzniká hustý vazký hlen**, který stagnuje v dýchacích cestách, zvyšuje odpor dýchacích cest a je ideálním prostředím pro množící se bakterie
- v potních žlázách zajišťuje CFTR přestup Cl^- z potu (z vývodu potní žlázy) do ICT (čili naopak), ale ENaC zajišťuje přestup rovněž z potu do ICT — **při defektu CFTR se Cl^- hromadí v potu, a tím se tam hromadí i Na^+ → silně slaný pot** (kvůli tomu tzv. nemoc slaných dětí)
  - funkční parametry podobně jako u astmatu a CHOPN — **↑RV, ↑TLC, ↓FEV_1**

2. Restrikční poruchy

Plicní fibróza

= **restrikční onemocnění plic**, u něhož se **zvyšuje zastoupení vaziva** v plicním parenchymu → důsledkem je **↓compliance plic**

Klasifikace a příčiny

1. **Idiopatická plicní fibróza**
2. **Plicní fibróza ze známých příčin**
   - azbestóza, silikóza a další pneumokoniózy, alergická alveolitida, po ozáření plic, ARDS, vyvolaná toxickými plyny či cigaretovým kouřem, aspirační pneumonie, poléková (například po léčbě metotrexátem)
3. **Plicní fibróza z granulomatózy**
   - sarkoidóza (systémové granulomatózní onemocnění)

Patogeneze

- **v plicích vzniká zánětlivý proces, který je spjat s aktivací zánětlivých buněk a mimo jiné i <u>aktivací a zvýšenou proliferací fibroblastů</u>** → fibroblasty produkují kolagen a fibronektin → výsledkem je plicní fibróza
- příznaky:
  1. první se dostavuje **námahová dušnost**, později i **klidová dušnost**
  2. poslechový nález (**krepitace**)
  3. zprvu **latentní hypoxemie** (pouze při námaze), později **klidová hypoxemie (cyanóza)**, v konečném stádiu až **respirační insuficience II. typu (RAc)**

Funkční vyšetření plic

- je typické pro restrikční plicní onemocnění (stejně jako pneumonie) — **↓VC, ↓TLC, ↓↓FVC, ↓FEV_1** přičemž **Tiffenaův index je normální nebo zvýšený**
- snížení difuzní kapacity plic o více než 30% (měřené za pomocí CO)
- snížená compliance (projeví se na křivce tlak-objem)

Pneumonie

= akutní nebo chronický zánět plicního parenchymu nejčastěji na podlkadě infekčního agens

- příčiny:
  1. **infekční** — bakterie, viry, houby, paraziti
  2. **neinfekční (pneumonitida)** — aspirační, inhalační, alergická, poléková
- dělení dle lokalizace:
  A. **intersticiální zánět**
  B. **exsudativní zánět** s vyplněním alveolů zánětlivou tekutinou
- dělení dle kliniky:
  1) **komunitní pneumonie** — způsobeny komunitnímu původi (citlivější na ATB)
  2) **nozokomiální pneumonie** — způsobené nozokomiálními půdodci (rezistentnější na ATB) — ATB dle toho, zda se jedná o častnou (amoksiklav + gentamicin), nebo pozdní (karbapenemy + gentamicin)

Patogeneze

- při zánětu (ať už v intersticiu, nebo nahromaděním exsudátu v alveolech) dochází k:
  1. **↓compliance postižené plíce** → vyšší úsilí pro zajištění tlaků — **dyspnoe**
  2. **prodloužení difuzní dráhy pro dýchací plyny → hypoxemie**
  3. znemožnění výměny plynů v postižené plíci **— funkční plicní zkrat**, neboli **porucha poměru ventilace/perfuze (kdy je porušena ventilace, ale zachovaná perfuze) → vznik venózní příměsi → hypoxemie**
- důsledkem je **respirační insuficience I. typu** (hypoxemická) s normo- či hypokapnií — jedná se o restrickní onemocnění plic (čili se snížením FEV_1 i FVC, a tedy s normálním či vyšším Tiffenaovým indexem, s ↓VC, a tedy i ↓TLC)
- predispozice:
  A. **imunodeficit** (AIDS, podávání imunosupresiv, cytostatik) — pacient bude náchylnější na atypické bakteriální původce, na mykotické i parazitární infekce
  B. **kouření** — snižuje samočistící schopnost řasinkového epitelu dýchacích cest
  C. **cystická fibróza** — nahromadění hlenu představuje optimální prostředí pro infekci
- komplikace — **ARDS**, **přechod do respirační insuficience II. typu**, **sepse**, **plicní absces**, **pleurální výpotek** či **hrudní empyém**

ARDS

Charakteristika

- **cévní složka — ↑permeabilita alveolárních kapilár**
  → akumulace tekutiny v intersticiu i v alveolech, která je bohatá na proteiny (rozdíl oproti kardiogennímu edému plic)
- **epitelová složka — difúzní poškození epitelu alveolů, a tím porucha tvorby surfaktantu**

Hlavní příčiny ARDS (u 30-40% pacientů s těmito nemocemi)

1. **infekce** (50%) — lokalizované (plicní) nebo generalizované (sepse, septický šok, SIRS)
2. **trauma** — těžká poranění, šok, polytraumata, ikdyž přímo nezasahují hrudník (MODS), zhmoždění plic po poranění hrudníku
3. **aspirace žaludečního obsahu**

Další příčiny ARDS

1. **poškození ze strany alveolu** — vdechnutí toxických plynů a kouře (například při požáru), aspirace žaludečního obsahu, aspirace vody při tonutí, aspirace cizích těles, dlouhodobá inhalace vzduchu obohaceného kyslíkem s F_iO_2 40%
2. **poškození ze strany endotelu kapilár** — sepse a septický šok, DIC, pankreatitida
3. **ostatní příčiny —** virové, bakteriální, parazitární pneumonie, cirkulační šok, plicní embolie, rozsáhlé popáleniny, zhmoždění a poranění hrudníku, posttransfuzní komplikace (syndrom TRALI — transfusion related acute lung injury), poranění hlavy, otrava heroinem

- rozvoj příznaků má dlouho dobu latence — typicky se rozvíjí do 48 h po působení příčiny poškození (v 50% případů do 24 h); bezpříznakové období může trvat až 5 dnů

První symptomy

- prvním symptomem je **tachypnoe**, která přechází do **dyspnoe**
- p_aO_2 je už mezitím menší než 8 kPa → **hypoxemie** je první detekovatelnou objektivní specifickou změnou — hypoxemie u ARDS postupně přestává reagovat na terapii kyslíkem

Kritéria pro dg.

1. **akutní začátek, hypoxemie** (poukazuje na těžkou poruchu výměny O_2)
2. **bilaterální difuzní plicní infiltráty na frontálním snímku RTG, snížená poddajnost plic**
3. nepřítomnost zvýšeného tlaku v levé síni (**normální tlak v zaklínění**) → vylučuje plicní edém z důsledku postkapilární plicní hypertenze

- pro dg. ARDS a odlišení od akutního poškození plic (což je míň závažné) se používá **poměr p_aO_2/F_iO_2** (norm. asi 500 mm Hg) — když je **menší nebo roven 200 mm Hg, jedná se o ARDS**, když je v rozmezí 200-300 mm Hg, jedná se o akutní poškození plic
  - tento poměr vlastně říká, jak moc je efektivní oxygenoterapie u daného stavu, tzn. o jak moc se zvýší p_aO_2, když zvýšíme frakci kyslíku ve vdechovaném vzduchu

Patogeneze ARDS

1. **Exsudativní (akutní) fáze zánětu**
   a) **Stádium iniciace**
   b) **Stádium amplifikace**
   c) **Stádium poškození**
1. **Proliferativní (fibrotická) fáze**
2. **Fáze obnovy (reparace)**

Komplikace a důsledky ARDS

1. **plicní hypertenze (prekapilární)**
   - příčiny — mikrotromby a tromby, vazokonstrikce (tromboxany, leukotrieny aj.), perivaskulární edém
2. **zvýšený odpor dýchacích cest a snížená poddajnost plis → zvýšená dechová práce**
   - příčiny — hlavně poškození alveolů, zánětlivý edém, hypersekrece, bronchospazmy
3. **hypoxemie**
   - vzniká kompletně z poruch ventilace, poměru ventilace/perfuze (mrtvý prostor, zkraty) a difuze
   - pokud je poškozena schopnost plic kompenzační hyperventilací hypoxemii vyrovnat, nastává **hyperkapnie** → respirační insuficience II. typu → **hypoxická hypoxie**

Fluidotorax

= patologické nahromadění tekutiny v pleurální dutině (norm. 10-15 ml)

- dochází k němu, jestliže je **překročena kapacita lymfatického systému**
- může se zvýšit až na několik desítek litrů → pak **utiskuje plíci, dislokuje mediastinum a bránici**

Patogeneze

- parietální pleura je zásobena ze systémového oběhu a lymfa odtéká do mediastinálních uzlin; viscerální pleura je zásobena z malého plicního oběhu a lymfa odtéká do hilových uzlin
- proudění je řízeno koloidně osmotickým tlakem a hydrostatickým tlakem v cévách parietální a viscerální pleury; bílkoviny resorbovány lymfatickým systémem
- klinický obraz — dechové potíže, bolesti pleurálního charakteru, kašel
- rozdělení podle tekutiny v pleurální dutině:

a) transsudát

= nahromadění nezánětlivé tekutiny v pleurální dutině

- tekutina se do pleurální dutiny dostává:
  1) filtrací z kapilár v parietální pleuře
  2) z intersticia plic (hlavně při kardiogenním edému
  3) přes drobná spojení z dutiny břišní (při ascitu)
- příčiny:
  1. **levostranné srdeční selhání nejčastěji**
  2. **jaterní cirhóza** — pravostranný výpotek jako následek přesunu tekutiny přes bránici do pleurální dutiny v kombinaci s hypoproteinemií
  3. renální afekce — při **nefrotickém syndromu** je příčinou oboustranného výpotku snížení onkotického tlaku, při **akutním renálním selhání** hypervolemie a zvýšení kapilárního tlaku
  4. **Meigsův syndrom** — pravostranný výpotek, přítomnost ascitu a benigního tumoru ovaria
  5. **plicní embolie** — unilaterální výpotek v 30-50%, při zvýšení kapilárního tlaku v parietální pleuře

b) exsudát

= **nahromadění zánětlivé tekutiny** (zakalenější než transsudát — bohatější na bílkoviny)

- je důsledkem zánětlivých a nádorových procesů v plicích a pleuře
- příčiny:
  1. **infekce plicního parenchymu** — časná komplikace zánětlivého procesu bakteriálního nebo mykotického původu
  2. **pankreatitida**
  3. **subfrenický absces** — zánět přilehlé bránice se vzestupem její permeability, výpotek s leukocytózou
  4. **plicní embolie** — ischemie z druhotným postižením kapilární sítě
  5. **projev některých difuzních chorob pojiva** — revmatoidní artritida, SLE
  6. **maligní výpotek** — přítomnost nádorových buněk v tekutině

c) empyém

= hnisavá forma zánětu pohrudnice

- vzniká přímým šířením infekce z okolí, nebo v důsledku bronchopleurální píštěle
- klinický obraz — febrilní stav, bolest na hrudi, na RTG pleurický syndrom, hladinky plynu

d) hemotorax

= krev v pleurální dutině jako následek poranění hrudníku

- hematokrit v punktátu je vyšší o 50% oproti hematokritu v periferní krvi
- příčiny — trauma, ruptura pleurální adheze, operace, iatrogenní, maligní proces

e) chylotorax

= lymfa v pleurální dutině jako následek defektu ductus thoracicus

- dg. — průkaz TAG v pleurální tekutině, přítomnost chylomikronů → důsledkem je malnutrice a imunodeficit

Pneumotorax

= nahromadění vzduchu v pleurální dutině

- etiologie:
  1. spontánní — primární (u vysokých hubených, mladých mužů s výskytem PNO v rodině) a sekundární (následek komplikací CHOPN, cystické fibrózy, histocytózy X)
  2. traumatický — penetrující a nepenetrující (poranění jícnu, bronchiální ruptura, fraktury žeber)
  3. iatrogenní — transparietální aspirační biopsie, katetrizace v. subclavie, akupunktura, mechanická ventilace přetlakem
- typy:
  1. **otevřený pneumotorax** — vlivem porušené hrudní stěny nebo prasknutím emfyzematózní buly (zejména při distálním typu emfyzému) proniká do pleurální dutiny vzduch → protože se tlak v pleurální dutině vyrovná s tlakem atmosferickým, nebude v pleurální dutině podtlak nezbytný pro zachování rozepnuté plíce → **důsledkem je kolaps plíce směrem k hilu**
     - kromě kolapsu plíce dojde i k **akutnímu zúžení arterií** v postižené plíci, a ty tedy klado uvětší odpor cirkulaci — tím dojde k přesměrování oběhu do zdravé plíce, a proto nevzniká těžká hypoxemie (kterou bychom očekávali u funkčního plicního zkratu
     - zdravá plíce přijímá celý dechový objem — je na to potřeba větší tlakové změny = větší práce dýchacích svalů — dyspnoe
     - ventilační rzerva je významně snížena
  2. **ventilovaný (tenzní) pneumotorax** — při nádechu proniká do pleurální dutiny vzduch a při výdechu se defekt uzavírá, čímž se vzduch hromadí v dutině → pleurální tlak se stává pozitivní (místo normálně negativního) → vzduch nahromaděný v mediastinu **ultačuje orgány** a posouvá je směrem na **nepostiženou stranu → dochází ke kompresi druhostranné plíce, dýchacích cest i dutých žil**
     - tento typ je závažnější, protože vede k **výrazné hypoxemii a poruše činnosti srdce** (↓SV) — hrozí hypoxie organismu
- klinický obraz — náhlá bolest na hrudi s navazující dušností, neslyšené dýchání s bubínkovým poklepem
- dg. — na RTG kolabovaná plíce
- terapie — záleží na rozsahu kolabované plíce a stavu uzávěru otvoru, kterým proudí vzduch, při uzavření otvoru dojde k absorpci vzduchu a reexpanzi kolabované plíce → nemocného sledujeme; rozsáhlý PNO s dechovými obtížemi či při přetlakovém PNO → hrudní drenáž

91 — Hypoxie organismu

KLASIFIKACE. STAVY AKUTNÍ A CHRONICKÉ HYPOXIE JEDNOTLIVÝCH ORGÁNŮ (KOMPENZAČNÍ REAKCE). PATOFYZIOLOGIE KYSLÍKOVÉ TERAPIE (STRUČNĚ).

- **hypoxie** = stav, kdy je v organismu nebo jeho části nedostatek O_2 pro tkáňový metabolismus (pro tvorbu ATP)
- **hypoxemie** = snížení obsahu O_2 v arteriální krvi (p_aO_2 < 75 mm Hg, < 10 kPa)
  - pozor, u hypoxické hypoxie je snížený obsah O_2 v krvi kvůli sníženému p_aO_2, ale u anemické hypoxie je rovněž hypoxemie, přestože p_aO_2 je normální
  - respirační systém prakticky nereaguje na pokles p_aO_2 až do 60 mm Hg (8 kPa)
- **latentní hypoxemie** = p_aO_2 v klidu je v normě, ale klesá při zátěži
- **asfyxie** = zástava dechu a srdeční činnosti při postupující hypoxii, kdy je v organismu nedostatek O_2 a hromadí se CO_2;

  = stádium sufokace, zástavě předchází ochabnutí svalů, hypotenze, arytmie
- **sufokace** (dušení) = nedostatek O_2 provázený hromaděním CO_2 (plicní edém, uzávěr horních cest dýchacích…)

- **spotřeba O_2 v klidu — 250 ml/min** (350 l/den), při intezivní činnosti 10x až 30x více
- **metabolický ekvivalent kyslíku** = spotřeba 3,5 ml/kg/min O_2
- **energetický ekvivalent kyslíku** = průměrné množství energie uvolněné při spotřebě 1 l O_2 (20,1 kJ/l)
- neexistují rezervy kyslíku — je nutná stálá dodávka, její přerušení vede ke klinické smrti
- tělo ale přece má jisté zásoby, které při klidové spotřebě vystačí na 5 min (O_2 v plicích a v krvi)

Fyziologické hodnoty krevních plynů

• parciální arteriální tlak O_2	**p_aO_2**	**10–13,3 kPa (75-100 mm Hg)**
• parciální arteriální tlak CO_2	**p_aCO_2**	**5,3 ± 0,5 kPa**
• saturace Hb O_2	**SpO_2**	**97%**
• parciální venózní tlak O_2	**p_vO_2**	**5,3 kPa**
• parciální venózní tlak CO_2	**p_vCO_2**	**6,1 kPa**

Význam kyslíku

- 85-90% O_2 je spotřebováno na aerobní energetický metabolismus pro výrobu ATP (nejvyšší spotřeba O_2 je v mitochondriích) — potřebné pro udržení iontových gradientů, pro funkci kontrolních elementů, pro biosyntézu
- mitochondrie jsou schopny produkovat potřebné množství ATP, když je pO_2 **vyšší než 0,13 kPa** (tzv. **kritická tenze kyslíku**)

Kyslíkový transportní mechanismus

- v 1 l krve je fyzikálně rozpuštěno 5 ml O_2 (závisí na p_aO_2 v alveolech), což ale pro potřeby organismu nestačí — transportní kapacita krve pro O_2 je navýšena Hb
- faktory transportu plynů v krvi:
  4. celkový obsah Hb (a jeho kvalita)
  5. afinita Hb k O_2 (resp. látky ovlivňující tuto afinitu)
  6. perfuze (neboli prokrvení)
  7. gradient pO_2 mezi kapilárami a mitochondriemi

- na přenosu O_2 do tkání se účastní Hb obsažený v ery — důvodem je nízká rozpustnost O_2 v krvi a velmi pomalá difuze
- 1 molekula Hb váže 4 molekuly O_2 → 1 g Hb váže 1,34 ml O_2 — tedy celkový obsah O_2 v Hb je 1,34 ml/g · 150 g/l = **200 ml O_2/l krve**

pO_2 vzduchu	160 mm Hg
pO_2 alveolů	100 mm Hg
pO_2 tepen	95 mm Hg
pO_2 mitochondrií	1 mm Hg

Mechanismus

- Hb naváže O_2 v plicích, kde je vysoký obsah O_2 (vysoký pO_2 — asi 13 kPa) → dojde téměř k 100% saturaci Hb → transport krví do tkání, kde je nízký obsah O_2 → O_2 je uvolněn z vazby na Hb pro potřeby tkáňového metabolismu
- **účinnost** přenosu O_2 je charakterizována **sigmoidním průběhem saturační křivky** — účinné vychytávání v plicích (vysoká afinita k O_2) a účinné uvolňování ve tkáních (nízká afinita)
- vazebná křivka Hb — rozdíl mezi oběhma dýchacími plyny (tj. O_2 a CO_2) spočívá ve vztahu parciálních tlaků obou plynů k vazbené kapacitě:
  - CO_2 — lineární závislost
  - O_2 — sigmoidní závislost — zabezpečuje rychlé sycení při malých změnách p_aO_2, plató umožňuje pokles p_aO_2 v alveolech z původní hodnoty 100 na 60 mm Hg, aniž by současně významně pokleslo sycení Hb kyslíkem
- Hb reaguje na požadavky tkání na dodávku O_2 prostřednistvím **allosterického přechodu** — vazba O_2 na první podjednotku Hb (pomalá — **T-konformace**) změní konformaci molekuly, takže vazby na zbývající tři podjednotky jsou rychlé a účinné (**R-konformace**)
- **Bohrův efekt** — snížení pH ve tkáních, signalizující nedostatek O_2 pro tkáňový metabolismus, podporuje deoxygenaci Hb
  - **posun saturační křivky doporava — snížení afinity → lepší uvolňování ve tkáních**
    - při ↓pH, ↑TT, ↑CO_2, ↑2,3-BPG
  - **posun saturační křívky doleva — zvýšení afinity → horší uvolňování ve tkáních**
    - při ↑pH, ↓TT, ↓CO_2, otrava CO (300x vyšší afinita než O_2)
- **Mb** — **zásobárna O_2** — ve tkáních vyžadujících velké zásoby O_2 pro krytí vysokých energetických nároků (**svaly**, **srdce**) — ve svalu relativně pevná vazba mezi Mb a O_2, kdy je O_2 uvolněn teprve tehdy, když jeho obsah (pO_2) významně poklesne intenzivní svalovou prací

Regulace dýchacích plynů v organismu

- **periferní chemoreceptory** (glomus caroticum, chemoreceptory v arcus aortae, intersticiální buňky kůry ledvin) **— reagují na změny O_2**
- **centrální chemoreceptory** (ventrální část medully oblongaty) — **reagují na změny CO_2**
  - CO_2 snadno prostupuje přes HEB, v liquoru dochází k reakci **$CO_2 + H_2O \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow H^+ + HCO_3^-$** a právě ↓pH (↑$H^+$) podráždí chemoreceptory, které pak vedou aferentní signály k dýchacích svalům atd.
- **arterioly** — schopny reagovat na pO_2 **vazokonstrikcí či vazodilatací**
- **ery** — reagují na déletrvající změny pO_2 **změnami koncentrace 2,3-BPG** a následnými změnami afinity Hb k O_2

Hypoxie

= stav, kdy je v organismu nebo jeho části nedostatek O_2 pro tkáňový metabolismus (pro tvorbu ATP)

Příčiny hypoxie

1. **porucha ventilace (hypoventilace)** — alveolární ventilace nedostačuje metabolickým potřebám, klinicky vede k hypoxemii (p_aO_2 < 10 kPa) a hyperkapnii (p_aCO_2 > 6 kPa) — respirační systém reaguje na až pokles p_aO_2 pod 8 kPa
   - příčiny — porucha regulačních center, nervových motorických drah či poruchy dýchacích svalů, deformity hrudníku, poruchy plicních funkcí (resp. parenchymu)
2. **porucha difuze** — klinicky vede k hypoxemii, méně často k hyperkapnii
   - příčiny — prodloužená difuzní vzdálenost (plicní edém, intersticiální fibróza), zmenšení difuzní plochy (emfyzém, resekce, pneumonie…), zmenšení tlakového gradientu (poruchy ventiliace…), zkrácení kontaktního času na alveolokapilární měmbráně (hyperkinetická cirkulace)
3. **porucha ventilace/perfuze** (alveolární mrtvý prostor) **až zkrat** (venózní příměs až kompletní zkrat) — klinicky vede k hypoxemii, méně často k hyperkapnii (příčinou hyperkapnie je vždy porucha ventilace)

- nejdůležitějším důsledkem všech příčin je ohrožení aerobního metabolismu buněk — některé buňky mohou krýt energetickou potřebu odbouráním glukózy na kys. mléčnou (anaerobní metabolismus — nepatraná energetická účinnost 2:36 molekul ATP) a disociace kys. mléčné na lakát vede k **MAc** — nakonec vede k omezení funkce buněk a jejich ireverzibilnímu poškození
- hypoventilace, respirační poruchy a oběhová insuficience způsobují **cyanózu (když střední koncentrace deoxyHb v kapilárách dosáhne 50 g/l)**
- při hypoventilaci a respiračních poruchách je u **arteriální krev hypoxická**, mluvíme tedy o **centrální cyanóze**

Klasifikace hypoxie dle příčin (Barcroftovo rozdělení)

1. **Hypoxická (respirační) hypoxie**
2. **Anemická (transportní) hypoxie**
3. **Stagnační (cirkulační) hypoxie**
4. **Histotoxická hypoxie**

State	p_aO_2	p_aCO_2	extrakce O_2	$c_a\ O_2$ (% O_2)	$c_v\ O_2$ (% O_2)
Norm.	100 mm Hg	40 mm Hg	60 ml/l	200 ml/l	140 ml/l
Hypoxická	↓	↑	n	↓	↓
Anemická	n	↓	n	↓	↓
Stagnační	n	↓	↑	n	↓
Histotoxická	n	↑	↓	n	↑

1. Hypoxická (respirační) hypoxie

- nízká tenze O_2 v arteriální krví ($p_aO_2 < 13$ kPa) → snížení saturace Hb, a proto i obsah O_2 v krvi; extrakce normální — proto je nízký tlak O_2 ve venózní krvi jakožto i nízká saturace ve venózní krvi; obsah O_2 je samozřejmě taky nižší
- postihuje všechny orgány — systémová hypoxie
- příčiny:
    1. **nízký pO_2 ve vdechovaném vzduchu (vysokohorské prostředí)**
        - ve výšce se nemění procentuální zastoupení O_2 ve vzduchu (21%), ale celkový tlak vzuchu, a tedy i kyslíku, výrazně klesá
        - **akutní vysokohorská nemoc** — soubor příznaků vznikající při pobytu ve vysoké nadmořské výšce, jsou jimi:
            - **edém plic** — vzniká zejména pokud je vstup do vysoké nadmořské výšky spjat s fyzickou námahou — vzniká, protože některé plicní arterie nemají dostatečnou svalovinu, aby se při hypoxii stáhly → tlak poté poškozuje stěnu kapiláry, a to vede k přesunu tekutiny i krevních buněk do intersticia, potažmo do alveolů
            - **edém mozku** — vzniká jako důsledek vazodilatace mozkových arteriol při hypoxii mozku → do kapilár se dostává více krve, která na kapiláry působí vyšším tlakem → zvýšený přesun tekutiny do mozku
            - **zvracení a časté močení → dehydratace** (také ustupuje pocit žízně)
    2. **srdeční vady s pravo-levými zkraty**
    3. **onemocnění plic a orgánů** (které zajišťují ventilaci a perfuzi) — pneumotorax, astma bronchiale, CHOPN, cystická fibróza…)
- příznaky:
    - **centrální cyanóza** — vysoká koncentrace deoxyHb v arteriální krvi

2. Anemická (transportní) hypoxie

- vzniká v důsledku **nedostatečného množství funkčního Hb** (ať už celkové snížené množství Hb, tj. klasická anemie, anebo defektní Hb, tj. hemoglobinopatie)
- **p_aO_2 je normální, protože funkce plic, tlak v alveolech i saturace Hb jsou normální** (prostě není dostatek kvalitního transportního mechanismu) — proto je obsah O_2 v krvi snížen, a protože je extrakce zachována, p_vO_2 bude (o to) nižší
- základním znakem je **arteriální hypoxemie** — v krvi je nízký obsah O_2, ačkoliv jeho tlak je normální; důležité také je, že saturace je normální, a proto nám je oxymetr u anemické hypoxie naprd
- v průběhu kapiláry tenze O_2 velmi rychle klesá (**kapilárně-mitochondriální gradient je snížen**)
- příčiny:
    1. **anémie (sideropenická, megaloblastická)**
        - viz otázky 47 a 48
    2. **otrava CO**
        - CO se váže až 300x silněji k Hb a vzniká karboxyHb, který není schopen vázat O_2 (ten první), zbylý O_2 se váže k Hb silněji, což zhoršuje jeho difuzi
        - ostatní plyny jsou v normě, a proto nejsou aktivovány chemoreceptory
        - příznaky — bolesti hlavy, zmatenost, nauzea a zvracení
        - léčba — oxygenoterapie, hyperbarická komora

3. **methemoglobinemie**
    - dochází k oxidaci železa v Hb z forma Fe^{2+} na Fe^{3+}
    - nejčastěji vzniká u novorozenců, když pijí vodu v vysokým obsahem dusičnanů — ty se přeměňují na dusitany a vedou k oxidaci Fe (zatím nemají aktivní NADPH-dependentní methemoglobin-reduktázu)
    - léčba — methylenová modř

3. Stagnační (oběhová) hypoxie

- způsobena **celkovou nebo místní poruchou cirkulace (perfuze)**, zatímco složení arteriální krve je normální
- příčiny — **šok, ischemie (snížení průtoku krve tkání) nebo stagnace krve způsobená tvorbou ateromů, embolií, obliterací cév nebo srdečním selháním**
- příznaky — studené a bledé (z ischemie) nebo cyanotické (stagnace) akry; při lokálním postižení intenzivní bolest (klaudikulační bolest, bolest při IM)

4. Histotoxická hypoxie

- vzniká, když **tkáně nejsou schopny utilizovat O_2**
- arteriální krev je normální, ale **extrakce je snížená**, a proto ve venózní krvi je větší p_vO_2 i saturace Hb → narůžovělá barva kůže
- dochází k tomu **při intoxikaci kyanidy, kobaltem, akoholem, jedy**
- příznaky — narůžovělá barva kůže, zvýšená citlivost na chlad (netvoří se ATP, tudíž ani teplo), nevolnost, zvracení, bolesti hlavy, dušnost, křeče

Projevy hypoxie obecně

1. **fáze** — výrazné dechové úsilí, neklid, pocení, poruchy kognitivních funkcí, převaha sympatiku (hypotenze, tachykatdie, arytmie)
2. **fáze** — cyanóza, hypoxie a hyperkapnie (projeví se centrálním tlumivým vlivem), převaha parasympatiku (hypotenze, bradykardie)
3. **fáze** — výrazná cyanóza, poškození nervové a srdeční tkáně, ztráta vědomí, extrémní bradykardie, zástava oběhu **(cyanóza není u anemické a histotoxické!)**

Buněčná reakce na hypoxii

- buňky přecházejí na **anaerobní glykolýzu** — produkce 2 ATP na molekulu glukózy (18x méně energie) + laktát (způsobuje acidózu)
- nedostatek ATP pak vede k poruchám Na/K-pump a udržení iontových gradientů na membránách (pumpy sežerou až 60% energie) → poruchy svalových a nervových funkcí, ↑Ca^{2+} vede k ireverzibilnímu poškození buněk — v závislosti na rychlosti se hypoxie může projevit jako apoptóza, či nekróza

1. **exprese HIF (hypoxia-inducible factors)**
    - **VEGF** (vascular endothelial growth factor) — indukce růstu nových cév — zajištění lepšího zásobení hypoxické tkáně
    - **p53** — omezení proliferace buněk, dokud neskončí stresové podmínky
2. **sekrece EPO v ledvinách** → nové ery a více Hb
3. **↑2,3-BPG v ery**

Kompenzační reakce na hypoxii

- během sekund:
    1. **pokles p_aO_2** → stimulace periferních chemoreceptorů → aferentace do dechového centra → eferentace k dechovým svalům → **hyperventilace**
    + aktivace sympatiku → tachykardie a zvýšení kontraktility → ↑SV
- během hodin:
    2. **hromadění 2,3-BPG → posun křivky Hb doprava → lepší uvolňování O_2 ve tkáních**
- během týdnů:
    3. **zvýšená sekrece EPO → zvýšení počtu ery a Hb**
- přestože kompenzační mechanismy mohou kompenzovat mírnou hypoxii úplně (latentní hypoxie), bude hypoxie vždy provázena **snížením aerobní kapacity (↓V_{O2max}), tj. snížení maximální dosažitelné hodnoty spotřeby O_2 při fyzické námaze**

Patofyziologie kyslíkové terapie

- základním pravidle terapie je primárně odstranit vyvolávající příčinu hypoxie (například odstranit pneumotorax, rozpustit trombus), ale to však není vždy možné, a proto přichází na scénu oxygenoterapie
- cílem oxygenoterapie je **obnovení dostatečného kapilárně-mitochondriálního gradientu pro O_2**
- **oxygenoterapie nepomůže při:**
    1. **pravolevé srdeční zkraty** — protože část krve vůbec neprotéká plícemi
    2. **funkční pravolevé plicní zkraty** — protože část krve protéká neventilovanou oblastí
    3. **ischemické stavy** — protože když tkáň není perfundována, nepomůže sebemenší obohacení krve o kyslík (pomoci můžou velmi vysoké parciální tlaky při hyperbarické oxygenoterapii)

1. **Normobarická oxygenoterapie** — inhalace vzduchu obohaceného kyslíkem nebo inhalace čistého kyslíku
    - cílem je většinou ↑saturace Hb a nikoliv ↑p_aO_2 (ten je dán množstvím rozpuštěného kyslíku v plazmě)
2. **Hyperbarická oxygenoterapie** — inhalace vzduchu v hyperbarické komoře, ve které je zvýšen tlak vzduchu, a pacient vdechuje čistý kyslík (kyslíkovou maskou)
    - významně se zvyšuje množství rozpuštěného kyslíku v plazmě, a tím p_aO_2 až na 300 kPa → stačí už jen fyzikálně rozpuštěný kyslík a Hb je k ničemu (je i ve venózní krvi saturován na 100%)
    - používá se při:
        1. **otravě CO** — při normobarické oxygenoterapii by množství fyzikálně rozpuštěného kyslíku bylo malé, a protože má CO vyšší afinitu k Hb, i přes dobrou saturaci zbylého Hb by pacient stále trpěl hypoxií
        2. **terapie anaerobních infekcí**
    - rizikem je ale **toxicita kyslíku** (proto lze hyperbarická oxygenoterapie provádět jen krátce) — závisí to na p_aO_2 a délce expozice tkání zvýšeným p_aO_2

Patologie navozená oxygenoterapií

1. Útlum dechového centra

- nemocní s respirační insuficiencí mají ↓$p_aO_{ě}$, který jim (při poklesu hlavně pod 8 kPa) zajišťuje výraznou stimulaci dechového centra přes periferní chemoreceptory
- P s hypoxemií a hyperkapnií, tedy RAc — oxygenoterapie vede k útlumu periferních chemoreceptorů, a tím i k útlumu dechového centra → pacient snižuje dechové úsilí → výrazné prohloubení hyperkapnie → to ještě více tlumí dechová centra = bludný kruh

2. Barotrauma (tlakové poškození)

- pneumotorax
- podkožní emfyzém → pneumomediastinum

3. Volumotrauma (objemové poškození)

- poškození plic z důvodu přetížení (přepnutí) fungujících alveolů objemem dodávaného vzduchu při:
  - ARDS, kde je velká část alveolů atelektatická nebo vyplněná tekutinou
  - stavech, kde je část rozepjatých alveolů schopných přijímat mechanicky dodávaný vzduch nebo kyslík malá

4. Toxické účinky kyslíku

- normální parciální tlak O_2 je 150 mm Hg, kritická hodnota 300 mm Hg (= 40% O_2 v atmosféře, při normálním tlaku)
- více než 50% O_2 lze podávat bez následků jen několik dní, pak se projeví toxicita O_2
  - O_2 je toxický, protože vytváří ROS, a tím způsobuje lipoperoxidaci ve tkáních, ale i oxidativní poškození intercelulárních a intracelulárních struktur
  - **jako první bývají postiženy plíce — porušení alveolokapilární membrány → zvýší propusnost → průnik tekutin a proteinů + aktivují se zánětlivé procesy a ↓surfaktant → kolaps alveolů a edém, zánět, atelektáza (způsobí zkrat)**
  - **retrosternální fibroplazie s následnou slepotou u novorozenců** — ve sklivci je indukován fibrotický proces, který způsobuje odchlípnutí sítnice
  - útlum krvetvorby, vznik anemie
- opatření — omezit oxygenoterapii na nejnižší účinnou koncentraci a jen na dobu hypoxemie

1. akutní otrava kyslíkem — Paul-Bertův efekt

- 1-2 minutové záchvaty křečí a bezvědomí — následek vazokonstrikce mozkových cév, oxidativního poškození mozkové tkáně (obsahuje hodně lipidů)
- křeče začínají záškuby kolem úst a postupně se šíří, klesá TF, dýchání se zastavuje v inspiriu (apneusis)
- po odnětí masky křeče ustanou a postižený se zvpamatuje bez zjevných následků

2. chronická otrava kyslíkem — Lorrain-Smithův efekt

- toxické účinky zvýšeného pO_2 se neprojeví dříve jak za 1-2 dny
- **retrosternální dráždění a bolest, kašel, dušnost, pokles vitální kapacity, dechového objemu, nárůst odporu v dýchacích cestách, zpočátku tachypnoe, pak bradypnoe a bradykardie**
- v patogenezi se uplatňují spasmus bronchů a zvýšená bronchiální sekrece, ztluštění alveolární membrány, kolaps alveolů, edém plic, prostup leukocytů, bronchopneumonie (vyskytují se absorpční atelektázy — kyslík se vstřebává

rychleji než vzduch; endotel plicních kapilár je zranitelnější než epitel alveolů a selhává dříve)

- při oxygenoterapii je nutno respektovat následující kritické hodnoty:
  - kritická koncentrace O_2, pod níž ještě nedochází ke komplikacím — tj. asi 40% obsah O_2 v dýchané směsi (odpovídá hodnotě 300 mm Hg, 40 kPa)
  - dýchání vzduchu s koncentrací O_2 více jak 50% je bez následků možené jen po několik dní, pak se objevují toxické účinky kyslíku
  - hyperbarická oxygenoterapie, při níž se za přetlaku používá 100% O_2 — je možné podávat jen několik hodin

92 — Patofyziologie respirační insuficience

+ RESPIRAČNÍ PORUCHY ABR

Respirační insuficience

= **selhávání dechových funkcí**, při nemž není dýchací ústrojí schopno zabezpečit dostatečnou výměnu plynů

- je způsobena akutními i chronickými postiženími plic nebo poruchami dýchání
- **hlavním kritériem jsou hodnoty krevních plynů v arteriální krvi — vždy ↓p_aO_2** a někdy i ↑p_aCO_2 (na základě toho dělíme respirační insuficienci na I. a II. typ), ale může být normální, nebo i snížené
  - **↓p_aO_2 → ↓saturace Hb** (druhý méně specifický znak respirační insuficience) → ↓obsah O_2 v krvi
  - při poklesu p_aO_2 pod 10 kPa se dostáváme na strmou část křivky Hb — tj. klinicky významné stavy respirační insuficience

Klinické příznaky

- **cyanóza** — více než 50 g/l redukovaného Hb — rozhoduje absolutní množství
- **námahová či klidová dušnost**
- **únava** atd.

Klasifikace respirační insuficience

- podle projevů:
  1. **latentní** — hodnoty krevních plynů v klidu jsou normální, zhoršují se při zátěži
  2. **manifestní** — hodnoty krevních plynů jsou patologické již v klidu (↓pO_2)
- podle trvání:
  1. **akutní** — náhlý vznik (aspirace cizího tělesa, pneumotorax, astmatický záchvat)
  2. **chronická** — pomalu progredující (projevy komenzace CHOPN, plicní fibrózy…)
  3. **chronická s akutním zhoršením** — exacerbace CHOPN
- podle hloubky postižení:
  1. **respirační insuficience I. typu (hypoxemická, parciální) — ↓p_aO_2 a normální nebo dokonce ↓p_aCO_2**
     - u chorob s postižením plicního parenchymu (například ARDS, plicní fibrózy, pneumonie, plicní edém, krvácivé stavy, plicní embolie)
     - typický abnormální RTG nález v plicním parenchymu
     - hypoxie stimuluje přes periferní chemoreceptory dýchací centrum a následná hyperventilace vede k hypokapnii (CO_2 prostupuje snáze než O_2)
     - **hypoxemie** → vazokonstrikce plicního řečiště → zvýšení tlaku krve v plicích působí **plicní hypertenzi** — chronická vazokonstrikce → zátěž pro pravou srdeční komoru **→ možný rozvoj cor pulmonale**
     - hyperventilace → ↓CO_2 v arteriální krvi → ↓H_2CO_3 v krvi ~ ↓H^+ → RAl
  2. **respirační insuficience II. typu (ventilační, globální) — ↓p_aO_2 a ↑p_aCO_2** (kompenzovaná nebo dekompenzovaná RAc)
     - hlavní příčinou je hypoventilace, nebo nepoměr ventilace/perfuze
       - například CHOPN, postižení hrudní stěny a pleurální dutiny (pneumotorax), útlum dechového centra (intoxikace, trauma), nervosvalové poruchy

(myastenia gravis), myopatie dýchacích svalů, alveolární dysfunkce, městnavé srdeční selhání

- nebezpečí hyperkapnie
  - útlum CNS (včetně dechového centra)
  - vazodilatace v CNS → pokles intrakraniálního tlaku

Příčiny

1. **pulmonální**
   1. **poruchy obstrukční** (laryngospazmus, nádor, infekční edém)
   2. **poruchy restrikční** (pneumonie, fibróza)
   3. **poruchy perfuze**
   4. **poruchy kongestivní** (plicní edém)
   5. **poruchy alveolo-respirační** (mrtvý prostor, zkrat, snížená difuzní kapacita)
2. **extrapulmonální**
   1. **porucha ventilace** (obstrukce horních cest dýchacích)
   2. **poruchy regulace dýchání**
   3. **slabost nebo paralýza dýchacích svalů** (předávkování některými léky, poranění míchy, poliomyelitis, svalová dystrofie, poruchy mozkového kmene)
   4. **poranění hrudníku** (fraktury žeber, popáleniny)
   5. **porucha poměru ventilace/perfuze** (CHOPN, restriktivní onemocnění, těžké pneumonie, atelaktázy)
   6. **poruha difuze** (plicní edém)
   7. **RDS, ARDS**

Rozdělení poruch podle patofyziologických stavů

- existují 4 mechanismy vedoucí k poklesu p_aO_2:

1. **lokální nebo celková alveolární hypoventilace**
   - způsobí, že v hypoventilovaných alveolech je nižší p_aO_2

   a) **restrikční onemocnění plic** — pneumonie, atelektáza, TBC, sarkoidóza, pneumokonióza, fibróza, silikóza

   b) **obstrukční onemocnění plic** — CHOPN, astma, cystická fibróza, bronchiektazie

   c) **extraparenchymální příčiny hypoventilace — poruchy hrudní stěny** (pneumotorax, obezita, kyfoskolióza, Běchtěrevova nemoc), **poruchy neuromuskulární dráždivosti** (myastenia gravis, paréza bránice, poškození cervikální míchy, záněty dýchacích svalů), **poruchy CNS** (poruchy dechového centra)
2. **ventilačně-perfuzní nerovnováha**
   - hypoventilace jednoho alveolu nikdy dostatečně nekompenzuje hypoventilaci jiného alveolu z hlediska O_2 → mrtvá ventilace (alveoly jsou ventilovány, ale nejsou perfundovány)
   - u hypoventilovaných alveolů mají cévy vazokonstrikci, nicméně jsou i stavy, kdy je narušena ventilačně-perfuzní nerovnováha, protože jsou hypoventilované alveoly perfundovány (tedy není vazokonstrikce) — například u **septického šoku** či jiného vazodilatačního šoku, u **hepatopulmonálního syndromu** (vede k ortodeoxii)
3. **přítomnost pravolevého funkčního plicního nebo srdečního zkratu**
   - plicní zkrat je patologický stav, kdy krev proteče plícemi, ale nepřijde do kontaktu s alveolárním vzduchem — jedná se o funkční stav (nikoliv anatomický)

- dochází k tomu u nevzdušné, ale perfundované plíce:
    1. **atelektáza**
    2. **plicní edém s tekutinou v alveolech**
    3. **pneumonie s exsudátem**
    4. **kolaps plic při pneumotoraxu**
    5. **nádorové metastázy**
    6. **plicní embolie** (způsobí, že se zvýší odpor a krev pod vysokým tlakem proudí do spojek s bronchiální cirkulací a z nich do plicních vén)

4. **ztluštění alveolo-kapilární membrány**
    - CO_2 lépe difunduje než O_2
    - ke ztluštění membrány dochází při edému plic, fibróze, ARDS
    - ke snížení plochy pro difuzi dochází při emfyzému

Porucha transportu dýchacích plynů

1. nedostatečnost respirační a oběhová — celková oběhová nedostatečnost (↓MSV) nebo porucha v malém oběhu
2. snížená kapacita krve pro dýchací plyny — nedostatek (anemie) nebo znehodnocení Hb (otrava CO)
3. porucha ve výměně plynů mezi krví a tkáněmi — snížení utilizace kyslíku tkáněmi (otrava HCN)

Klinický obraz respirační insuficience

- nespecifický!

1. příznaky primárního onemocnění
2. příznaky hypoxemie a/nebo acidózy — dušnost, cyanóza
3. postižení CNS — neklid, úzkost, dezorientace zmatenost, poruchy vědomí
4. postižení KVS — tachykardie, arytmie, ischemie myokardu, cor pulmonale
5. orgánové selhávání — ledviny, játra
6. respirační kachexie

93 — Patofyziologie hypoxemie při onemocnění respiračního traktu

PŮSOBENÍ NA ORGANISMUS (AKUTNÍ A CHRONICKÉ)

Hypoxemie

= **snížení obsahu O_2 v krvi** — může, ale nemusí, být provázeno ↓p_aO_2 pod 10 kPa

- hypoxemii **pozorujeme vždy při respirační insuficienci I. i II. typu**
  - respirační insuficience II. typu je zpravidla následek snížené ventilace (porucha ventilace/perfuze, plicní zkrat ani porucha difuze zpravidla nevedou k respirační insuficienci II. typu)
- je **jednou z možných příčin hypoxie** tkání a organismu
- příčiny:
  1. následek těžkého onemocnění respiračního systému — asthma, CHOPN, CF, těžká pneumonie, fibróza, sarkoidóza, pneumokonióza
  2. následek plicního edému (kardiální, nekardiální, ARDS)
  3. následek onemocnění srdce
  4. následek poruchy dýchání (spjato s hypoventilací) — pneumotorax, kyfoskolióza, Běchtěrevova choroba, útlum dechového centra, zánět dýchacích svalů, myastenia gravis, přerušení krční míchy, paréza bránice
  5. následek dýchání vzduchu s nízkým atmosferickým tlakem

Akutní působení hypoxemie

- **při intersticiálních procesech a poruchách difuze (respirační insuficience I. typu):**
  — například pneumonie, fibróza, edém, embolie
  - **hypoxemie může stimulovat dechové centrum** (přes periferní receptory, které reagují na pokles p_aO_2 — glomus caroticum a arcus aortae) **a vést k hyperventilaci** — pak může být provázena hypokapnií
  - je snížena saturace Hb a vyšší procento deoxyHb (nad 50 g/l) způsobuje **cyanózu centrálního typu**
- **při hypoventilaci a současné hyperkapnii (respirační insuficience II. typu):**
  — například CHOPN, postižení pleury, útlum dechového centra, nervosvalové poruchy, alveolární dysfunkce, městnavé srdeční selhání
  - následkem je **hyperkapnie → RAc** — projeví se působení Ac na organismus
    - v CNS — dezorientace, spavost, spánková inverze, zpomalené reakce + při vyšším vzestupu p_aCO_2 **tlumivý účinek na dechová centra** (narkotický účinek) → ještě větší zhoršení (bludný kruh)
    - hyperkapnie vede k **vazodilataci** → edém mozku; teplá a prokrvená kůže

Chronické působení hypoxemie

- **stimuluje tvorbu EPO → více ery → polyglobulie přispívá cyanóze** (máme více ery, a tím í více Hb, ale vzhledem k primárnímu onemocnění se nebude oxygenovat, takže dříve dosáhneme >50 g/l deoxyHb) + **polyglobulie zvyšuje viskozitu krve → trombofilní stav** (možný vznik DIC)
- **anaerobní metabolismus = více laktátu → vede k MAc** (snížené pH postunuje křívku Hb doprava → lepší uvolnění O_2 do tkání — tzn. nesnižovat Ac terapeuticky)

Kompenzační reakce na hypoxii

- během sekund:
    1. **pokles p_aO_2** → stimulace periferních chemoreceptorů → aferentace do dechového centra → eferentace k dechovým svalům → **hyperventilace**
       + aktivace sympatiku → tachykardie a zvýšení kontraktility → ↑SV
- během hodin:
    2. **hromadění 2,3-BPG → posun křivky Hb doprava → lepší uvolňování O_2 ve tkáních**
- během týdnů:
    3. **zvýšená sekrece EPO → zvýšení počtu ery a Hb**
- přestože kompenzační mechanismy mohou kompenzovat mírnou hypoxii úplně (latentní hypoxie), bude hypoxie vždy provázena **snížením aerobní kapacity (↓V_{O2max}), tj. snížení maximální dosažitelné hodnoty spotřeby O_2 při fyzické námaze**

Příčiny hypoxemie

1. **porucha ventilace (hypoventilace)** — alveolární ventilace nedostačuje metabolickým potřebám, klinicky vede k hypoxemii (p_aO_2 < 10 kPa) a hyperkapnii (p_aCO_2 > 6 kPa) — respirační systém reaguje na až pokles p_aO_2 pod 8 kPa
    - příčiny — porucha regulačních center, nervových motorických drah či poruchy dýchacích svalů, deformity hrudníku, poruchy plicních funkcí (resp. parenchymu)
2. **porucha difuze** — klinicky vede k hypoxemii, méně často k hyperkapnii
    - příčiny — prodloužená difuzní vzdálenost (plicní edém, intersticiální fibróza), zmenšení difuzní plochy (emfyzém, resekce, pneumonie…), zmenšení tlakového gradientu (poruchy ventiliace…), zkrácení kontaktního času na alveolokapilární měmbráně (hyperkinetická cirkulace)
3. **porucha ventilace/perfuze** (alveolární mrtvý prostor) **až zkrat** (venózní příměs až kompletní zkrat) — klinicky vede k hypoxemii, méně často k hyperkapnii (příčinou hyperkapnie je vždy porucha ventilace)

- nejdůležitějším důsledkem všech příčin je ohrožení aerobního metabolismu buněk — některé buňky mohou krýt energetickou potřebu odbouráním glukózy na kys. mléčnou (anaerobní metabolismus — nepatraná energetická účinnost 2:36 molekul ATP) a disociace kys. mléčné na lakát vede k **MAc** — nakonec vede k omezení funkce buněk a jejich ireverzibilnímu poškození
- hypoventilace, respirační poruchy a oběhová insuficience způsobují **cyanózu (když střední koncentrace deoxyHb v kapilárách dosáhne 50 g/l)**
- při hypoventilaci a respiračních poruchách je u **arteriální krev hypoxická**, mluvíme tedy o **centrální cyanóze**

94 — Patofyziologie hypo- a hyperventilace

HYPO- A HYPERKAPNIE — PŮSOBENÍ NA ORGANISMUS (AKUTNÍ A CHRONICKÉ).

Ovlivnění alveolární ventilace

- **↑CO_2 — reakce dýchání již při nepatrné změně** (již při akutní změně o 1 mm Hg stoupá ventilace o 2-3 l/min) **vzniká na podkladě stimulace centrálních chemoreceptorů ve ventrální části oblongaty** (ty jsou de facto stimulovány nepřímo na základě poklesu pH liquoru), **nicméně při chronické hyperkapnii se následkem zvýšení HCO_3^- v liquoru** (který neutralizuje pH) **tato stimulace tlumí** (HCO_3^- prochází pomaleji přes HEB, a proto se akutně zvyšuje stimulace, chronicky snižuje)
  - centrální receptory jsou také stimulovány i při snížení pH vlivem MAc (obecně je ale výměna H^+ a HCO_3^- mezi liquorem a plazmou pomalejší než přestup CO_2 do liquoru)
  - **obecně je tedy reakce centrálních receptorů vyšší při akutní hyperkapnii a naopak kvůli pomalému přestupu HCO_3^- je reakce chemoreceptorů snížená při chronické hyperkapnii**
    - je to proto, protože v plazmě je vzestup CO_2 provázen vyšším vzestupem HCO_3^- nežli v liquoru — dáno tím, že v plazmě se uplatňují i nebikarbonátové pufry, a tedy hyperkapnie vede k tomu, že je v plazmě zprvu vysoká koncentrace bikarbonátů, než v liquoru, ale postupně se bikarbonáty přesouvají a pufrují H^+, a to je důvod, proč při chronické hyperkapnii dochází postupně k útlumu dechového centra
- **↓O_2** — vzestup alveolární ventilace není tak prudký a rychlý, k výrazné odpovědi dochází při poklesu pod 8 kPa, což je hodnota hluboko pod hranicí normálu (je to dáno citlivostí chemoreceptorů v glomus caroticum), do 8 kPa je i saturační křivka plochá, čímž se udržuje v těle vysoký obsah O_2 i pokud klesá jeho parciální tlak
- ↓pH — patrná odpověď až při poklesu pod 7,1, kdy se ventilace prudce zvýší

Centrální chemoreceptory

- v nepřímém kontaktu s liquorem, **ovlivňují je změny pCO_2**
- CO_2 dobře proniká do liquoru, reaguje s vodou za vzniku **H^+, které působí na receptory**
- **pří zvýšení pCO_2 se zvýší plicní ventilace, při chronické hyperkapnii se tato stimulace následkem zvýšení koncentrace HCO_3^- v liquoru, a tím větší neutralizaci H^+, snižuje**
- u jedince s normálním pO_2 je afrentace z centrálních chemoreceptorů určující pro ventilační úsilí
- citlivost k H^+ se zvyšuje při současném snížení p_aO_2

Periferní chemoreceptory

- receptory v glomus caroticum a arcus aortae
- reagují na pokles p_aO_2 pod 10 kPa — obsahují buňky, jejichž membrána se při snížení dodávky kyslíku depolarizuje následkem poklesu tvorby ATP v mitochondriích
  - nejsou aktivní při normálním nebo zvýšeném p_aO_2
  - hyperkapnie jejich reaktivitu zvyšuje
- vlákny n. glossopharyngeus (z karotických) nebo n. vagus (z aortálních) vedou do dechových center

Reaktivita dechových center

- reaktivitu tlumí acidóza, ↑pCO_2, tkáňová hypoxie v mozkovém kmeni, barbituráty, morfin
- nemocní s respirační insuficiencí mají snížený p_aO_2 — pod 10 kPa (zvláště pod 8 kPa) dochází k silné stimulaci periferních chemoreceptorů → respirační aparát vyvolá značné úsilí i za cenu narušení ABR

Hypoventilace

= **stav, kdy alveolární ventilace nedostačuje metabolickým potřebám** (potřeba kyslíku v klidu je 250 ml/l, při námaze až 30x vyšší)

- klinicky vede k **hypoxii** (p_aO_2 < 10 kPa) a **hyperkapnii** (p_aCO_2 > 6 kPa)
- **příčiny** — poruchy regulačních center, poruchy nervových motorických drah, poruchy dýchacích svalů, poruchy hrudníku (deformity), poruchy plicních funkcí
- respirační systém reaguje na pokles p_aO_2 až od 8 kPa — reakce:
  - snížení O_2, zvýšení koncentrace CO_2, a tím i H_2CO_3 → **RAc**
  - zvýšená arteriální koncentrace CO_2 → vazodilatace cév v mozku — **hrozí edém**
  - zvýšení H^+ → průnik do buněk následovaný opouštěním K^+ → svalová slabost, dlouhodobé změny kardiomyocytů
  - hypoxemie a acidóza → vazokonstrikce v plicním řečišti s ↑TK → zátěž pro pravou komoru → hypertrofie (cor pulmonale) → → selhání

Hyperventilace

= nadměrné, příliš rychlé nebo příliš hluboké dýchání vzhledem k metabolickým potřebám; fyziologicky při práci

- klinicky vede k **hypokapnii** a **RAl**
- **příčiny** — kompenzace MAc, psychogenní (hysterický záchvat), bolest, horečka, hypertyreóza, poškození CNS (trauma, meningitidy, nádory, CMP), neadekvátní hyperreaktivita buněk dýchacích center
- při delší hyperventilaci jsou **typické příznaky** — roztřesenost, závratě, pocit nedostatku dechu, mravenčení v prstech, slabost v nohou, palpitace, při dlouhodobé hyperventilaci únava dýchacích svalů, což má za následek pocit svírání až bolest na hrudi

Hyperkapnie

= zvýšení pCO_2 nad 45 mm Hg (6 kPa)

= je vždy projevem alveolární hypoventilace nebo selhávání oběhu (stagnační hypoxie)

- množství CO_2 i pCO_2 závisí na množství vytvářeném v organismu (200-300 ml/min) a intenzitě vylučování do alveolárního vzduchu (kde je parciální tlak 0,03 kPa) — **intenzita alveolární ventilace je převažující faktor, který určuje množství CO_2 v organismu**
- **poruchy respirace nemohou způsobit izolovanou hyperkapnii** (tedy bez hypoxie) — v alveolárním vzduchu jsou jen 2 proměnné plynné složky (O_2 a CO_2) — vyšší tenze CO_2 sníží alveolární tenzi O_2 (hyperkapnie může zesilovat alveolární hypoxii)
- izolovaná hyperkapnie bez hypoxie může vzniknout:
  1. při respirační kompenzaci primární MAl
  2. při alveolární hypoventilaci během dýchání hyperoxické směsi
- hyperkapnie vede k **rozšíření mozkových cév a zvýšení intrakraniálního tlaku**, někdy lze pozorovat edém papily
- nejtěžším výsledkem kumulace účinku hyperkapnie, hypoxemie a acidózy je **hyperkapnické kóma** — acidifikace vnitřního prostředí působí tlumivě až narkoticky na CNS, což může snížit reaktivitu dechových center — bludný kruh

Hypokapnie

= snížení p_aCO_2 v důsledku hyperventilace v klidu, nebo při plicních chorobách

- způsobuje úbytek kyselých látek v krvi, a tedy **RAl** projevující se **tetanií**
- **příčinou je vždy hyperventilace ve vztahu k množství CO_2** — následek volní hyperventilace pod vlivem mozkové kůry, podkorovým ovlivněním činnosti dechových center (hysterie, stres), následek nadměrné stimulace dechových center patologií (při MAc), stimulace periferních chemoreceptorů (↓pO_2)

95 — Patofyziologie výměny krevních plynů

PORUCHY RESPIRACE, KONCENTRACE PLYNŮ, ARTERIOVENÓZNÍ DIFERENCE, PORUCHY CIRKULACE, SATURACE.

Poruchy respirace

- respirace je zabezpečena:
  1. **ventilací a perfuzí plic**
  2. **difuzí plynů**
  3. **distribucí inspirovaného vzduchu tracheobronchiální stromem do alveolů**
  4. **kontrolou dýchání**
- regulace rytmu a frekvence dýchání — nervově a chemicky:
  - **dechové centrum** je uloženo na rozhraní oblongaty a pons Varoli
  - je pod vlivem aferentních vlivů z **plicních mechanoreceptorů** citlivých na rozpínání, **centrálních chemoreceptorů** (v oblongatě, citlivé na obsah CO_2 a H^+ v liquoru), **periferních chemoreceptorů** (glomus caroticum, arcus aortae; citlivé na p_aO_2), cortexu a thalamu, arteriálních a venózních baroreceptorů
  - toto centrum ovlivňuje svými eferentami dechové svaly (mezižeberní, bránici) a určuje dechovou frekvenci — manifestována do jednoho z typů dýchání
- **dyspnoe** — subjektivní pocit dušnosti, který vyjadřuje rozpor (diskrepanci) mezi potřebou respirace a schopností dýchacích svalů (a celého organismu) tuto potřebu zabezpečit
- **obstrukčně ventilační poruchy** — poruchy proudění v dýchacích cestách, zvýšení odporu
  - příčiny — astma, emfyzém, bronchiektázie, cystická fibróza
- **restrikčně ventilační poruchy** — redukce objemu plic (↓VC), vedou k hypoxemii, dyspnoi, plicní hypertenzi
  - příčiny — poruchy hrudníku a dýchacích svalů, onemocnění plic, onemocnění pohrudnice, zmenšení hrudníkové dutiny, resekce plic

Hyperventilace — ↑respirace

- svědčí pro — **MAc**, **hypoxemii** (event. hyperkapnii, ale ta je způsobena hypoventilací), ↓Ca^{2+} a ↓Mg^{2+} v liquoru
- ventilaci dále zvyšuje — bolest, intenzivní dráždění kůže chladem nebo teplem, nárůst nebo mírný pokles TT, ↓TK a tělesná práce
- stimulujícími faktory mohou být adrenalin a noradrenalin v krvi, histamin, ACh, prostaglandiny v CNS, progesteron, testosteron, kortikotropin

Hypoventilace — ↓respirace

- svědčí pro — **MAl**, **hyperkapnii**, **pariferní hyperoxii**, **hypoxii v CNS**, ↑Ca^{2+}, ↑Mg^{2+} v liquoru
- snížení ventilace dále nastává u hlukobé hypotermie nebo ↑TK
- stimulujícími faktory mohou být ganglioplegika (inhibitory nikotinových receptorů ve vegetativních gangliích VNS), vysoké koncentrace atropinu, katecholaminů, endorfinů a glycinu v CNS
- rozhodující vliv na ventilaci má pH liquoru
- fyziologicky dochází k poklesu respirace ve spánku

Arteriovenózní diference

= **rozdíl mezi množstvím plynů v tepenné a žilní krvi**

- **AV diference kyslíku záleží na metabolické aktivitě tkání a je ovlivněna rovněž uvolňováním O_2 z Hb** — to se zvyšuje s rostoucí teplotou, poklesem pH a zvýšením množství 2,3-BPG v ery (disociační křivka Hb se posunuje dopara)
- **vysokou AV diferenci** má například myokard, **nízkou AV diferenci** mají například kosterní svaly v klidu nebo orgány, kde oběh kromě nutriční složky má i složku funkční
- pomáhá posoudit závažnost hypoxie a informuje o využití kyslíku
- norm. hodnota AV diference O_2 je 50 ml O_2 (30-50 ml O_2)

Typy hypoxií a jejich AV diference

1. **hypoxická (respirační) hypoxie — AV diference <u>stejná</u>**
2. **stagnační (cirkulační) hypoxie — ↑AV diference** (krev stagnuje a tkáň odebírá O_2)
3. **anemická hypoxie — AV diference <u>stejná</u>**
4. **histotoxická hypoxie — ↓AV diferece** (tkáň není schopna utilizovat O_2 z krve)

Poruchy perfuze

- fyziologicky — **více je perfundovaná dolní oblast plic (baze)**, méně horní oblast (apex)
- v oblastech s hypoxií je perfuze nízká kvůli **hypoxické plicní vazokonstrikci** — krev je distribuována do více ventilovaných oblastí (změny distribuce způsobí nemoci postihující cévy — vaskulitidy, emfyzém)
- v plicním řečišti je **malý odpor**
- při každém srdečním cyklu je **všechna krev z pravého srdce vypuzována do plic** (jako jediný orgán)
- perfuze krve je nutná pro — výměnu dýchacích plynů, filtr pro krev, rezervoár krve pro levé srdce, zásah do endokrinní regulace (například přítomnost ACE, která konvertuje AT I na AT II), absorbce mnoha látek

Ventilačně perfuzní abnormality

1. **skupina chorob** — alveoly jsou normálně ventilovány, ale nejsou perfundovány (tzn. **↑alveolární mrtvý prostor**) → klinicky povedou k **hypoxemii**, méně často i k hyperkapnii
   - **plicní emfyzém** (emfyzematózní typ CHOPN) — alveoly jsou hyperventilovány, ale kapiláry jsou redukovány, takže alveoly mají nízkou perfuzi
   - **embolizace do plicnice** — embolus ucpe cévu, takže proto není normálně ventilovaný alveolus perfundován
   - **hypotenze při srdečním selhání** — zeména ve stoje, kdy jsou nedostatečně perfundovány apexy plic, ale dobře perfundovány jsou baze plic, které jsou však málo ventilovány
2. **skupina chorob** — alveoly jsou normálně perfundovány, ale nejsou dostatečně ventilovány (tzn. **funkční plicní zkrat**)
   - **chronická bronchitida** (bronchitický typ CHOPN) — málo ventilované alveoly s velkou perfuzí
   - **pneumonie** — je zde větší pokles ventilace nežli perfuze
   - **pneumotorax**, **plicní edém**, **ARDS**, **RDS z nezralosti plic**, **plicní embolie** (otevírají se spojky s bronchiální cirkulací)
3. **skupina chorob — narušena jak ventilace, tak perfuze → zprvu hypoxemie, později i hyperkapnie**
   - **bronchopulmonální choroby** — zvyšuje se jak mrtvý prostor, tak se vytváří i zkrat
   - **atelektáza** (kolaps plic u novorozenců) — není dostatek surfaktantu pro rozepnutí plic

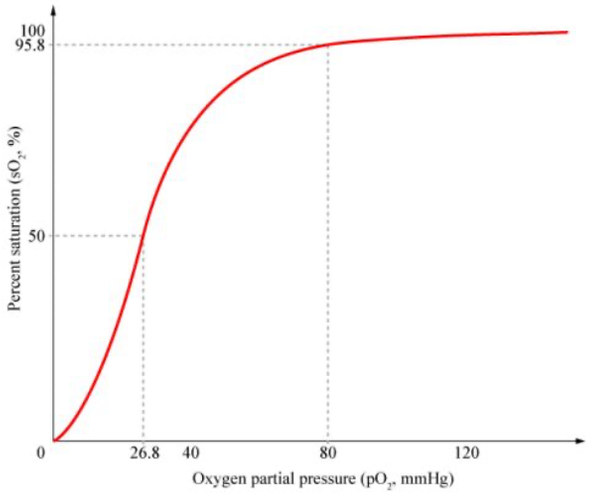
Saturace Hb

- v 1 l krve je fyzikálně rozpuštěno 5 ml O_2 (závisí na p_aO_2 v alveolech), což ale pro potřeby organismu nestačí — transportní kapacita krve pro O_2 je navýšena Hb
- faktory transportu plynů v krvi:
  1. celkový obsah Hb (a jeho kvalita)
  2. afinita Hb k O_2 (resp. látky ovlivňující tuto afinitu)
  3. perfuze (neboli prokrvení)
  4. gradient pO_2 mezi kapilárami a mitochondriemi
- **na přenosu O_2 do tkání se účastní Hb obsažený v ery — důvodem je nízká rozpustnost O_2 v krvi a velmi pomalá difuze**
- 1 molekula Hb váže 4 molekuly O_2 → 1 g Hb váže 1,34 ml O_2 — tedy celkový obsah O_2 v Hb je 1,34 ml/g · 150 g/l = **200 ml O_2/l krve**

pO_2 vzduchu	160 mm Hg
pO_2 alveolů	100 mm Hg
pO_2 tepen	95 mm Hg
pO_2 mitochondrií	1 mm Hg

Mechanismus

- Hb naváže O_2 v plicích, kde je vysoký obsah O_2 (vysoký pO_2 — asi 13 kPa) → dojde téměř k 100% saturaci Hb → transport krví do tkání, kde je nízký obsah O_2 → O_2 je uvolněn z vazby na Hb pro potřeby tkáňového metabolismu
- **účinnost** přenosu O_2 je charakterizována **sigmoidním průběhem saturační křivky** — účinné vychytávání v plicích (vysoká afinita k O_2) a účinné uvolňování ve tkáních (nízká afinita)
- vazebná křivka Hb — rozdíl mezi oběhma dýchacími plyny (tj. O_2 a CO_2) spočívá ve vztahu parciálních tlaků obou plynů k vazbené kapacitě:
  - CO_2 — lineární závislost
  - O_2 — sigmoidní závislost — zabezpečuje rychlé sycení při malých změnách p_aO_2, plató umožňuje pokles p_aO_2 v alveolech z původní hodnoty 100 na 60 mm Hg, aniž by současně významně pokleslo sycení Hb kyslíkem
- Hb reaguje na požadavky tkání na dodávku O_2 prostřednistvím **allosterického přechodu** — vazba O_2 na první podjednotku Hb (pomalá — **T-konformace**) změní konformaci molekuly, takže vazby na zbývající tři podjednotky jsou rychlé a účinné (**R-konformace**)
- **Bohrův efekt** — snížení pH ve tkáních, signalizující nedostatek O_2 pro tkáňový metabolismus, podporuje deoxygenaci Hb
  - **posun saturační křivky doporava — snížení afinity → lepší uvolňování ve tkáních**
    - při ↓pH, ↑TT, ↑CO_2, ↑2,3-BPG
  - **posun saturační křívky doleva — zvýšení afinity → horší uvolňování ve tkáních**
    - při ↑pH, ↓TT, ↓CO_2, otrava CO (300x vyšší afinita než O_2)



Anemická hypoxie

- vzniká v důsledku **nedostatečného množství funkčního Hb** (ať už celkové snížené množství Hb, tj. klasická anemie, anebo defektní Hb, tj. hemoglobinopatie)
- **p_aO_2 je normální, protože funkce plic, tlak v alveolech i saturace Hb jsou normální** (prostě není dostatek kvalitního transportního mechanismu) — proto je obsah O_2 v krvi snížen, a protože je extrakce zachována, p_vO_2 bude (o to) nižší
- základním znakem je **arteriální hypoxemie** — v krvi je nízký obsah O_2, ačkoliv jeho tlak je normální; důležité také je, že saturace je normální, a proto nám je oxymetr u anemické hypoxie naprd
- v průběhu kapiláry tenze O_2 velmi rychle klesá (**kapilárně-mitochondriální gradient je snížen**)
- příčiny:
    1. **anémie (sideropenická, megaloblastická)**
        - viz otázky 47 a 48
    2. **otrava CO**
        - CO se váže až 300x silněji k Hb a vzniká karboxyHb, který není schopen vázat O_2 (ten první), zbylý O_2 se váže k Hb silněji, což zhoršuje jeho difuzi
        - ostatní plyny jsou v normě, a proto nejsou aktivovány chemoreceptory
        - příznaky — bolesti hlavy, zmatenost, nauzea a zvracení
        - léčba — oxygenoterapie, hyperbarická komora
    3. **methemoglobinemie**
        - dochází k oxidaci železa v Hb z forma Fe^{2+} na Fe^{3+}
        - nejčastěji vzniká u novorozenců, když pijí vodu v vysokým obsahem dusičnanů — ty se přeměňují na dusitany a vedou k oxidaci Fe (zatím nemají aktivní NADPH-dependentní methemoglobin-reduktázu)
        - léčba — methylenová modř

96 — Poruchy alveolokapilární membrány

ZMĚNY VLASTNOSTÍ, REDUKCE PLOCHY, ZTLUŠTĚNÍ, ZVÝŠENÍ PROPUSTNOSTI — DOPADY NA ORGANISMUS, PŘÍKLADY.

Difúze

= transportní děj, při kterém se v daném prostředí pasivně přesouvají molekuly dané látky z místa o vysoké koncentraci do místa s nízkou koncentrací

- **plyny difundují z oblasti vyššího do oblasti nižšího tlaku**
  - rychlost difúze závisí na koncentračním gradientu a na vlastnostech bariéry
- **respirační jednotka** = úsek plic, kde dochází k výměně plynů mezi alveoly a kapilárami
  - začíná respiračním bronchiolem, který přechází v ductus alveolaris, atria, alveolární váčky a nakonec plicní sklípky
  - cílem je zabezpečit sycení krve O_2 a odvod CO_2

Faktory ovlivňující difuzi — Fickův vzorec

$$D = (\Delta p \cdot k \cdot S)/l$$

- **Δp — tlakový gradient**
  - je dán rozdílem parciálních tlaků plynů na obou stranách membrány
  - počáteční difuzní gradient pro O_2 činí 60 mmHg, pro CO_2 6 mmHg
- **k — difúzní koeficient plynu (difuzní konstanta)**
  - závisí přímo na rozpustnosti plynu (podle Henryho zákona)
- **S — difuzní plocha**
  - plocha alveolokapilární membrány u dospělého je 70-100 m^2
- **l — tloušťka alveolokapilární membrány** — vzdálenost, kterou musí plyn překonat
  - 0,6 μm
- změny vedou ke změnám rychlosti difuze

Difuzní kapacita plic

- vyjadřuje schopnost plic vyměňovat plyny — pro daný plyn je přímo úměrná velikosti plochy alveolokapilární membrány a nepřímo na její tloušťce — **vyšetřuje se pomocí CO**
  - pro O_2 v klidu = 25 ml/min/mm Hg
  - pro CO_2 = 400 ml/min/mm Hg

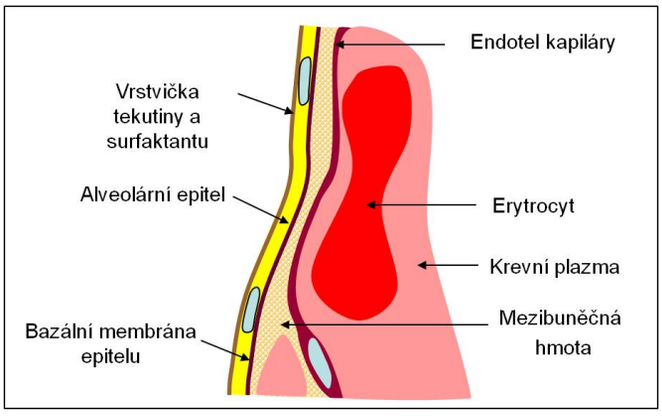
Alveolokapilární membrána

- je ventilačně-perfuzní jednotkou a místem, kde probíhá difuze plynů
- patologické změny na úrovní alveolokapilární membrány se **manifestují poruchou výměny O_2 a hypoxemií z důvodu narušení difuzní kapacity** — výstupem je respirační insuficience I. typu, často zprvul latentní (zpravidla bez hyperkapnie, CO_2 má vyšší rozpustnost ve vodě, a tedy i vyšší difuzní koeficient)
- celková plocha alveolokapilární membrány je 60-160 m^2

- u zdravého jedince je zvýšená potřeba okysličení krve při zvýšené spotřebě a při námaze — manifestuje se právě na úrovni **zvětšení difúzní plicní kapacity** (zvětšení dechového objemu se manifestuje **rozepětím alveolů** (↑S), **zúžením AK membrány** (↓l) a především **urychlením průtoku**, což umožňuje difuzi plynů i na posledních ⅔ kapiláry

Vrstvy alveolokapilární membrány

1. vrstva surfaktantu na vnitřním povrchu alveolů
2. alveolární epitel
3. membrana basalis epitelu
4. intersticium mezi bazálními mebránami endotelu a epitelu
5. membrana basalis endotelu
6. endotel kapiláry
   - tloušťka asi 1,6 μm



Alveolární výstelka

- **pneumocyty I. typu** (membranózní) — tvoří alveolární stranu bariéry vzduch-krev
  - odpovědné za vstřebávání Na^+, vody a ostatních iontů a proteinů
  - málo odolné — při poškození umírají mnohem dříve než pneumocyty II. typu, potom zbývá jen obnažená membrána basalis
  - mohou proliferovat díky poškozením aktivovaným pneumocytům II. typu
- **pneumocyty II. typu** (granulární) — sekrece surfaktantu
  - kubické buňky, počtem v poměru 1:1 k buňkám I. typu, ale kryjí asi jen 2-5% plochy
  - při některých chorobách (fibróza) pokrývají téměř celý povrch alveolů (vázne difuze)
  - aktivují se při poškození a dávají vznik pneumocytům I. typu
- **pneumocyty III. typu** — mají kartáčový lem, pravděpodobně receptorové funkce

Surfaktant

= **povrchově aktivní látka snižující povrchové napětí**; směs fosfolipidů, bílkovin a iontů produkovná pneumocyty II. typu

- snižuje povrchové napětí na rozhraní tekutina-vzduch v alveolech — **udržuje tím poddajnost plic, a tím snižuje dechovou práci** spojenou s rozpínáním alveolů
  - nepřítomnost nebo nedostatečná sekrece surfaktantu vede ke kolapsu alveolů, jejich nevzdušnosti s následnou poruchou dýchání — RDS u předčasně narozených dětí (produkce surfaktantu začíná v 6.-8. měsíci těhotenství)
- udržuje alveoly „suché” a brání transudaci tekutiny do alvevolu
- má antimikrobiální a imunologické vlastnosti — obsahuje imunoglobuliny
- produkce je stimulována β-adrenergními agonisty, purinergními agonisty a aktivátory proteinkinázy C (PKC)

Povrchové napětí

= síla na povrchu tekutiny, která vede ke snižování povrchu na minimum, tzn. do tvaru koule

$$p = 2ST/r$$

p — tlak uvnitř alveolu

ST — povrchové napětí

r — poloměr alveolu

- **Laplaceův zákon** — kdyby nebylo ve stěně alveolů, které při výdechu zmenšují svůj objem, udržováno nízké povrchové napětí, v souladu s Laplaceovým zákonem by kolabovaly

Transport iontů, vody a proteinů

- alveolární buňky jsou na apikální straně vybaveny výkonnými transportními mechanismy — **epiteliálními kanály ENaC**, které významně usnadňují **přesun Na^+** napříč epitelem do intersticia (za ionty Na následuje pohyb vody zpět do intersticia paracelulárními zkraty)
- pneumocyty I. typu jsou navíc vybaveny **aquaporiny 5** pro transcelulární pohyb vody
- proteiny se vstřebávají z alveolů do intersticia transcelulární cestou
- díky těmto mechanismům dochází k velmi rychlém vstřebávání vody a iontů do intersticia — například u tonoucího ve sladké vodě
- proti hromadění tekutiny v alveolokapilární membráně působí mechanismy, které se souhrnně nazávají **bezpečnostní faktor** — má 3 hlavní složky:
    1. rezervní prostor v perivaskulárním vazivu — v případě potřeby se může zvětšit až 1,4x
    2. dynamická složka určená samotnou tekutinou pronikající do intersticia, která ředí tkáňový mok; tím se:
        1. zvyšuje hydrostatický tlak v intersticiu, což brání přesunu další tekutiny do intersticia
        2. posiluje funkce osmotického gradientu ve směru do cév
    3. dynamická složka určená nárůstem kapacity lymfatické drenáže pro odvod tekutiny z plic — může se zvětšit až 10x

Poruchy alveolokapilární membrány

1. Redukce účinné plochy

- příčiny:
    1. **chirurgická resekce plic** (například kvůli nádoru)
    2. **pneumotorax**
    3. **plicní emfyzém**
    4. **plicní fibróza**
    5. **ventilačně-perfuzní nerovnováha:**
        1. ↑**mrtvý prostor** (ventilace > perfuze)
            - emfyzém, embolizace, hypotenze (srdeční selhání), embolie plic
        2. **funkční plicní zkrat** (ventilace < perfuze)
            - bronchitický typ CHOPN, pneumonie, pneumotorax, plicní edém, ARDS a RDS, distribuční šok, hepatopulmonální syndrom, embolie plic

2. Ztluštění alveolokapilární membrány

→ prodloužení difuzní vzdálenosti

- příčiny:
    1. **fibrotizace (plicní fibróza)**
    2. **intersticiální plicní edém**
        a) **kardiální edém** při selhávání LK (edém z postkapilární plicní hypertenze)
        b) **poruchy lymfatické drenáže** (nádory, silikóza)
        c) **snížení onkotického tlaku krve** (hypoproteinemie z různých příčin)
        d) **porucha permeability kapilár způsobená toxiny**
    3. **exsudativní proces v intersticiu (intersticiální pneumonie)**
    4. **intraalveolární edém** (například při progresi ARDS z původního intersticiálního)

- příznaky — stimulace J-receptorů → ↑ventilační úsilí; dušnost, povrchní a rychlejší dýchání, cyanóza
- jak redukce plochy, tak ztluštění membrány **zpravidla nevedou k hyperkapnii, protože difuzní koeficient pro CO_2 je mnohem vyšší**, a tak CO_2 snáze difunduje i přes vzniklé potíže
- tyto poruchy tedy **zpravidla vedou k respirační insuficienci I. typu**, pouze při rozsáhlých poruchách vzniká respirační insuficience II. typu (hyperkapnie)

3. Zvětšení propustnosti pro vodu a proteiny krevní plazmy

- příčiny — buď poškozením epitelu, zánětem v intersticiu, nebo poškozením endotelu:
  1. **vdechnutí toxických plynů** (poškození alveolárního epitelu)
  2. **aspirace žaludešního obsahu**
  3. **aspirace tekutin**
  4. **intersticiální zánět** (zdroj ROS a proteolytických enzymů)
  5. **mikrotrombotizace (například při DIC)**
  6. **cirkulující cytotoxiny**
  7. **levostranné srdeční selhání → postkapilární plicní hypertenze** (překrvení plic) — kromě edému může dojít i k **poškození plicních kapilár** → tím se zvýší **propusnost pro bílkoviny** (a edém plic tak vzniká nejen na podkladě snížené resorpce na venózním konci kapilár, ale i na podkladě zvýšení onkotického tlaku intersticia) → **intersticiální edém**, pak-li že je velký, může prolomit epitelovou výstelku alveolů → **intraalveolární edém**
     - u intraalveolárního edému je riziko toho, že pneumocyty I. typu budou dostatečně resorbovat tekutinu, ale proteiny se budou hromadit, protože zpětná resorpce proteinů z alveolů je omezená → **koagulace proteinů intraalverolárně** → může vést k **trvalému ztluštění alveolokapilární membrány, zvýšení tuhosti alveolů** a také mohou vyvolat **sekundární fibrotizaci alveolů**

4. Změny fyzikálních vlasností (zejména poddajnosti)

- příčiny:
  1. **RDS** (nedostatek surfaktantu u předčasně narozených dětí)
  2. **překrvení plic**
  3. **intersticiální edém nebo zánětlivý exsudát**
  4. **fibrotizace**

97 — Poruchy perfuze plic

PŘÍČINY, PŘÍKLADY, NÁSLEDKY + HEPATOPULMONÁLNÍ SYNDROM.

Perfuze plic

- prmiární funkcí perfuze plic je výměna dýchacích plynů
- v plicním řečišti je **malý odpor**
- při každém srdečním cyklu je **všechna krev z pravého srdce vypuzována do plic** (jako jediný orgán)
- perfuze krve je nutná pro — výměnu dýchacích plynů, filtr pro krev, rezervoár krve pro levé srdce, zásah do endokrinní regulace (například přítomnost ACE, která konvertuje AT I na AT II), absorbce mnoha látek

Rozdíly perfuze v plicích

- fyziologicky — **více je perfundovaná dolní oblast plic (baze)**, méně horní oblast (apex)
- v oblastech s hypoxií je perfuze nízká kvůli **hypoxické plicní vazokonstrikci** — krev je distribuována do více ventilovaných oblastí (změny distribuce způsobí nemoci postihující cévy — vaskulitidy, emfyzém)

Typy ventilačně-perfuzních poruch

1. **bronchitický typ** — málo ventilované alveoly s vysokým průtokem
2. **enfyzematózní typ** — hyperventilované alveoly s nízkým průtokem
3. **atelektáza** — pokles ventilace i perfuze
4. **pneumonie** — větší pokles ventilace než perfuze (zkrat)

Poruchy perfuze

1. Zvětšení fyziologické venózní přímesi

- venózní příměs = příměs krve z funkčního oběhu do nutritivního, který ústí do plicních žil → do levého srdce
- mezi nutritivním systémem (bronchiální arterie) a funkčním oběhem (a. plumonalis) existují spojky, které za fyziologických podmínek vedou jen k mírné venózní příměsi (do 2%), ale za patologických podmínek může spojkami protékat více krve, a tím bude venózní příměs větší (nad 6%)
- příčiny:
    1. zánět bronchů (bronchitida)
    2. bronchiektázie
    3. embolizace do plicnice

2. Embolizace do plicnice

- embolus vede k **narušení poměru ventilace/perfuze**, a to tak, že **vede k vytvoření alveolárního mrtvého prostoru** (tj. prostoru, který je ventilován, ale není perfundován), protože embolus brání toku krve do těchto alveolů
- lokálně zvýšený odpor přesměruje tok krve do nepostižených částí plic → v této části se zvyšuje tlak — **prekapilární plicní hypertenze**
- embolizace může otevřít spojky s bronchiální cirkulací, a tím zvýšit venózní příměs → $\downarrow p_aO_2$
- komplikace — **selhání pravé komory** kvůli prekapilární hypertenzi (tj. kvůli nadměrnému afterloadu pro pravou komoru), **hypoxie** kvůli ventilačně perfuzní

nerovnováze + v postižené části nastává úbytek surfaktantu, a tedy vznikají **atelektatická ložiska** (proto může hypoxemie přetrvávat i měsíc po embolii)

- příčiny:
  1. **trombembolie při hluboké trombóze žil DKK či pánevních žil**
  2. **tuková embolie při dislokované zloměnině (až po 3 dnech je hypoxemie)**
  3. **embolie plodovou vodou**
  4. **vzduchová embolie (kesonová nemoc, zavedení CŽK)**
  5. **trombembolie při srdeční fibrilaci (tromby z oušek)**
- příznaky — respirační insuficience I. typu:
  1. dyspnoe
  2. tachypnoe
  3. bolest na hrudi
  4. kašel až hemoptýza
  5. synkopy
  6. tachykardie
  7. hypotenze až kardiogenní šok
  8. horečka
  9. zpocená, bledá a cyanotická kůže

3. Arteriální hypotenze

- hypotenze vede rovněž k **poruše ventilace-perfuze, a to zejména ve stoje** (ortodeoxie), kdy jsou vlivem gravitace perfundovány hlavně baze plic, které jsou však fyziologicky méně ventilovány
- příčiny:
  1. srdeční selhání
  2. hypovolemie z různých příčin

4. Překrvení plic

- **selhání levé komory vede k překrvení plic → riziko kardiálního edému plic + překrvené plíce jsou málo poddajné** (nižší compliance), což vede ke zvýšení úsilní dýchacích svalů pro zabezpečení ventilace, a tedy k dušnosti

5. Plicní hypertenze

- obecně vzniká stejně jako systémová arteriální hypertenze — tedy změnou poměru mezi náplní cirkulace a periferním odporem plicního řečiště
- může být jak akutní (z plicní embolizace), tak chronická

1. primární plicní hypertenze

- způsobena patologickými změnami plicní cirkulace — vrozená či získaná mutace způsobuící proliferaci hladkých svalových buněk v medii plicních arteriol

2. reaktivní forma plicní hypertenze

- patogeneze — **arteriální hypoxemie (s ↓p_aO_2) vede k vazokonstrikci cév v plicním řečišti** → ↑TK → plicní hypertenze
- příčiny:
  1. plicní choroby (hlavně chronická bronchitida, event. emfyzém)
  2. pobyt ve vysokohorském prostředí (akutní vysokohorská nemoc)
  3. hypoxie kvůli morbidní obezitě, syndromu spánkové apnoe či neuromuskulární poruchy

3. **sekundární plicní hypertenze**
    1. **hyperkinetická plicní hypertenze**
        - **srdeční levo-pravý zkrat** (defekt septa síní, defekt septa komor, neuzavřený ductus arteriosus) → **plícemi protéká větší množství krve → plíce reagují přestavbou arteriol se ztluštěním svaloviny** → zúžení průsvitu = ↑odpor → plicní hypertenze
    2. **prekapilární plicní hypertenze**
        - tlak v plicních kapilárách a v postkapilárních úsecích (tlak v zaklínění) je normální
        - dochází k nevratné pravostranné srdeční hypertrofii a pravostrannému srdečnímu selhání
        - příčiny:
            1. primání plicní hypertenze a i reaktivní forma
            2. opakovaná trombembolie do plic (masivní embolie vede k akutnímu selhání pravé komory)
            3. resekce plic a plicní fibróza → plicní parenchym je redukován → krev protéká více pouze existujícími úseky plic → plicní hypertenze
    3. **postkapilární plicní hypertenze**
        - **příčinou je ↑tlaku v lévé síni** → na zvýšení tlaku v postkapilárách musí plíce reagovat zvýšením odporu (TK) v prekapilárách tak, aby byl zachován dostatečný gradient → zvýšená zátěž pro pravou komoru → **hypertrofie pravé komory** (pokud tedy hypertenze nevznikla akutně, pak by byla dilatace a selhání)
        - příčny ↑tlaku v levé síni:
            1. selhání levé komory
            2. stenóza/insuficience mitrální chlopně
            3. kardiomyopatie
        - vysoký tlak prekapilárně, postkapilárně i v zaklínění → převýšení onkotických sil → edém plic
        - odlišení edému postkapilárního od edému z jiných příčin — měření tlaku v zaklínění (kanyla v nejužších cévách — zaklíní se — meříme tlak za kanylou, před ní je obstrukce → u postkapilárního je ↑tlak, u edému z jiných příčin je norm.)

Hepatopulmonální syndrom

- vzniká u závažných jaterních poškození (cirhóza, fulminantně probíhající hepatitida, transplantace jater se silnou rejekcí štěpu)

Patogeneze

- při závažných jaterních onemocněních pozorujeme portální hypertenzi a ascites; játra si chtějí zajistit dodávku kyslíku, a proto dochází ke **zvýšené produkci vazodilatátorů** (které jsou navíc méně degradovány) + při portální hypertenzi **obchází vazodilatátory játra portokaválními anastomózami** → vazodilatátory putují skrze srdce do plic → **vazodilatace hlavně v lépe perfundovaných oblastech plic** (tj. v bazích) — pacient bude raději ležet, aby měl vazodilataci v celém rozsahu plic, ve stoji zažívá **ortodeoxii**
- **vazodilatace v plicích vede až k tvorbě arterio-venózních spojek, které pak mohou být zdrojem plicních zkratů (shuntů), a tím navýší venózní příměs**
- příčina vazodilatace je pravděpodobně zvýšená tvorba NO, která se po transplantaci snižuje
- projevuje se dušností a změnami, které provázejí chronickou hypoxii (cyanóza, polycytemie, paličkovité prsty)
- léčba — u některých oxygenoterapie, pokud jsou zkraty, ta nepomůže

98 — Patofyziologie mech. aspektů dýchání

ČINNOST DÝCHACÍCH SVALŮ, ZÚŽENÍ DÝCHACÍCH CEST; POSOUZENÍ ZMĚN PLICNÍ MECHANIKY — PRŮTOK, OBJEM, FUNKCE. TYPICKÁ ZJIŠTĚNÍ U RESTRIKČNÍCH A OBSTRUKČNÍCH NEMOCÍ PLIC.

- většinu patologických stavů provází změna mechanických vlastností respiračního aparátu
- ventilace je ovlivněna — 1) vytvářením tlakových gradientů činností dýchacích svalů, 2) plicní poddajností, 3) odporem dýchacích cest

Činnost dýchacích svalů

A. zvýšená činnost dýchacích svalů — při některých onemocněních **může přispívat k hyperkapnii**, protože zvýšená činnost svalů je zdrojem CO_2

- příčiny — stavy spojené se snížením poddajnosti, nebo se zvýšením odporu DC: **pneumonie, plicní edém, plicní fibróza, chronická bronchitida, emfyzém**
- **usilovné dýchání je spjato se zapojením pomocných inspiračních svalů** (tj. větší zapojení interkostálních svalů, mm. scaleni a m. sternocleidomastoideus) **i zapojením exspiračních svalů** například při obstrukci DC (tj. vnitřní interkostální svaly, svaly břišní stěny)
- aby byly dýchací cesty průchodné a nedošlo při expiriu k jejich smrštění, může se také při expiriu uplatnit kontrakce bránice a svalů v oblasti glottis

B. snížená činnost dýchacích svalů — projevuje se rychlým mělkým dýcháním, paradoxním pohybem bránice a břišní stěny; hromaděním CO_2, akutním vznikem hyperkapnie nebo jejím zhoršením

- příčiny:
  1. **po únavě dýchacích svalů — následkem dlouhodobě zvýšené činnosti, myastenia gravis, syndrom Guillan-Barré** (AIO s demyelinizací PNS)
  2. **po oboustranné paralýze bránice — poškození jader n. phrenicus, léze cervikální míchy**
- **paradoxní pohyb bránice a břišní stěny** (paradoxní dýchání) — stav, kdy se bránice při nádechu vyklenuje nahoru (místo dolů) a břicho se zatahuje — dochází k tomu vlivem podtlaku v hrudníku vzniklém činností jiných inspiračních svalů
  - vzniká například při oboustranné paralýze nebo únavě

Receptory respiračního aparátu

- **mechanoreceptory**
  - v plicním parenchymu
  - zprostředkovávají tzv. **Hering-Breuerův reflex** — přibrždůje inspirium při větším rozepnutí plic
  - některé patologické stavy vedou k tomu, že aby byla zachována dostatečná plicní ventilace, musí se dosáhnout vyšších tlakových změn → to více stimuluje mechanoreceptory a výsledkem je **pocit dušnosti**
- **J-receptory**
  - jsou citlivé k překrvení plic nebo k hromadění intersticiální tekutiny — v takových případech ↓dechové objemy (plitší dýchání) a ↑TF
- receptory obranných reflexů
  - v nosní sliznici, laryngu
  - vyvolávají dočasnou zástavu plicní ventilace, laryngospazmus, bronchospazmus a kašel při podráždění plyny, tekutinami, anebo potravou v dýchacích cestách

Plicní objemy statické

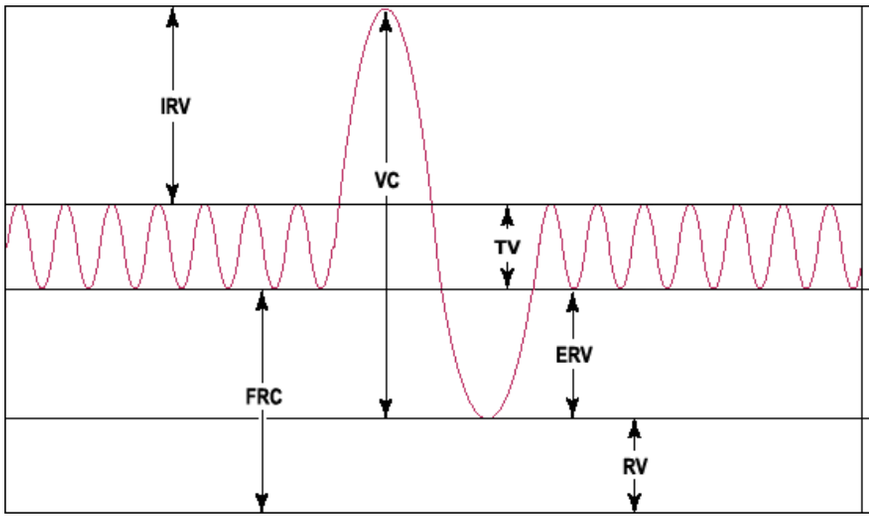
- **V_T** = dechový objem (tidal volume) — objem vzduchu, který je při klidovém dýchání inspirován a exspirován — většinou se měří z polohy klidového exspiria
  - **V_T = 500 ml**
- **IRV** = inspirační rezervní objem — objem, který ještě můžeme vdechnout po ukončení klidového inspiria
  - **IRV = asi 3 l**
- **ERV** = exspirační rezervní objem — objem, který ještě můžeme vydechnout po ukončení klidového exspiria
  - **ERV = asi 1,1 l**
- **RV** = reziduální objem — objem, který zůstane v plicích po maximálním výdechu (asi ⅓ VC)
  - **RV = asi 1,2 l**

Plicní kapacity

- bez časové jednotky, součet 2 a více plicních objemů
- **VC** = vitální kapacita — změna objemu vzduchu mezi maximálním nádechem a maximálním výdechem
  - **VC = V_T + IRV + ERV = asi 4,6 l**
- **IC** = inspirační kapacita
  - **IC = V_T + IRV = asi 1,6 l**
- **FRC** = funkční reziduální kapacita — objem, který zůstává v plicích po normálním výdechu
  - **FRC = ERV + RV = asi 3,3 l**
- **TLC** = celková plicní kapacita
  - **TLC = RV + V_T + IRV + ERV = asi 6 l**

Plicní objemy dynamické

- **V_E** = minutová ventilace plic — objem ventilovaný za 1 minutu
  - **$V_E = V_T \cdot DF$ = 6-8 l/min**
- **MVV** = maximální volní ventilace, též MMV, maximální minutová ventilace — objem ventilovaný za 1 minutu při maximální hyperventilaci
  - **MMV = 150 l/min**
- **FEV_1** = jednosekundová vitální kapacita — objem usilovného výdechu za 1 s
  - **Tiffeneae-Pinelli index** = procento z vitální kapacity = **FEV_1/VC** — fyziologická hodnota kolem 80%
- **dechová rezerva** — rezerva dýchacího systému během zátěže při zvýšených nárocích organismu na dodávku kyslíku
  - **dechová rezerva = V_E / MMV = 40-53%**
- **FEV_{25}** = maximální výdechový průtok při 25% FVC v litrech za sekundu
  - FEV_{50} a FEV_{75} = maximální výdechový průtok při 50% a 75% FVC
- **FEV_{25-75}** = **střední výdechový průtok** — průměrný maximální výdechový průtok, ve střední části výdechu v rozmezí 25-75% FVC



Inspirační kapacita (IC)	Vitální kapacita (VC)	Inspirační rezervní objem (IRV)	Celková plicní kapacita (TLC)
		Dechový objem (TV)	
Exspirační rezervní objem (ERV)		Funkční reziduální kapacita (FRC)	
Reziduální objem (RV)	Reziduální objem (RV)		

Plicní compliance

- **míra roztažnosti plic**, neboli ochota plic přizpůsobit se změnám hrudního koše — jinými slovy hodnota, která udává, jak velká změna objemu nastane na jednotku změny transpulmonálního tlaku
- při objemu plic, který odpovídá konci klidového výdechu, je tlak v dýchacích cestách roven 0 (relaxační objem odpovídající FRC) — při větších objemech je tlak pozitivní, naopak při menších negativní

$$\mathbf{C = \Delta V / \Delta P} \qquad [l/kPa]$$

  - fyziologická hodnota **200 ml/ 1 cm H_2O**

Změny mechaniky dýchání kvůli změně compliance

1. **snížená C plic**
   a) **infiltrace parenchymu**
      - plicní fibróza
      - edém plic
      - exsudát při pneumonii
      - nádor
   b) **↓surfaktant**
      - RDS a ARDS
      - tonutí
   c) **hyperinflace plic**
      - CHOPN
      - astma bronchiale
   d) **hypoinflace plic**
      - pneumotorax
      - atelektáza
2. **zvýšená C plic**
   a) **prořídnutí parenchymu**
      - emfyzém
3. **snížená C hrudníku**
      - kyfoskolióza, obezita, rozsáhlé jizvy, změny parietální pleury

Porovnání výsledků vyšetření plicních objemů

1. Obstrukční choroby plic

- jsou způsobeny zvýšením odporu (zúžením průsvitu) v DC
- charakteristické výdechovou dušností (při obstrukci DDC), even. nádechovou dušností (při zúžení HDC)
- dg. dle spirometrie:
    1. **výrazné ↓FEV_1 (pod 80% normy)**
        - lehká porucha 60-80%
        - střední porucha 40-60%
        - těžká porucha <40%
    2. **↑RV, a tím i ↑TLC**
    3. **VC norm. nebo mírně snížená**

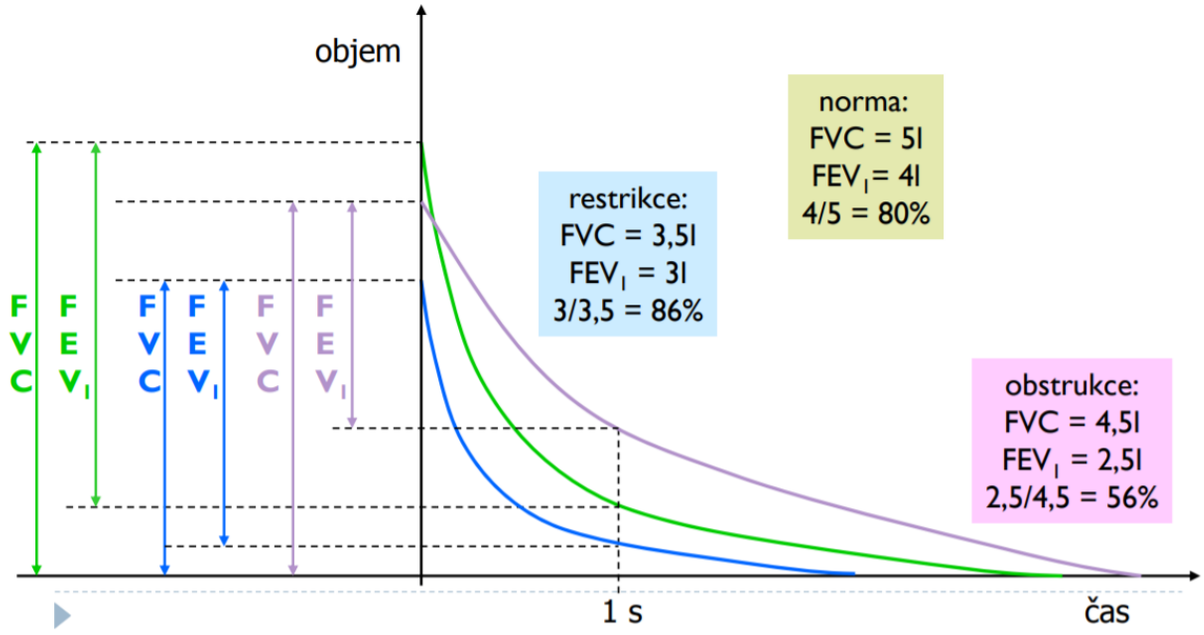
    → **proto výrazné ↓Tiffenaova indexu (FEV_1/VC)**
- příklady obstrukčních onemocnění plic:
    1. postižení dolních cest dýchacích — výdechová dušnost
        - **CHOPN, astma bronchiale, cystická fibróza, bronchiektazie, bronchiolitida**
    2. postižení horních cest dýchacích — nádechová dušnost
        - **laryngitida, laryngospazmus, epiglottitida, útlak cizím tělesem, nádorem, strumou, obrna hlasových vazů**

2. Restrikční choroby plic

- charakteristické redukcí (ztrátou) funkčního plicního parenchymu (tj. schopného alveolární ventilace)
- může být buď anatomická (resekce plic), nebo funkční (pneumonie)
- dg. dle spirometrie:
    1. **↓VC → ↓TLC**
    2. **sekundárně ↓FEV_1** (kvůli ↓VC)

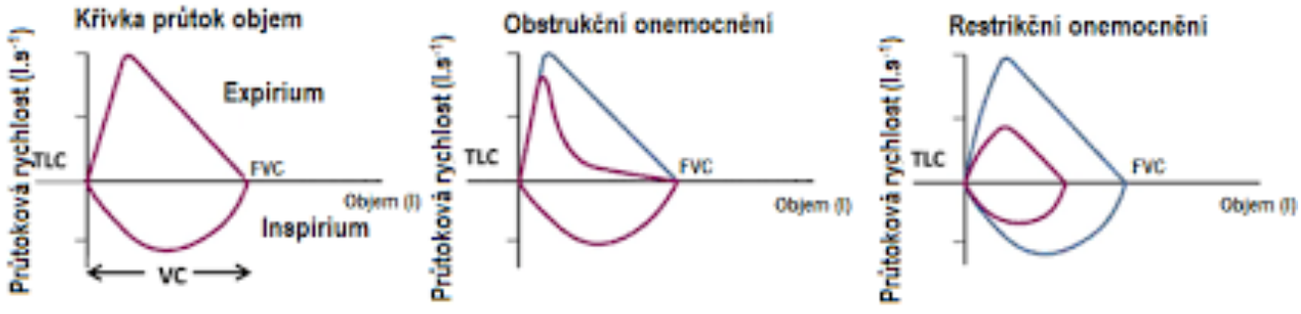
    → **proto je Tiffenaův index norm. nebo i vyšší**
- příklady restrikčních onemocnění plic:
    1. plicní
        - **resekce plic, pneumonie, plicní fibróza, pneumokoniózy, sarkoidóza, nádory, atelektáza**
    2. mimoplicní
        a) postižení pleurální dutiny
            - **pneumotorax, fluidotorax, pleurální srůsty**
        b) postižení hrudní stěny
            - **kyfoskolióza, obezita, Bechtěrevova choroby**
        c) postižení dýchacích svalů
            - **obrna n. phrenicus, syndrom Guillan-Barré, myastenia gravis, léze cervikální míchy, myodystrofie**

Porovnání křivky objem-čas



Porovnání křivky průtok-objem

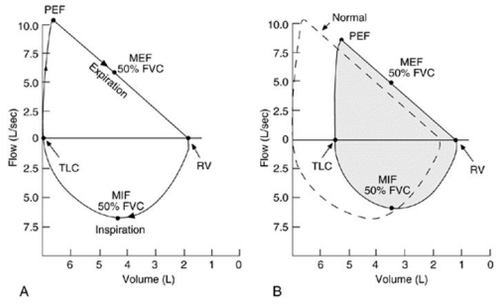
- při restrikčním je prostě křivka stejná, ale menší, u obstrukčního je typické vykousnutí křivky



Smyčky průtok- objem příklad restrikce

Norma

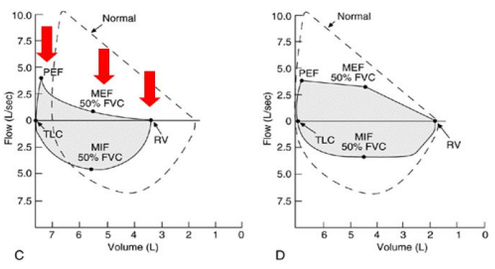
Restrikce plicního parenchymu

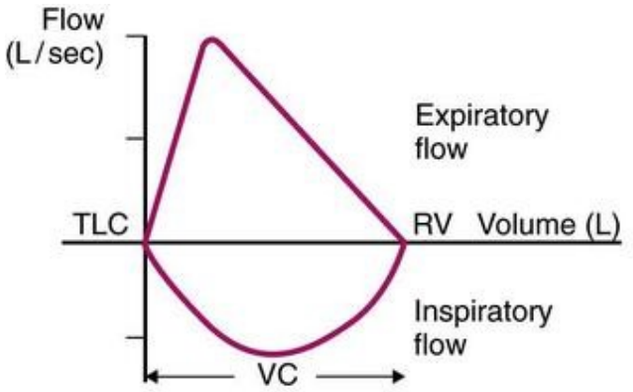


Smyčky průtok- objem příklad obstrukce

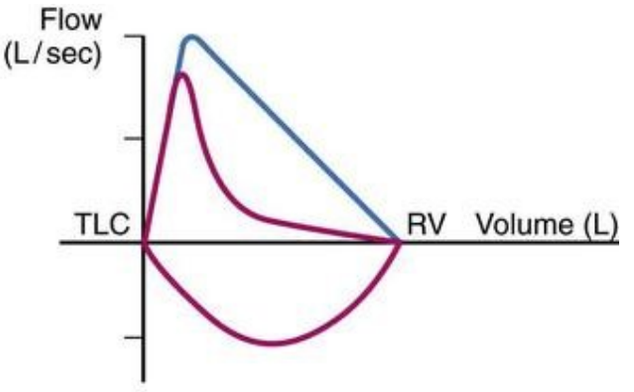
Astma, CHOCHBP

Nepohyblivá obstruckce v horních dýchacích cestách

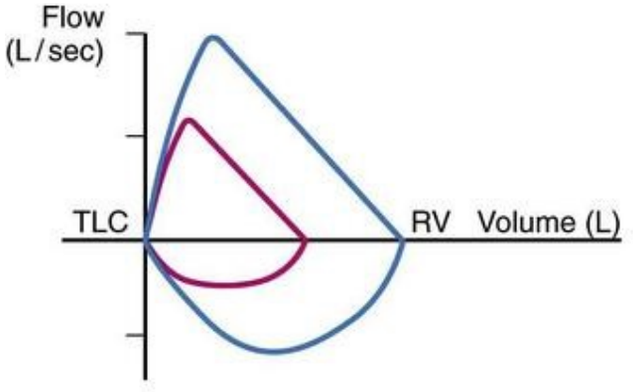




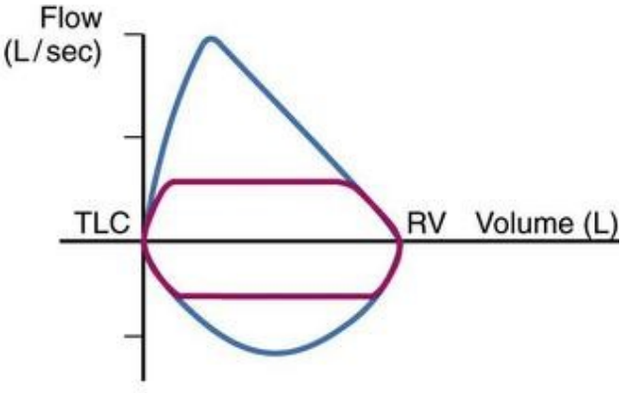
A. Normal



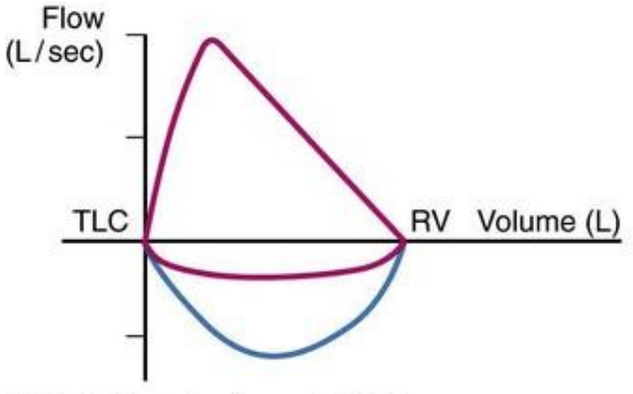
B. Emphysema



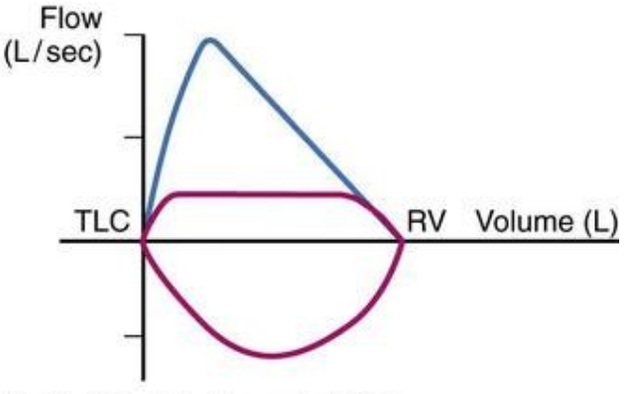
C. Unilateral main-stem bronchial obstruction



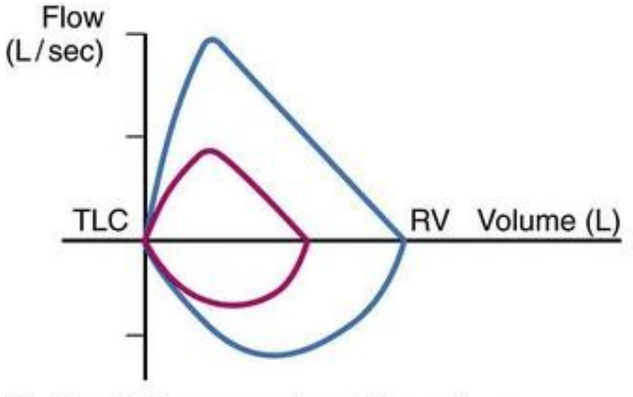
D. Fixed UAO



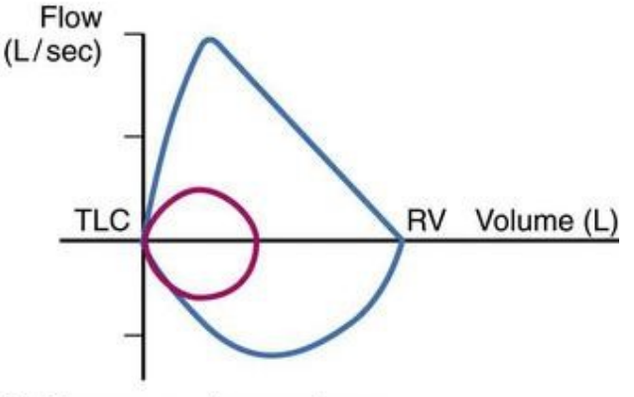
E. Variable extrathoracic UAO



F. Variable intrathoracic UAO



G. Restrictive parenchymal lung disease



H. Neuromuscular weakness

Změny parametrů při plicních onemocněních

	TLC	RV	FVC	FEV_1	FEV_1/FVC	PEF	FEF_{25-75}
Obstrukce	N	↑	↓	↓↓	↓	↓↓	↓
Restrikce	↓	↓	↓	↓	N	↓	N

Výsledky vyšetření svědčící pro restrikční nebo obstrukční onemocnění

- restrikce — stavy, kdy se zmenšují plicní objemy odvozené od VC a TLC — je zmenšen celkový objem plic
- obstrukce — zvýšený odpor proudění vzduchu, zvětšení dynamických odporů, ventilace v oblasti IRV

Změny spirometrických veličin

Poruchy	TLC	RV	VC	FEV_1/FVC	MIP	MEP
Obstrukční	N až ↑	↑	↓	↓[1]	N	N
Restrikční						
Parenchymové	↓	↓	↓	N až ↑	N	N
Extraparenchymové inspirační	↓	N až ↓	↓	N	↓ N[2]	N
Extraparenchymové inspirační + exspirační	↓	↑	↓	Různé	↓ N[2]	↓

[1] Citlivější ukazatel je $FEF_{25-75\,\%}$. Může být snížen už u mírné obstrukční poruchy s dosud normálními FEV_1/FVC

[2] ↓ U poruchy vyvolané slabostí svalů. N u poruchy vyvolané deformací hrudníku.

N – normální, MIP – maximální inspirační tlak; MEP – maximální exspirační tlak

99 — Typy dýchání, poruchy dýchání

PŘÍČINY, DŮSLEDKY VČETNĚ MANIFESTACE, KOMPENZAČNÍ MECHANISMY.

Fyziologie

- **normální dýchání, eupnoe — 14-16 dechů/min**
  - u sportovců z důvodu vyššího dechového objemu má eupnoe hodnoty i pod 10 dechů/min
  - při zátěži se může dechová frekvence navýšit až 5x
- u mužů převažuje **abdominální** typ dýchání (dechové vlny se manifestují až k suprapubické oblasti), u žen převažuje **kostální** typ dýchání

Regulace dýchání

- kontrola rytmu a frekvence probíhá nervově i chemicky
- **dechové centrum** je uloženo na rozhraní oblongaty a pons Varoli
  - je pod vlivem aferentních vlivů z **plicních mechanoreceptorů** citlivých na rozpínání, **centrálních chemoreceptorů** (v oblongatě, citlivé na obsah CO_2 a H^+ v liquoru), **periferních chemoreceptorů** (glomus caroticum, arcus aortae; citlivé na p_aO_2), cortexu a thalamu, arteriálních a venózních baroreceptorů
  - toto centrum ovlivňuje svými eferentami dechové svaly (mezižeberní, bránici) a určuje dechovou frekvenci — manifestována do jednoho z následujících typů dýchání
  - typ dýchání je ovlivněn i patologií plic, hrudní stěny, svalů atd.

Typy dýchání

- **eupnoe** — normální klidové dýchání, 14-16/min
  - **kostální typ** — u žen, zabezpečeno rozepínáním hrudníku
  - **abdominální typ** — u mužů, zabezpečeno pohyby bránice s rytmickými pohyby břišní stěny
  - **kombinovaný typ** — kostální i abdominální, při zátěži
- **tachypnoe** — zrychlené dýchání, >16/min
  - příčiny — horečka, sepse, hypertyreóza, alergie, kompenzace MAc, obstrukční choroby plic …
- **bradypnoe** — zpomalené dýchání, <14/min
  - příčiny — otrava léky (barbituráty, morfin), hypotyreóza
- **hyperpnoe** — prohloubené dýchání (dýchání v rámci IRV a ERV)
- **hypopnoe** — mělké povrchní dýchání → při rychlé a povrchním dýchání je kvůli fyziologickému mrtvému prostoru snížena alveolární ventilace — nedostatečné okysličení krve
- **apnoe** (apnoická pauza) — dočasná zástava dechu trvající minimálně 20 s; může vést k hypoxii s cyanózou, ši acidózou (například syndrom spánkové apnoe, často doprovázejí Pickwickův syndrom)
- **apneusis** — zástava dýchání v inspiriu (porucha řízení dýchání v mozkovém kmeni, chybění tlumivých vlivů plic)
- **asfyxie** — dušení z nedostatku vzduchu, vede k hypoxii a hyperkapnii
- **„gasping"** — lapavé dýchání
- **ortopnoe** — dušnost vleže, která vede ke změně polohy, typická pro astma cardiale (chronické selhávání levé komory, které vede k překrvení plic) — komplikací je plicní edém
- **platypnoe (ortodeoxie)** — zhoršení dýchání ve vzpřímené pozici, například u hypotenze nebo u hepatopulmonálního syndromu z jaterního selhání (v obou případech jsou ve stoje perfundovány baze plic, které ale nejsou ventilovány)
- **dyspnoe (dušnost)** — namáhavé dýchání s pocitem dušení a dechové nedostatečnosti, do dýchání se zapojuje i pomocné dechové svalstvo (mm. scaleni a m. sternocleidomastoideus)

- příčiny:
  - **d) plicní** — CHOPN, astma, pneumonie, plicní fibróza z důsledku pneumokoniózy…
  - **e) srdeční** — srdeční selhání s městnáním v plicním oběhu a rozvojem plicního edému (levostranné srdeční selhání, mitrální stenóza, kardiomyopatie)
  - **f) psychogenní** — hysterie, hyperventilační tetanie
  - **g) neuromuskulární** — neurodegenerativní svalová onemocnění, myastenia gravis, trauma, periferní obrna svalů
  - **h) hematologické** — anemie
- typy dušnosti:
  1. **akutní dušnost** — náhle vzniklá, například po aspiraci cizího tělesa, masivní plicní embolii, při masivním plicním edému, po traumatu
  2. **subakutní dušnost** — typicky u **pneumonie**
  3. **chronická dušnost** — typicky u **CHOPN**, chronické plicní **fibrotické procesy**, chronické **srdeční selhávání**

Kussmaulovo dýchání (acidotické)

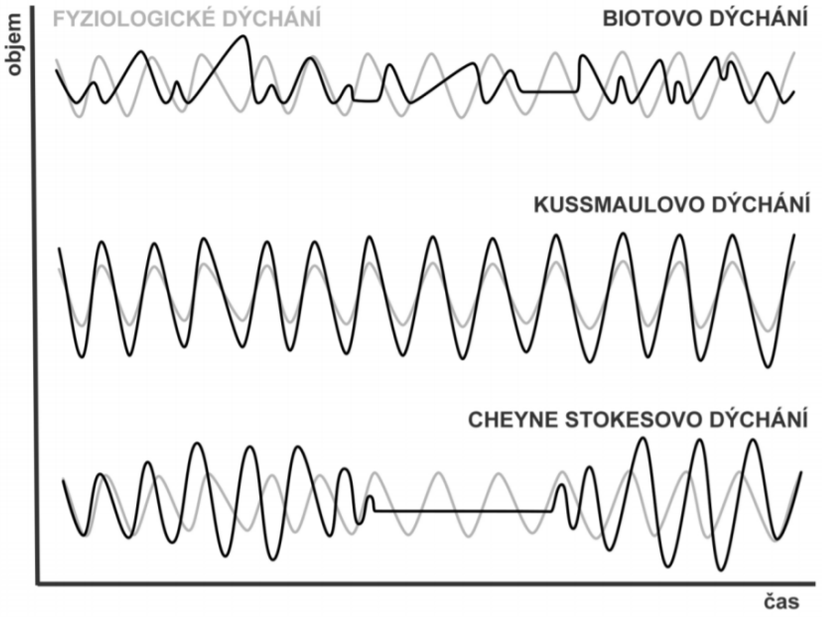
- adekvátní reakce řízení dýchání na **MAc**
- Dechové pohyby jsou silný prohloubeny, dýchání je však pravidelné — hyperpnoe a značně zvětšená minutová ventilace
- například při **diabetickém komatu**, **renálním selhání**

Cheyn-Stokesovo dýchání

- nepravidelné dýchání se vzestupnou fází, sestupnou fází a posléze i apnoickou pauzou
- **příčiny — poškození dechového centra** (nitrolební hypertenze, CMP, uremie, encefalitidy, pobyt ve vysokohorském prostředí) → opožděná reakce dechového centra na změny krevních plynů
  - nejdříve se zvyšuje hladina CO_2 v krvi kvůli nedostatečné funkci dechového centra, poté zvýšená hladina podráždí centrální chemoreceptory, a ty vyšlou signál do dechového centra → to způsobí epizodu hlubokého a rychlého dýchání, při níž je CO_2 vydýchán → stimulace z centrálních receptorů ustává a porušené dechové centrum vede zase k tomu, že pacient dýchá méně a CO_2 se postupně hromadí → cyklus se opakuje

Biotovo dýchání

- abnormální dýchání charakteristické nepravidelnými, různě hlubokými dechovými vlnami s různě dlouhými apnoickými pauzami, také lapavé dýchání
- **příčiny — pokles dráždivosti dechového centra** (meningitidy, encefalitidy, otrava alkaloidy)



100 — Akutně vzniklé poruchy respirace

UZÁVĚR DÝCHACÍCH CEST, PLYNNÉ SMĚSI NEOBSAHUJÍCÍ KYSLÍK, NÁHLÝ POKLES ATMOSFERICKÉHO TLAKU, EMBOLIZACE A. PULMONALIS, TONUTÍ, ASPIRACE ŽALUDEČNÍHO OBSAHU.

Uzávěr dýchacích cest

- nejčastější příčiny — zapadnutí jazyka, aspirace cizího tělesa, laryngospasmus, akutní epiglottitida u dětí (H. influenzae)
- **ztráta vědomí behem 2 min, zásatava srdce za 5-10 min bezdeší**

Plynné směsi bez kyslíku

- příčiny — záměny tlakové láhve pro UPV, pobyt v jeskyni nebo v dolech
- patogeneze — v alveolech akutně poklesne alveolární tlak O_2 → **obrátí se gradient pro kyslík, a ten bude přestupovat z krve do alveolu** (potažmo z tkáně do krve a z ní do alveolu)
- **ztráta vědomí do 10 s při poklesu p_aO_2 pod 4 kPa, zástava srdce při poklesu p_aO_2 pod 2,7 kPa (SpO_2 pod 35%)**
- **náhlá hypoxie v mozku → masivní aktivace sympatiku → přechodný vzestup TK (Cushingův reflex)**

Náhlý pokles atmosférického tlaku

- příčiny — porucha těsnosti kapin v letadle
- patogeneze — v alveolech akutně poklesne alveolární tlak O_2 → **obrátí se gradient pro kyslík, a ten bude přestupovat z krve do alveolu** (potažmo z tkáně do krve a z ní do alveolu) — o něco pomalejší, protože i v 10 km n. m. je parciální tlak O_2 alespoň 5,3 kPa
- poměrně rychle hrozí bezvědomí

Spánková apnoe

= dočasná zástava dechu (apnoická pauza) ve spánku trvající 15-90 s, po níž následuje krátké probuzení — p_aO_2 poklesne pod 6 kPa, saturace pod 70%

- apnoická pauza vede k přechoné hypoxemii → hypoxie vede k probuzení a náhlé obnově dýchání — **v okamžiku probuzení dochází k aktivaci sympatiku (vlivem hypoxie a ↑p_aCO_2) → přechodné ↑TF a ↑TK → proto komplikace**

- často provází Pickwickův syndrom, může k ní docházet i u zdravých osob během REM fáze spánku
- predispozice — muži s krátkým krkem a obezitou (někdy i 300x za noc)
- příčiny — **nejčastěji vznik přechodné obstrukce dýchacích cest v důsledku ochabnutí svalů v oblasti nazofaryngu (<u>obstrukční forma</u>), méně často porucha ventilace během spánku (<u>funkční forma</u>)**
- u obstrukční formy pozorujeme zvýšené respirační úsilí, u funkční formy ne
- příznaky:
    1. zástavy dechu ve spánku, lapání po dechu, opakované probouzení (i chrápání)
    2. bolesti hlavy po probuzení
    3. únava, insomnie, nadměrná spavost
    4. xerostomie
    5. příznaky deprese

- důsledky a komplikace:
    1. systémová arteriální hypertenze
    2. ICHS (syndrom spánkové apnoe mnohonásobně zvyšuje riziko KVS chorob)
    3. CMP
    4. srdeční arytmie, srdeční selhání
    5. plicní hypertenze, cor pulmonale
    6. sekundární polycytemie
- terapie — přenosné respirátory, chirurgické úpravy anatomie horních cest dýchacích, léčba obezity, abstinence alkoholu před spánkem

Pneumothorax

- **příčiny** — primárně trauma, sekundárně u plicních chorob (prasknutí emfyzematózní buly, cystická fibróza), iatrogenně při zavádění CŽK či při hrudní punkci, primárně idiopatické
- typy:
    1. **otevřený pneumotorax** — vlivem porušené hrudní stěny nebo prasknutím emfyzematózní buly (zejména při distálním typu emfyzému) proniká do pleurální dutiny vzduch → protože se tlak v pleurální dutině vyrovná s tlakem atmosferickým, nebude v pleurální dutině podtlak nezbytný pro zachování rozepnuté plíce → **důsledkem je kolaps plíce směrem k hilu**
        - kromě kolapsu plíce dojde i k **akutnímu zúžení arterií** v postižené plíci, a ty tedy klado uvětší odpor cirkulaci — tím dojde k přesměrování oběhu do zdravé plíce, a proto nevzniká těžká hypoxemie (kterou bychom očekávali u funkčního plicního zkratu
        - zdravá plíce přijímá celý dechový objem — je na to potřeba větší tlakové změny = větší práce dýchacích svalů — dyspnoe
        - ventilační rzerva je významně snížena
    2. **ventilovaný (tenzní) pneumotorax** — při nádechu proniká do pleurální dutiny vzduch a při výdechu se defekt uzavírá, čímž se vzduch hromadí v dutině → pleurální tlak se stává pozitivní (místo normálně negativního) → vzduch nahromaděný v mediastinu **ultačuje orgány** a posouvá je směrem na **nepostiženou stranu → dochází ke kompresi druhostranné plíce, dýchacích cest i dutých žil**
        - tento typ je závažnější, protože vede k **výrazné hypoxemii a poruše činnosti srdce** (↓SV) — hrozí hypoxie organismu

Embolizace do a. pulmonalis

- příčiny:
    1. trombembolie při hluboké trombóze žil DKK či pánevních žil
    2. tuková embolue při dislokované zloměnině (až po 3 dnech je hypoxemie)
    3. embolie plodovou vodou
    4. vzduchová embolie (kesonová nemoc, zavedení CŽK)
    5. trombembolie při srdeční fibrilaci (tromby z oušek)
- embolus vede k **narušení poměru ventilace/perfuze**, a to tak, že **vede k vytvoření alveolárního mrtvého prostoru** (tj. prostoru, který je ventilován, ale není perfundován), protože embolus brání toku krve do těchto alveolů
- lokálně zvýšený odpor přesměruje tok krve do nepostižených částí plic → v této části se zvyšuje tlak — **prekapilární plicní hypertenze**
- embolizace může otevřít spojky s bronchiální cirkulací, a tím zvýšit venózní příměs → $\downarrow p_aO_2$

- komplikace — **selhání pravé komory** kvůli prekapilární hypertenzi (tj. kvůli nadměrnému afterloadu pro pravou komoru), **hypoxie** kvůli ventilačně perfuzní nerovnováze + v postižené části nastává úbytek surfaktantu, a tedy vznikají **atelektatická ložiska** (proto může hypoxemie přetrvávat i měsíc po embolii)
- příznaky — respirační insuficience I. typu:
    1. dyspnoe
    2. tachypnoe
    3. bolest na hrudi
    4. kašel až hemoptýza
    5. synkopy
    6. tachykardie
    7. hypotenze až kardiogenní šok
    8. horečka
    9. zpocená, bledá a cyanotická kůže

Tonutí

- **„suché" tonutí** — tonoucí často máchá rukama (zvýšená svalová práce = zvýšená spotřeba O_2), v 10-20% případů dojde k **laryngospazmu**, a proto nedochází k takové aspiraci vody
    - **má vyšší naději na kardiopulmonální resuscitaci**
- **„mokré" tonutí** — dochází k aspiraci tekutiny — pokud je voda **sladká, je rychle resorbována do oběhu**, ale pokud je aspirována s**laná voda s osmolaritou vyšší než plazma, nasávána je plazmatická tekutina do plic**
- v obou případech nastává **ztluštění alveolo-kapilární membrány a snížení koncentrace surfaktantu → hypoxemie** (respirační insuficience I. typu), a to i přestože je úspěšná KPR
- **riziko vzniku ARDS** — vede k edému a mluvíme o sekundárním utopení

Aspirace žaludečního obsahu

- nízké pH aspirovaného žaludečního obsahu poleptá alveoly → **destrukce alveolárního epitelu** → porucha sekrece surfaktantu (vznik atelektatických ložisek) + porucha alveolokapilární membrány → **těžká hypoxemie, funkční pravolevý zkrat, snížení complience, riziko pneumonie a ARDS**

101 — ARDS, RDS

ETIOLOGIE, PATOGENEZE, NÁSLEDKY

Akutní syndrom dechové tísně (ARDS)

- synonyma — akutní respirační distresový syndrom, respirační distrestový syndrom dospělých (dříve), šoková plíce, syndrom propustných kapilár, kongestivní atelektáza, plíce Da Nang
- výskyt 1,5–13:100000 případů za rok
- **výsledek nepřiměřené zánětlivé reakce** v plicní tkáni, která vede k těžké hypoxemii, hypoxii a velmi často až ke smrti

Charakteristika

- **cévní složka — ↑permeabilita alveolárních kapilár**
  → **akumulace tekutiny** v intersticiu i v alveolech, která je bohatá na proteiny (rozdíl oproti kardiogennímu edému plic)
- **epitelová složka — difúzní poškození epitelu alveolů, a tím porucha tvorby surfaktantu**

Hlavní příčiny ARDS (u 30-40% pacientů s těmito nemocemi)

1. **infekce** (50%) — lokalizované (plicní) nebo generalizované (sepse, septický šok, SIRS)
2. **trauma** — těžká poranění, šok, polytraumata, ikdyž přímo nezasahují hrudník (MODS), zhmoždění plic po poranění hrudníku
3. **aspirace žaludečního obsahu**

Další příčiny ARDS

1. **poškození ze strany alveolu**
   - vdechnutí toxických plynů a kouře (například při požáru)
   - aspirace žaludečního obsahu
   - aspirace vody při tonutí
   - aspirace cizích těles
   - dlouhodobá inhalace vzduchu obohaceného kyslíkem s F_iO_2 40%
2. **poškození ze strany endotelu kapilár**
   - sepse a septický šok
   - DIC
   - pankreatitida
3. **ostatní příčiny**
   - virové, bakteriální, parazitární pneumonie
   - cirkulační šok
   - plicní embolie
   - rozsáhlé popáleniny
   - zhmoždění a poranění hrudníku
   - posttransfuzní komplikace (syndrom TRALI — transfusion related acute lung injury)
   - poranění hlavy
   - otrava heroinem

- rozvoj příznaků má dlouho dobu latence — typicky se rozvíjí do 48 h po působení příčiny poškození (v 50% případů do 24 h); bezpříznakové období může trvat až 5 dnů

První symptomy

- prvním symptomem je **tachypnoe**, která přechází do **dyspnoe**
- p_aO_2 je už mezitím menší než 8 kPa → **hypoxemie** je první detekovatelnou objektivní specifickou změnou — hypoxemie u ARDS postupně přestává reagovat na terapii kyslíkem
- známkou jsou difuzní intersticiální nebo alveolární **zastínění na RTG**

Kritéria pro dg.

1. **akutní začátek, hypoxemie** (poukazuje na těžkou poruchu výměny O_2)
2. **bilaterální difuzní plicní infiltráty na frontálním snímku RTG, snížená poddajnost plic**
3. nepřítomnost zvýšeného tlaku v levé síni (**normální tlak v zaklínění**) → vylučuje plicní edém z důsledku postkapilární plicní hypertenze

- pro dg. ARDS a odlišení od akutního poškození plic (což je míň závažné) se používá **poměr p_aO_2/F_iO_2** (norm. asi 500 mm Hg) — když je **menší nebo roven 200 mm Hg, jedná se o ARDS**, když je v rozmezí 200-300 mm Hg, jedná se o akutní poškození plic
  - tento poměr vlastně říká, jak moc je efektivní oxygenoterapie u daného stavu, tzn. o jak moc se zvýší p_aO_2, když zvýšíme frakci kyslíku ve vdechovaném vzduchu

Patogeneze ARDS

1. Exsudativní (akutní) fáze zánětu

- pokud není smrtící, přejde do 2. fáze a do 3. fáze, nebo rovnou do 3. fáze, anebo pacient zemře

a) Stádium iniciace

- primární patologický proces (například sepse) → **velké uvolnění zánětlivých mediátorů** (cytokinů) z imunitních buněk (neutrofily, monocyty, alveolární makrofágy) i poškozených neimunitních buněk (endotel)

b) Stádium amplifikace

- zánětlivé mediátory **navozují dysfunkci endotelu**, a tím stimulují efektorové buňky (neutrofily) → **zánětlivá infiltrace plicní tkáně → uvolnění zánětlivých mediátorů, ROS a proteáz → poškození alveolokapilární membrány**

c) Stádium poškození

- zánětlivým procesem je poškozena alveolokapilární membrána:
  - první je poškozen endotel → **↑permeabilita** → prostoupení **plazmatické tekutiny a proteinů (včetně fibrinogenu, který se mění na firbin) do intersticia i do alveolu** → vzniká **výrazný edém plic** (posílený o onkotický tlak) zprvu intersticiální a později alveolární → **plazmatické proteiny s fibrinem vytvářejí <u>hyalinní membrány</u> v alveolech** — ty dále stimulují zánět
  - postupně je poškozen také alveolární epitel → tím se **oslabuje jeho funkce zpětné resorpce vody a solutů** z alveolu a je **porušena tvorba surfaktantu**
- patofyziologicky tedy vzniká:
  1. **plicní edém**, který ztlušťuje alveolokapilární membránu a snižuje compliance
     - snížení compliance znamená vyšší úsilí dýchacích svalů, aby se dosáhlo potřebných změn tlaku — proto je pacient dušný
  2. **hyalinní membrány**, které ztlušťují alveolokapilární membránu
  3. **plicní zkrat**, který je příčinou hypoxemie (s ↓p_aO_2)
  4. **atelektatická ložiska** kvůli nedostatku surfaktantu a kvůli edému — kvůli nim ARDS moc neodpovídá na oxygenoterapii

- hypoxemie je stimulem pro aktivitu dechového centra, proto vzniká jen respirační insuficience I. typu, ale atelektatická ložiska (resp. nevzdušnost plic) mohou být být příčinou vzniku respirační insuficience II. typu
- **hypoxie vzniká kvůli** 1) poruše difuze, 2) poruše ventilace, a tím i poruše poměru ventilace/perfuze (narůstá počet zkratů, roste venózní příměs), 3) neefektivitě oxygenoterapie

1. Proliferativní (fibrotická) fáze

- nastává, pokud pacient přežije 1. fázi a ARDS nepokračuje přímo do reparativní fáze
- přetrvává **plicní otok** (aspoň částečně), přetrvává **zánět (aktivace fibroblastů) provázený fibrózou a ukládáním kolagenu**
- bazální membránu pokrávají hlavně pneumocyty II. typu → obnova epitelu
- po funkční stránce **přetrvává hypoxie**, **zvětšuje se mrtvý prostor**, **zhoršuje se compliance**, **vyvíjí se plicní hypertenze**

2. Fáze obnovy (reparace)

- trvá dny až týdny
- mizí edém, mizí hypoxemie, zlepšuje se poddajnost, ustává zánět
- **může přetrvávat intersticiální fibróza s těžkými změnami plicní tkáně** (pokud proběhla 2. fáze) a respiračních funkcí
- k obnově epitelu dochází ze zachovalých pneumocytů II. typu, z nichž vznikají pneumocyty I. typu

Komplikace a důsledky ARDS

1. **plicní hypertenze (prekapilární)**
   - příčiny — mikrotromby a tromby, vazokonstrikce (tromboxany, leukotrieny aj.), perivaskulární edém
2. **zvýšený odpor dýchacích cest a snížená poddajnost plis → zvýšená dechová práce**
   - příčiny — hlavně poškození alveolů, zánětlivý edém, hypersekrece, bronchospazmy
3. **hypoxemie**
   - vzniká kompletně z poruch ventilace, poměru ventilace/perfuze (mrtvý prostor, zkraty) a difuze
   - pokud je poškozena schopnost plic kompenzační hyperventilací hypoxemii vyrovnat, nastává **hyperkapnie** → respirační insuficience II. typu → **hypoxická hypoxie**

Základy terapie

- **neexistuje žádná specifická terapie** — důležité je dbát na účinnou léčbu stavů, které ARDS navodily + zaměřit se na účinnou podporu dýchání a oxygenyci krve umělou plicní ventilací
- farmakologická terapie symptomaticky:
  - **glukokortikoidy** — některé studie uvádějí sporný efekt v časných fázích ARDS
  - **surfaktant v aerosolové formě** — účinky sporné
  - **inhalace NO** → vazodilatace v plicích, zlepšení oxygenace, v oběhu inaktivovat hemoglobinem, tudíž nemá systémové účinky
- prognóza:
  - mortalita 50-70%
  - častná úrmtí do 72 h — hlavně pro původní onemocnění
  - pozdní úmrtí po 3 dnech — MODS, sekundární infekce, sepse, respirační selhání
  - při přežití dochází za 3-6 měsíců k obnově respiračních funkčí, u 50% trvalé následky

Syndrom dechové tísně novorozence (RDS)

- příčinou je **anatomická a funkční nezralost plic u předčasně narozených dětí**

Patogeneze

- surfaktant se tvoří u plodu až v 24.-28. týdnu těhotenství
- u nezralých plodů je **tvorba surfaktantu nedostatečná** → nadměrně zvýšené povrchové napětí v plicích → plicní **alveoly kolabují, nebo se vůbec nerozvinou (atelektáza plic)** → dochází k **respirační insuficienci II. typu**
- dochází rovněž k tvorbě **hyalinních membrán** z odloupaných nekrotických epitelií a rovněž pozorujeme **intersticiální edém**

Klinický obraz

- **tachypnoe a dyspnoe**
- **grunting („vrnění")** — zvukový fenomén vyvolaný výdechem proti zavřené glottis — tento typ výdechu napomáhá udržet vyšší tlak v DC, a tím zabraňuje jejich kolapsu
- **tachykardie**
- **centrální cyanóza**
- **vtahování mezižeberních svalů** — aby mohl novorozenec roztáhnou zkolabované alveoly, musí vyvinout velmi nízký tlak v pleurální dutině, proto má velké dechové úsilí; velké snížení tlaku spolu s velkou compliance hrudníku vede k zatahování mezižeberních svalů dovnitř
- **RTG nález**
- **hypoxemie, hyperkapnie, RAc**

Terapie

- **oxygenoterapie**
- **podání surfaktantu**

102 — Patofyziologie plicního edému

PŘÍČINY, ROZVOJ, DŮSLEDKY.

Plicní edém

- **edém** = patologické nahromadění tekutiny v intersticiu (mezibuněčném prostoru)
- **plicní edém** = patologické nahromadění tekutiny v intersticiu plic, nebo v intersticiu a současně v alveolech plic → intersticium se ztlušťuje (normální tloušťka je <2 μm)
- **překrvení** (**kongesce**) **plic** = zvýšení množství krve v plicní cirkulaci
- každý edém (včetně plicního) může nastat ze 3 příčin:
    1. narušení Starlingových sil
    2. ↑permeabilita kapilár
    3. porucha lymfatické drenáže

Intersticiální tekutina

- vzniká filtrací plazmy v (plicních) kapilárách podle zákonitostí Starlingových sil
- intenzita filtrace závisí na:
    1. **hydrostatickém tlakovém gradientu mezi krví v plicních kapilárách a intersticiální tekutinou v alveolokapilární membráně**
    2. **rozdílu onkotických tlaků mezi krví v plicních kapilárách a intersticiální tekutinou**
    3. **propustnosi kapilární stěny pro vodu a proteiny**
- za hodinu proteče plícemi asi 150 l plazmy, intenzita filtrace je normálně velmi malá (10-20 ml/h) — většina profiltrované tekutiny je odváděna zpět do venózní krve lymfatickým systémem
- obsahuje až 75% proteinů → osmotický gradient vysušuje alveolární prostor → zvětšuje se intersticiální prostor (ztlušťuje se alveolokapilární membrána), roste hmotnost plic, klesá poddajnost

Příčiny plicního edému

A) kardiogenní plicní edém (nejčastější)

- **z postkapilární plicní hypertenze — důsledek zvýšeného tlaku v levé síni**
- ↑hydrostatický tlak v kapilárách → snížení resorpce na venózním konci, **↑TK v zaklínění**
- příčiny:
    1. **selhání levé komory**
        a) **diastolické (při hypertrofii levé komory)** — protože levá komora již při 130-140 ml dosáhne kritické hodnoty end-diastolické tlaku 30 mm Hg (dáno tím, že hypertrofovaná levá komora je mnohem méně poddajná)
        — diastolické selhání, protože systolické funkce jsou v normě
        b) **systolické (při dilataci levé komory)** — protože levá komora se naplní mnohem větším objemem a při 250 ml nastává kritický vzestup end-diastolické tlaku 30 mm Hg
        — systolické selhání, protože systolický volum je od začátku zmenšen
    2. **mitrální stenóza nebo insuficience**
    3. **hypervolemie** (například kvůli renálnímu selhání, kvůli nadměrné infuzi)
    4. možná i stenóza aortální chlopně, koarktace aorty

B) nekardiogenní plicní edém

1. **Porucha permeability kapilár způsobená toxiny (↑permeabilita)**
   - **<u>je normální tlak v zaklínění</u>**
   - je-li poškozen i alveolární epitel a unikají do intersticia proteiny (neselektivně), vzniká ARDS — příčiny ARDS viz otázku 101
2. **Snížení onkotického tlaku plazmy (hypoproteinemie)**
   - je součástí celkových onemocnění a generalizovaných otoků (prvně pozorujeme na očních víčcích)

   a) ze zvýšených ztrát bílkovin — **nefrotický syndrom**, **popáleniny** (ztráta plazmy), **exsudativní enteropatie**

   b) ze snížené syntézy bílkovin — **jaterní onemocnění**, **proteinová malnutrice**
3. **Porucha lymfatické drenáže**
   - důsledek **zánětů při nádorových onemocnění**, důsledek **silikózy**
4. **Snížení nitrohrudního tlaku**
   - při masivním kolapsu plicních alveolů
   - zvýšení transpulmonálního tlaku (například po rychlém odstranění výpotku)

Patogeneze

- stádia plicního edému:

1. **stádium — <u>intesticiální</u> edém**
   - ztluštění alveolokapilární membrány až 10x
   - **pokud není porušen alveolární epitel, je edém pouze intersticiální**, protože alveolární epitel je zcela nepropustný pro proteiny
   - **v intersticiu je normálně vysoká koncentrace proteinů** (údajně 75% koncentrace v plazmě) — to zajišťuje osmotický gradient pro odsávání vody z alveolů (**vysušování**)
   - **v oblasti plicních hilů je nižší tlak**, proto se tam přesouvá tekutina
   - intersticium komunikuje s viscerální pleurou → tekutina proniká do pleurální dutiny → odtud je odváděna lymfatickým systémem
   - důsledek nahromadění tekutiny v pleurální dutině je **pleurální výpotek (fluidotorax)**
2. **stádium — <u>alveolární</u> edém**
   - hromadění tekutiny v alveolech → ztluštění alveolokapilární membrány a prodloužení difuzní dráhy + omezení dýchací plochy pro difuzi
   - je způsoben **buďto narušením alveolárního epitelu** vdechnutými toxickými látkami, zánětem v intersticiu (ARDS) a/nebo tím, že **výrazné nahromadění tekutiny v intersticiu tzv. prolomí epitelovou bariéru** (tj. způsobí takové rozvolnění pevných struktur, že hydrostatický tlak intersticiální tekutiny převáží a začne pronikat do alveolu)

Důsledky

- **ztluštění alveolokapilární membrány + zmenšení difuzní plochy, a tím zhoršená difuze kyslíku**
- **vyplnění alveolů tekutinou se zachovaným průtokem krve → vznik pravo-levého plicího zkratu**
- poškození alveolů — **↓tvorba surfaktantu** → snížená compliance → zvýšená dechová práce
- **snížení compliance plic otokem** → větší úsilí dýchacích svalů pro zajištění dostatečné změny tlaků → **dyspnoe**

Příznaky

- **dušnost**, dýchání se stává povrchní a rychlejší
- **suchý dráždivý kašel,** později **vykašlávání růžového sputa**
- **cyanóza**
- **snížená saturace Hb**
- **hypokapnie a mírná RAl** (hyperkapnie nebývá, protože zvýšeným dechovým úsilím je vydýcháváno více CO_2) = **respirační insuficience I. typu**

Terapie

- **oxygenoterapie**
- **poloha v sedě**
- snížení stresu (útlum sympatiku) — **morfin**
- snížení žilního návratu — furosemid, vazodilatancia, 3 rotující gumové podvazy končetin
- digitalis, aminofylin
- terapie příčiny

103 — Patofyziologie pneumonie a plicní fibrózy

Pneumonie

= akutní nebo chronický zánět plicního parenchymu nejčastěji na podlkadě infekčního agens

- příčiny:
  1. **infekční** — bakterie, viry, houby, paraziti
  2. **neinfekční (pneumonitida)** — aspirační, inhalační, alergická, poléková
- dělení dle lokalizace:
  A. **intersticiální zánět**
  B. **exsudativní zánět** s vyplněním alveolů zánětlivou tekutinou
- dělení dle kliniky:
  1) **komunitní pneumonie** — způsobeny komunitnímu původi (citlivější na ATB)
     a) **typičtí původci** — **amoxicilin**
        - *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella caratthalis, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae*
     b) **atypičtí původci** — **makrolidy**, **tetracykliny**
        - *Chlamydophila pneumoniae, Chlamydia psittaci, Mycoplasma pneumoniae, Legionella sp.*
  2) **nozokomiální pneumonie** — způsobené nozokomiálními půdodci (rezistentnější na ATB) — ATB dle toho, zda se jedná o častnou (amoksiklav + gentamicin), nebo pozdní (karbapenemy + gentamicin)
     - *Klebsiella pneumoniae, E. coli, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumanni, Streptococcus aureus* (VRSA, MRSA)

Patogeneze

- při zánětu (ať už v intersticiu, nebo nahromaděním exsudátu v alveolech) dochází k:
  1. **↓compliance postižené plíce** → vyšší úsilí pro zajištění tlaků — **dyspnoe**
  2. **prodloužení difuzní dráhy pro dýchací plyny → hypoxemie**
  3. znemožnění výměny plynů v postižené plíci **— funkční plicní zkrat**, neboli **porucha poměru ventilace/perfuze (kdy je porušena ventilace, ale zachovaná perfuze) → vznik venózní příměsi → hypoxemie**
- důsledkem je **respirační insuficience I. typu** (hypoxemická) s normo- či hypokapnií — jedná se o restriční onemocnění plic (čili se snížením FEV_1 i FVC, a tedy s normálním či vyšším Tiffenaovým indexem, s ↓VC, a tedy i ↓TLC)
- predispozice:
  A. **imunodeficit** (AIDS, podávání imunosupresiv, cytostatik) — pacient bude náchylnější na atypické bakteriální původce, na mykotické i parazitární infekce
  B. **kouření** — snižuje samočistící schopnost řasinkového epitelu dýchacích cest
  C. **cystická fibróza** — nahromadění hlenu představuje optimální prostředí pro infekci
- komplikace — **ARDS**, **přechod do respirační insuficience II. typu**, **sepse**, **plicní absces**, **pleurální výpotek** či **hrudní empyém**

Klinický obraz

- **respirační příznaky** — dušnost, tachypnoe a hyperpnoe, kašel (zprvu dráždivý, později produktivní), bolest na hrudi, vzácněji hemoptýza, **cyanóza**
- **celkové příznaky** — horečka (popř. zimnice), schvácenost, bolesti hlavy, artralgie, dyspepsie, zmatenost
- **laboratorní příznaky** — ↑CRP, hemokultura, mikrobiologické vyšetření sputa, zvýšení hematokritu, ABR rozvrat
- **RTG plic**

Plicní fibróza

= **restrikční onemocnění plic**, u něhož se **zvyšuje zastoupení vaziva** v plicním parenchymu → důsledkem je **↓compliance plic**

Klasifikace a příčiny

1. **Idiopatická plicní fibróza**
2. **Plicní fibróza ze známých příčin**
    1. azbestóza, silikóza a další pneumokoniózy
    2. alergická alveolitida
    3. po ozáření plic
    4. ARDS
    5. vyvolaná toxickými plyny či cigaretovým kouřem
    6. aspirační pneumonie
    7. poléková (například po léčbě metotrexátem)
3. **Plicní fibróza z granulomatózy**
    8. sarkoidóza (systémové granulomatózní onemocnění)

Patogeneze

- **v plicích vzniká zánětlivý proces, který je spjat s aktivací zánětlivých buněk a mimo jiné i aktivací a zvýšenou proliferací fibroblastů** → fibroblasty produkují kolagen a fibronektin → výsledkem je plicní fibróza
- příznaky:
    1. první se dostavuje **námahová dušnost**, později i **klidová dušnost**
    2. poslechový nález (**krepitace**)
    3. zprvu **latentní hypoxemie** (pouze při námaze), později **klidová hypoxemie (cyanóza)**, v konečném stádiu až **respirační insuficience II. typu (RAc)**

Funkční vyšetření plic

- je typické pro restrikční plicní onemocnění (stejně jako pneumonie) — **↓VC, ↓TLC, ↓↓FVC, ↓FEV_1** přičemž **Tiffenaův index je normální nebo zvýšený**
- snížení difuzní kapacity plic o více než 30% (měřené za pomocí CO)
- snížená compliance (projeví se na křivce tlak-objem)

104 — Patofyziologie CHOPN

SOUVISLOST S ASTHMA BRONCHIALE; CYSTICKÁ FIBRÓZA

Asthma bronchiale

- v ČR je asi 800 000 astmatiků, nicméně úmrtnost je v posledních letech nízká (100/rok)

= **chronické obstrukční zánětlivé onemocnění dýchacích cest**, které je provázeno vracející se **epizodickou záchvatovitou dušností v důsledku obstrukce**, která je nerovnoměrná

- záchvaty vznikají na podkladě hyperreaktivity bronchů, která je spojena s **bronchokonstrikcí, zánětlivou infiltrací s edémem, překrvením sliznice, hyperprodukcí hlenu se vznikem hlenových zátek a s odloupynými epiteliemi**
- záchvaty se objevují v klidu často v noci, nebo časně ráno
- podnětem pro hyperreaktivitu průdušek mohou být alergeny, dráždivé složky ovzduší, chlad, fyzická námaha, infekce (hlavně virové)

Patogeneze

- zánět dýchacích cest je přítomen ii pokud je pacient bez klinických příznaků
- na vzniku astmatu se podílejí **genetické faktory i vlivy vnějšího prostředí**
- v dětském věku je většinou přítomen **alergický eozinofilní zánět**, který navozuje remodelaci dýchacích cest

1. Atopické asthma (zevní, extrinct)

- příčinou je alergen, který spouští **hypersenzitivní reakci I. typu**
- alergen vyvolává zpravidla dvoufázovou reakci zúžení dýchacích cest:
  1. **časná odpověď** — do 15 min po expozici s alergenem
     - alergen se dostane do těla → dendritické buňky jakožto APC jej prezentují T_{H2}-lymfocytům → ty produkují **IL-4 a IL-5**
       - IL-4 stimuluje produkci **IgE** → ty se vážou na IgE-receptor na povrchu mastocytů → **mastocyty uvolní granula s histaminem, leukotrieny** (LTC4, LTD4, LTE4) **a prostaglandiny**
       - IL-5 stimuluje **eozinofily** → ty produkují **cytokiny** a **leukotrieny**
     - uvolnění zánětlivých mediátorů vede k **bronchospazmu, zvýšené permeabilitě kapilár → edém sliznice a hypersekrece hlenu → výrazné zúžení lumen** (proto je asthma považováno za obstrukční typ onemocnění) → **expirační dušnost, hypoxemie, mírná hypokapnie** (kvůli zvýšenému úsilí dýchacích svalů)
  2. **pozdní odpověď** — za 4-6 h
     - je spojena s prostupem eozinofilů a neutrofilů díky zvýšené permeabilitě — tyto zánětlivé buňky produkují mediátory, které **poškozují endotel**
- zprvu jsou změny provázející zánět kompletně reverzibilní, ale postupem času dochází (vlivem chronického zánětu) k ireverzibilním změnám:
  - hypertrofie hladkých svalů
  - ztluštění bazální membrány
  - zvýšená vaskularizace a angiogeneze
  - buněčná zánětlivá infiltrace
  - snížení elasticity

2. Neatopické asthma (nealergické)

- příčinou bronchiální hypersekrece může být tělesná zátěž, chemické látky, teplo a chlad, aspirin (aspirinové astma vlivem nadprodukce leukotrienů), β-blokátory, emoční vlivy atd.

Klinické symptomy

1. **stavy stíženého dýchání či výdechové dušnosti, často s hvízdáním či sípáním ve výdechu**
2. typický vznik v druhé polovině noci nebo po námaze
3. tíseň a tlak na hrudi, pocit nedostatku vzduchu, často provázeno dráždivým suchým kašlem
4. kašel nebo pískoty vyvolané fyzickou zátěží, noční kašel mimo období respiračních infektů

Funkční parametry

- ↑**RV,** ↑**FRC** (ERV + RV), **arteriální hypoxemie** a **mírná hypokapnie** (kvůli nerovnoměrnosti ventilace/perfuze)
  - nerovnoměrnost ventilace/perfuze je dána tím, že při záchvatu **nebývají postiženy všechny bronchioly naráz**, a tak jsou některé alveoly při zvýšeném dechovém úsilí hyperventilovány — tam je sice ↑p_aO_2, ale tím se nestačí kompenzovat snížená saturace kyslíkem, nicméně stačí to na vydýchání většího množství CO_2 → hypokapnie
- ↓**FEV_1**, ↓**Tiffenaův index** (FEV_1/FVC), ↓**PEF**

Terapie

- **kortikoidy** — potlačení záchvatu
- **bronchodilatancia**
- vyvarování se styku s alergeny
- speleoterapie (léčba pobytem v podzemí, například krasových jeskyních)

Status asthmaticus

= generalizovaná bronchokonstrikce, která je dlouhodobá a nereaguje na klasickou léčbu — život ohrožující stav s nutností UPV

- vede k respirační insuficienci II. typu (hypoxemie + hyperkapnie + RAc)

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN)

- v ČR je asi 800 000 osob s CHOPN, každý rok na ni umírá 2500 osob

= závažné obstrukční onemocnění plic — jedná se o **skupinu nemocí, jejichž společným znakem je trvané snížení výdechové rychlosti** (tzn. ↓FEV_1 a dalších ukazatelů výdechu) — příčinou je zvýšený odpor dýchacích cest, nebo snížená elasticita plicního parenchymu (nebo obojí)

- jedná se o onemocnění s až 30x vyšším výskytem u kuřáků než u běžné populace, výskyt je častější u mužů
- je charakterizováno jako **chronický zánět** dolních dýchacích cest **s oxidačním stresem** a jako **nerovnováha mezi proteázovým a antiproteázovým systémem**
- CHOPN zahrnuje tyto nozologické jednotky:
  1. **chronická bronchitida**
  2. **plicní emfyzém**
- **etiologie**:
  a) exogenní příčiny — **kouření**, znečištěné ovzduší, opakované respirační infekce, práce v dolech…
  b) endogenní faktory — **věk**, **mužské pohlaví** (2:1), **individuální predispozice** (deficit α1-antitrypsinu)
- **patogeneze** — nejčastěji vlivem benzpyrenu a mnoha dalších škodlivých látek v kouři dochází k poškození sliznice bronchů a k rozvoji **chronického zánětu** (chronické bronchitidě)

Chronická bronchitida

- pozorujeme **zúžení dýchacích cest** (bronchů) kvůli chronickému zánětu
- chronický zánět vede k:
  1. **hypertrofii hlenových žláz, a tudíž k hypersekreci hlenu**
  2. **metaplazii řasinkového epitelu v dlaždicobuněčný (prekanceróza)**
  3. **edému**
  4. **peribronchiální fibróze**
  5. **zánětlivé infiltraci s neutrofily a makrofágy** — produkují proteolytické enzymy (elastázy, kolagenázy atd.) → **poškozují dýchací cesty i plicní parenchym)**
     + sliznice je poškozována i matrixovými metaloproteázami a ROS
- všechny tyto charakteristiky vedou k zúžení dýchacích cest (k tomu se může přidat i **kolaps dýchacích** cest přednostně v bazích plic při expiriu, což je dáno poškozením stěny a tím, že při náhlém expiriu vzrůstá nitrohrudní tlak)
- příznaky:
  1. expirační dušnost, kašel, expektorace hlenu (hlavně u blue bloaters)
  2. ventilačně-perfuzní nerovnováha (↓V/Q) → **hypoxemie → cyanóza**
  3. **hypoxemie → vazokonstrikce → plicní hypertenze → cor pulmonale**
  4. **chronicky zvýšené dechové úsilí** → postupně nedostatečná alveolární ventilace → **hyperkapnie, RAc**

Funkční parametry

- snížení dynamických parametrů
- **↓FEV_1, ↓FVC, ↓Tiffenaův index (FEV_1/FVC)**
- **↑RV, TLC**
- normální difuzní kapacita pro O_2

Plicní emfyzém (rozedma plic)

= změna plicního parenchymu charakterizovaná úbytkem alveolárních stěn uvnitř acinů

- **zánik intraalveolárních sept** a v nich probíhajících cév vede ke **splynutí alveolů** ve větší vzdušné prostory, které jsou však nedostatečně prokrvené, a **vzniká porucha difuze** O_2 (protože se zmenšuje plocha pro difuzi)

Patogeneze

1. **kouření stimuluje alveolární makrofágy → produkce chemokinů →** neutrofily se dostávají do alveolů, kde zvýšeně produkují **elastázy a ROS** při oxidativním vzplanutí (+ se uplatňují **matrixové metaloproteázy** z makrofágů)
2. **kouření snižuje aktivitu α1-antitrypsinu** jakožto hlavního anti-proteolytického faktoru (inhibuje elastázu)

Typy emfyzému

A) Centroacinózní (obstrukční) typ

= **proximální postižení acinů** (postižena je hlavně oblast respiračních bronchiolů)

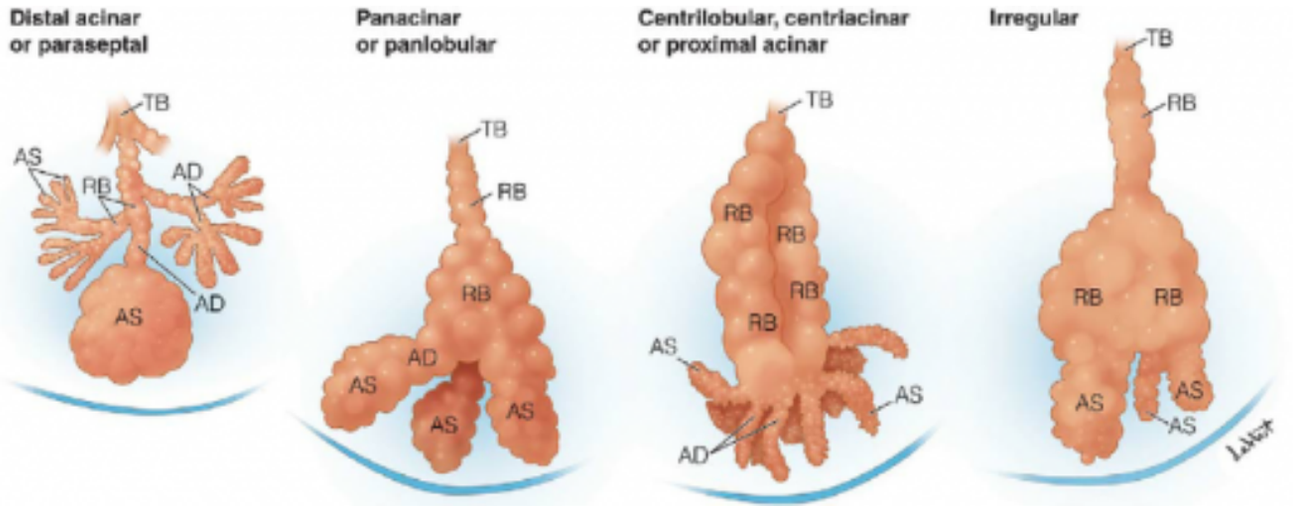
- vzniká hlavně u **kuřáků**, protože dochází k tzv. „**air trappingu**" při výdechu kvůli kolabování bronchiolů (ke kolabování dochází kvůli oslabení stěny chronickým zánětem)

B) Panacinární typ

- splývání alveolů po rozrušení interalveolárních sept
- typický u pacientů s deficitem α1-antitrypsinu

C) Distální typ

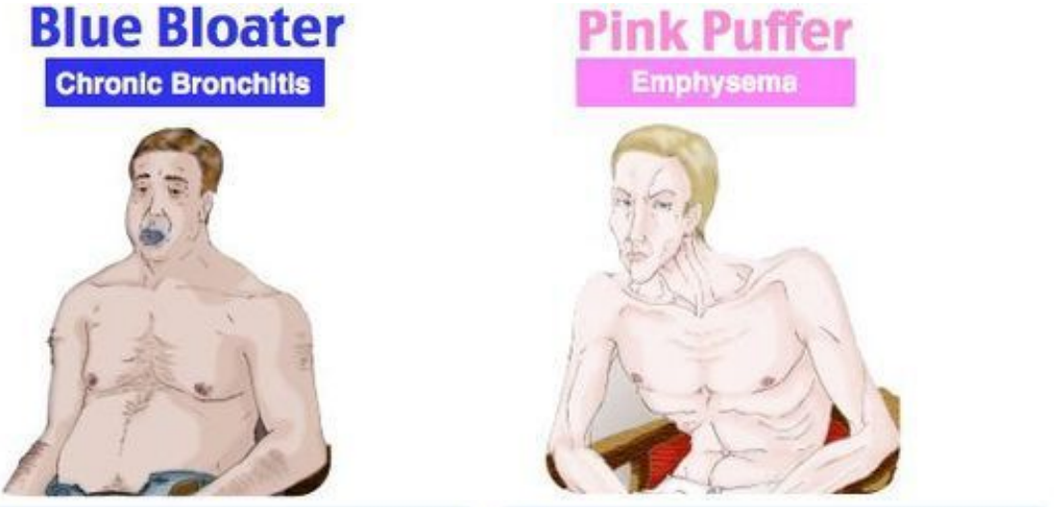
- postiženy jsou především konečné části acinů, a tím vzniká **riziko pneumotoraxu** při kašli (kdy se mohutně zvyšuje nitrohrudní tlak)



Typy CHOPN

1. **Bronchitická forma CHOPN (blue bloater)**
   - **p_aO_2** — nízké (proto blue)
   - **p_aCO_2** — norm., později vyšší
   - **plicní hypertenze** vzniká dříve
   - **cor pulmonale** vzniká dříve
   - **dušnost** vzniká později
2. **Emfyzematózní forma CHOPN (pink puffer)**
   - **p_aO_2** — normální (alespoň zprvu, potom taky nižší)
   - **p_aCO_2** — norm., později vyšší
   - **plicní hypertenze** zpočátku nepřítomna
   - **cor pulmonale** vzniká později
   - **dušnost** vzniká dříve a je výrazná

- **poměrně často pozorujeme jak chronickou bronchitidu, tak i emfyzém — je to tím, že na obojím se podílí hlavně kouření**



Symptoms
- Chronic , productive cough
- Purulent sputum
- Hemoptysis
- Mild dyspnea initially
- Cyanosis (due to hypoxemia)
- Peripheral edema (due to cor pulmonale)
- Crackles, wheezes
- Prolonged expiration
- Obese

Complications
- Secondary polycythemia vera due to hypoxemia
- Pulmonary hypertension due to reactive vasoconstriction from hypoxemia
- Cor pulmonale from chronic pulmonary hypertension

Symptoms
- Dyspnea
- Minimal cough
- Increased minute ventilation
- Pink skin, Pursed-lip breathing
- Accessory muscle use
- Cachexia
- Hyperinflation, barrel chest
- Decreased breath sounds
- Tachypnea

Complications
- Pneumothorax due to bullae
- Weight loss due to work of breathing

Cystická fibróza (CF, mukoviscidóza)

= **AR** onemocnění, **mutace genu pro CFTR** (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) na p-raménku 7. chromozomu

- nejčastější smrtelné dědičné onemocnění bílé rasy (postižení umírají kolem 30 let)

Patogeneze

- CFTR protein (chloridový kanál) zajišťuje v respiračním systému transport Cl^- z ICT do lumen bronchu — tento přestup nepřímo (přes elektrochemický gradient) inhibuje ENaC pumpu, která pumpuje Na^+ z lumen do ICT, přičemž Na^+ je následováno vodou → za fyziologických okolností je díky funkčnímu CFTR řidší hlen v luminu
- při cystické fibróze dochází k poruše zabudování CFTR proteinu (chloridového kanálu) do cytoplazmatické membrány — **Cl^- se tedy hromadí v ICT** → v ICT je zápornější náboj, což stimuluje aktivitu ENaC → **Na a voda jsou více odčerpávány z lumina do ICT → vzniká hustý vazký hlen**, který stagnuje v dýchacích cestách, zvyšuje odpor dýchacích cest a je ideálním prostředím pro množící se bakterie
- v potních žlázách zajišťuje CFTR přestup Cl^- z potu (z vývodu potní žlázy) do ICT (čili naopak), ale ENaC zajišťuje přestup rovněž z potu do ICT — **při defektu CFTR se Cl^- hromadí v potu, a tím se tam hromadí i Na^+ → silně slaný pot** (kvůli tomu tzv. nemoc slaných dětí)

Důsledky a komplikace

1. **častější infekce (pneumonie, bronchitidy)**
2. **vyšší riziko bronchiektázie**
3. **slaný pot**
4. **hromadění sekretu ve žlázách → tvorba cyst → pankreatitida + DM**
5. **u novorozence uzávěr žlučových cest → steatorea + prodloužený novorozenecký ikterus + mekonický ileus**
6. **infertilita**
   - smrt často po 30. roce života
   - funkční parametry podobně jako u astmatu a CHOPN — **↑RV, ↑TLC, ↓FEV_1**

Diagnostika

- prenatální dg. — genetické vyšetření — testování rodičů, vzorek plodové vody, placenty
- zvýšené množství soli (hlavně Cl^-) v potu (>60 mmol/l) — tzv. **nemoc slaných dětí**

Terapie

- léčba symptomatická
- vyléčit lze pouze poškození plic, a to transplantací

105 — Patofyziologie pleurální dutiny

PNEUMOTHORAX + SYNDROM SPÁNKOVÉ APNOE

Patofyziologie pleurální dutiny

- pleurální dutina je štěrbinovitý prostor mezi viscerální a parietální pleurou, ve které je udržován **podtlak zabezpečující dostatečné rozpínání plic** při rozpínání hrudníku a zabraňující kolapsu plic
- z patologických stavů v pleurální dutině může dojít k:
  1) fluidotoraxu (hydrotorax) = nahromadění tekutiny v dutině
  2) pneumotoraxu = nahromadění vzuchu v pleurální dutině
  3) fibrotoraxu = nahromadění vaziva v pleurální dutině
  4) nádorů a zánětům pleury (pleuritidy)

1) Fluidotorax (hydrotorax)

= patologické nahromadění tekutiny v pleurální dutině (norm. 10-15 ml)

- dochází k němu, jestliže je **překročena kapacita lymfatického systému**
- může se zvýšit až na několik desítek litrů → pak **utiskuje plíci, dislokuje mediastinum a bránici**

Patogeneze

- parietální pleura je zásobena ze systémového oběhu a lymfa odtéká do mediastinálních uzlin; viscerální pleura je zásobena z malého plicního oběhu a lymfa odtéká do hilových uzlin
- proudění je řízeno koloidně osmotickým tlakem a hydrostatickým tlakem v cévách parietální a viscerální pleury; bílkoviny resorbovány lymfatickým systémem
- příčiny:
  A) celkové — dysbalance bílkovin či Na^+
  B) lokální — zvýšený tlak v plicních kapilárách, zvýšená permeabilita (zánětem), snížená lymfatická drenáž
- klinický obraz — dechové potíže, bolesti pleurálního charakteru, kašel
- zvláštní formy pleurálního syndromu — pleuritis sicca, pluritis exsudativa maligna / benigna, pleuritis exsudativa tuberculosa, paramaligní výpotek, syndrom žlutých nehtů

- rozdělení podle tekutiny v pleurální dutině:

b) transsudát

= nahromadění nezánětlivé tekutiny v pleurální dutině

- tekutina se do pleurální dutiny dostává:
  1) filtrací z kapilár v parietální pleuře
  2) z intersticia plic (hlavně při kardiogenním edému
  3) přes drobná spojení z dutiny břišní (při ascitu)
- příčiny:
  1. **<u>levostranné srdeční selhání nejčastěji</u>**
  2. **jaterní cirhóza** — pravostranný výpotek jako následek přesunu tekutiny přes bránici do pleurální dutiny v kombinaci s hypoproteinemií

3. renální afekce — při **nefrotickém syndromu** je příčinou oboustranného výpotku snížení onkotického tlaku, při **akutním renálním selhání** hypervolemie a zvýšení kapilárního tlaku
4. **Meigsův syndrom** — pravostranný výpotek, přítomnost ascitu a benigního tumoru ovaria
5. **plicní embolie** — unilaterální výpotek v 30-50%, při zvýšení kapilárního tlaku v parietální pleuře

c) exsudát

= **nahromadění zánětlivé tekutiny** (zakalenější než transsudát — bohatější na bílkoviny)

- je důsledkem zánětlivých a nádorových procesů v plicích a pleuře
- příčiny:
  1. **infekce plicního parenchymu** — časná komplikace zánětlivého procesu bakteriálního nebo mykotického původu
  2. **pankreatitida**
  3. **subfrenický absces** — zánět přilehlé bránice se vzestupem její permeability, výpotek s leukocytózou
  4. **plicní embolie** — ischemie z druhotným postižením kapilární sítě
  5. **projev některých difuzních chorob pojiva** — revmatoidní artritida, SLE
  6. **maligní výpotek** — přítomnost nádorových buněk v tekutině

d) empyém

= hnisavá forma zánětu pohrudnice

- vzniká přímým šířením infekce z okolí, nebo v důsledku bronchopleurální píštěle
- klinický obraz — febrilní stav, bolest na hrudi, na RTG pleurický syndrom, hladinky plynu
- terapie — cílená ATB, hrudní drenáž

e) hemotorax

= krev v pleurální dutině jako následek poranění hrudníku

- hematokrit v punktátu je vyšší o 50% oproti hematokritu v periferní krvi
- příčiny — trauma, ruptura pleurální adheze, operace, iatrogenní, maligní proces
- terapie — drenáž hrudníku

f) chylotorax

= lymfa v pleurální dutině jako následek defektu ductus thoracicus

- dg. — průkaz TAG v pleurální tekutině, přítomnost chylomikronů → důsledkem je malnutrice a imunodeficit
- terapie — chirurgická revize se sešitím ductus thoracicus

2) Pneumotorax (PNO)

= nahromadění vzduchu v pleurální dutině

- etiologie:
  1. spontánní — primární (u vysokých hubených, mladých mužů s výskytem PNO v rodině) a sekundární (následek komplikací CHOPN, cystické fibrózy, histocytózy X)
  2. traumatický — penetrující a nepenetrující (poranění jícnu, bronchiální ruptura, fraktury žeber)
  3. iatrogenní — transparietální aspirační biopsie, katetrizace v. subclavie, akupunktura, mechanická ventilace přetlakem
- typy:
  1. **otevřený pneumotorax** — vlivem porušené hrudní stěny nebo prasknutím emfyzematózní buly (zejména při distálním typu emfyzému) proniká do pleurální dutiny vzduch → protože se tlak v pleurální dutině vyrovná s tlakem atmosferickým, nebude v pleurální dutině podtlak nezbytný pro zachování rozepnuté plíce → **důsledkem je kolaps plíce směrem k hilu**
     - kromě kolapsu plíce dojde i k **akutnímu zúžení arterií** v postižené plíci, a ty tedy klado uvětší odpor cirkulaci — tím dojde k přesměrování oběhu do zdravé plíce, a proto nevzniká těžká hypoxemie (kterou bychom očekávali u funkčního plicního zkratu
     - zdravá plíce přijímá celý dechový objem — je na to potřeba větší tlakové změny = větší práce dýchacích svalů — dyspnoe
     - ventilační rzerva je významně snížena
  2. **ventilovaný (tenzní) pneumotorax** — při nádechu proniká do pleurální dutiny vzduch a při výdechu se defekt uzavírá, čímž se vzduch hromadí v dutině → pleurální tlak se stává pozitivní (místo normálně negativního) → vzduch nahromaděný v mediastinu **ultačuje orgány** a posouvá je směrem na **nepostiženou stranu → dochází ke kompresi druhostranné plíce, dýchacích cest i dutých žil**
     - tento typ je závažnější, protože vede k **výrazné hypoxemii a poruše činnosti srdce** (↓SV) — hrozí hypoxie organismu
- klinický obraz — náhlá bolest na hrudi s navazující dušností, neslyšené dýchání s bubínkovým poklepem
- dg. — na RTG kolabovaná plíce
- terapie — záleží na rozsahu kolabované plíce a stavu uzávěru otvoru, kterým proudí vzduch, při uzavření otvoru dojde k absorpci vzduchu a reexpanzi kolabované plíce → nemocného sledujeme; rozsáhlý PNO s dechovými obtížemi či při přetlakovém PNO → hrudní drenáž

3) Fibrotorax

= lokální nebo difuzní ztluštění pohrudnice fibrózní tkání, někdy kalcifikacemi

- příčinou může být neléčený pleurální výpotek, hemotorax, TBC, azbestóza
- terapie — dekortikace

4) Nádory pleury (pleurální mezoteliom)

a) benigní mezoteliom — v ⅓ asymptomatický průběh, jinak kašel, bolesti, dušnost, paličkovité prsty, artralgie

b) maligní mezoteliom — vliv profesionální expozice azbestu, dechové potíže, kašel, úbytek na váze, na RTG přítomnost výpotku a ztluštění pohrudnice

c) metastatické nádory — kombinace symptomů základního nádorového procesu a pleurálního výpotku

Spánková apnoe

= dočasná zástava dechu (apnoická pauza) ve spánku trvající 15-90 s, po níž následuje krátké probuzení — p_aO_2 poklesne pod 6 kPa, saturace pod 70%

- apnoická pauza vede k přechoné hypoxemii → hypoxie vede k probuzení a náhlé obnově dýchání — **v okamžiku probuzení dochází k aktivaci sympatiku (vlivem hypoxie a ↑p_aCO_2) → přechodné ↑TF a ↑TK → proto komplikace**

- často provází Pickwickův syndrom, může k ní docházet i u zdravých osob během REM fáze spánku
- predispozice — muži s krátkým krkem a obezitou (někdy i 300x za noc)
- příčiny — **nejčastěji vznik přechodné obstrukce dýchacích cest v důsledku ochabnutí svalů v oblasti nazofaryngu (<u>obstrukční forma</u>), méně často porucha ventilace během spánku (<u>funkční forma</u>)**
- u obstrukční formy pozorujeme zvýšené respirační úsilí, u funkční formy ne
- příznaky:
  1. zástavy dechu ve spánku, lapání po dechu, opakované probouzení (i chrápání)
  2. bolesti hlavy po probuzení
  3. únava, insomnie, nadměrná spavost
  4. xerostomie
  5. příznaky deprese
- důsledky a komplikace:
  1. systémová arteriální hypertenze
  2. ICHS (syndrom spánkové apnoe mnohonásobně zvyšuje riziko KVS chorob)
  3. CMP
  4. srdeční arytmie, srdeční selhání
  5. plicní hypertenze, cor pulmonale
  6. sekundární polycytemie
- terapie — přenosné respirátory, chirurgické úpravy anatomie horních cest dýchacích, léčba obezity, abstinence alkoholu před spánkem



9. Patofyziologie
ledvin

106 — Nefrotický a nefritický syndrom

ETIOPATOGENEZE, PROJEVY, NÁSLEDKY

- nefrotický a nefritický syndrom jsou 2 syndromy **provázející glomerulopatie**
- mezi další syndromy spjaté s glomerulopatií patří například **preeklampsie** u těhotných žen

Glomerulopatie

I. Primární glomerulopatie

= poškození glomerulu je základní onemocnění

- je **imunopatologického charakteru**

Patogeneze

- v těle se vytváří **imunokomplex antigen-protilátka**, který se navazuje na některou součást glomerulu, anebo se vytváří protilátka přímo proti antigenu glomerulu (tj. vlastní AIO ledvin) a vzniká imunokomplex → navázaný imunokomplex **aktivuje komplement** → vytvoří se lytická komponenta **C5b-C9**, která přímo **poškozuje glomerulus** + chemotaktická komponenta **C5a**, která přiláká granulocyty a makrofágy → **vzniká zánět (glomerulonefritida)**
- většinou vzniká **chronická glomerulonefritida** (jen vzácně akutní glomerulonefritida) → zánět je spjat s **aktivací trombocytů, mezangiálních buněk i makrofágů** → aktivované buňky **produkují růstové faktory** jako bFGF, PDGF či TGF-β (ten je zrovna z makrofágů) → tyto růstové faktory vedou ke **změně mezangiálních buněk na mezangioblasty** (myofibroblasty) → mezangioblasty **produkují složky extracelulární matrix** (kolegen, laminin, proteoglykany a glykosaminoglykany) → dochází k **expanzi matrix → fibrotizace** (**sklerotizace**) **glomerulů** (**glomerulosklerózа**)
- **glomerulosklerózа** (neboli ztluštění glomerulární membrány fibrozitací) znamená poškození glomerulu a vede k **↓GF**

II. Sekundární glomerulopatie

= poškození glomerulu je až následek jiného základního onemocnění

- příčinou poškození je:
  1) **DM — glykace proteinů ve vas efferens → hyalinní ztluštění vas efferens → hyperfiltrace poškozující glomeruly** → zánět → produkce růstových faktorů → přeměna menzangiocytů na mezangioblasty → tvorba matrix → glomerulosklerózа
  2) **systémová arteriální hypertenze — postupné ztlušťování vas afferens → ischemické poškození glomerulů** → zánět → makrofágy → TGF-β → přeměna menzangiocytů na mezangioblasty → tvorba matrix → glomerulosklerózа
     - obecně je příčinou poškození glomerulů u DM a hypertenze hyperperfuze a hyperfiltrace
  3) **amyloidóza**
  4) **SLE (lupusová nefropatie), revmatická horečka** — příčinou jsou rovněž imunopatologické mechanismy (tvorba imunokomplexů, popř. imunocytopatologické reakce)

Nefritický syndrom

= soubor těchto příznaků:

1) **<u>hematurie</u> — hlavní (výrazný) symptom**
   - **poškozené glomeruly propouštějí erytrocyty**
2) **oligurie až anurie** — může se projevit edémy (nebývají velké)
   - vzniká, protože **při poškození glomerulů se snižuje GF**
   - otoky vznikají jako **důsledek retence tekutin**, jsou patrné na víčkách a tvářích
3) **arteriální hypertenze** — z retence tekutin
   - **důsledek ↓GF a retence tekutin + aktivace RAA**
4) **mírná proteinurie (do 3,5 g/den)** narozdíl od nefrotického syndromu (tam je proteinurie výrazná)
   - **rovněž důsledek poškození glomerulů**
5) **azotemie** — zvýšení hladiny močoviny, kreatininu a kys. močové v krvi
   - **důsledek ↓GF**

- jedná se varovné příznaky, které značí onemocnění ledvin, jež může vyústit až v chronické (event. akutní) renální selhání
- další možné příznaky
  1) tupá bolest v bedrech — po napínání ledvinného pouzdra
  2) hypertenzní encefalopatie s křečemi — dnes vzácně
  3) srdeční selhání s plicním edémem jako komplikace hypertenze

Příčiny

- příčinou jsou různá onemocnění ledvin, zejména některé glomerulonefritidy:

1) **akutní poststreptokoková glomerulonefritida** — onemocnění nastávající 2-4 týdny po prodělané a neléčené streptokokové infekci (například akutní tonsilofaryngitida, impetigo…)
   - vytváří se imunokomplexy, které se ukládají v bazální membráně glomerulů a aktivují komplement
   - postinfekční nonstreptokoková glomerulonefritida — v podstatě to samé, akorát infekci způsobili stafylokoky, pneumokoky, meningokoky, klebsielly, herpesviry, HBV nebo EBV
2) **IgA nefropatie (Bergerova choroba)** — IgA se produkují v odpovědi na nákazu respiračního systému či GIT
3) **Good-Pasteurův syndrom** — AIO s tvorbou protilátek IgG proti bazální membráně glomerulů, jedná se o alergickou reakci II. typu

Diagnostika

- moč — **hematurie**, mírná proteinurie (do 3,5 g/den)
- **močový sediment — ery, leu, tubulární buňky, Hb válce**
- **krev** — **azotemie** (↑kreatinin, ↑urea, ↑kys. močová) **až urémie**, **ASLO** (antistreptolyzin O) a **ADN-B** (antideoxyribonukleáza B), přechodný **pokles C3 a C4** složek komplementu

Nefrotický syndrom

= soubor těchto příznaků:

1) **masivní proteinurie** (**nad 3,5 g/den**, někdy až 35 g/den) — převážně **albuminurie**
2) **hypoalbuminemie** — důsledek albuminurie
3) **otoky** — důsledek hypoproteinemie
4) **hypercholesterolemie (nad 8 mmol/l)**, event. hypertriacylglycerolemie

- jedná se o závažný soubor příznaků, který se vyskytuje častěji u dětí, u kterých je jeho nejčastější příčinou tzv. nemoc minimálních změn glomerulů

Příčiny

- primární i sekundární glomerulonefritidy
- ze sekundárních například DM, hypertenze, revmatoidní artritida, amyloidóza, infekční onemocnění, krevní choroby, nádory, léky…

Patogeneze

- pokud je **proteinurie** natolik velká, že ji játra nejsou schopna kompenzovat ani přes zvýšenou syntézu proteinů, dochází k **hypoproteinemii** (hypoalbuminemii) → **snížení onkotického tlaku plazmy → vznik otoků**
- otoky znamenají přestup intravaskulární tekutiny do intersticia → **pokles cirkulujícího volumu → pokles GF + aktivace RAA → retence vody a solutů** (to ale napomáhá vzniku otoků)
- **hypercholesterolemie** vzniká, protože při zvýšené syntéze albuminu játry (kterou se snaží kompenzovat jeho ztráty) se současně **zvyšuje syntéza lipoproteinů — důsledkem je ↑VLDL, a tedy hypercholesterolemie**

Komplikace

1) **trombózy** — při těžším průběhu prochází kromě bílkovin i koagulační a antikoagulační faktory → játra rychleji doplňují koagulační faktory → **trombofilní stav**
   - léčba otoků diuretiky vede k hemokoncentraci → ↑viskozita krve → protrombotický stav
   - imobilizace pacienta → protrombotický stav
2) **ateroskleróza** — k akceleraci aterosklerózy **přispívá hypercholesterolemie**
3) **anemie** — vzniká při ztrátě transferrinu a snížené produkci EPO
4) infekce — **proteinurie znamená i ztrátu imunoglobulinů močí**
5) **srdeční selhání** — například jako důsledek trombembolie do plic
6) **progrese do chronického renálního selhání**

Preeklampsie

= **arteriální hypertenze, proteinurie a celkové edémy** po 20. týdnu těhotenství (většinou v 2. polovině těhotenství; výskyt zejména u prvorodiček)

- často také **↓GF → azotemie**
- po ukončení těhotenství úprava
- za příčinu je považována porucha funkce placenty, která se stane zdrojem vazokonstrikčních látek

107 — Patofyziologie akutního selhání ledvin

PŘÍČINY, FÁZE, PŘÍZNAKY, METABOLICKÉ DŮSLEDKY.

Akutní selhání ledvin (ASL)

- syndrom (tedy soubor příznaků) akutního renálního selhání je **způsoben významným ↓GF a poklesem exkrečních funkcí obou ledvin**
- **diuréza klesá** pod 500 ml/den (oligurie) nebo až pod 150 ml/den (anurie); norma je 1500-2000 ml/den
- **oligurie či anurie jsou velmi časté** u akutního renálního selhání, ale nemusí být vždy přítomny — například při významném poškození tubulů (jedem či hypoxií z ischemie) je jejich resorpční schopnost natolik snížena, že i malá GF vede k normální diuréze = neoligourická forma akutního selhání ledvin

Obecné rozdělení příčin

- všechny příčiny mají společné to, že se **akutně ↓GF**

1) **prerenální**
   - **hypovolemie** (kvůli krvácení, zvracení, pocení, popáleninám…)
   - **akutní srdeční selhání** (s hypotenzí)
2) **intrarenální**
   - **hepatorenální syndrom** (silná intrarenální vazokonstrikce)
   - **NSAID** (blokádou syntézy prostaglandinů)
   - **akutní glomerulonefritida**
   - **rhabdomyolýza**, **intravaskulární hemolýza**, **paraproteinemie** = zablokování tubulů (vysrážení proteinů)
   - **toxické poškození ledvin** (zduření tubulárních buněk → ucpání tubulů)
3) **postrenální**
   - **oboustranná obstrukce odtoku moči**

1) Prerenální příčiny

- **nejčastější**
- **způsobeny hypotenzí, která vede k <u>hypoperfuzi ledvin</u>** — k hypoperfuzi ledvin dochází až při snížení MAP pod 75 mm Hg (norma MAP = 93,3 mm Hg)

Patogeneze

- **↓TK,** resp. **↓MAP → <u>aktivace baroreceptorů</u> → <u>aktivace sympatiku</u> → <u>vazokonstrikce vas afferens</u> → <u>↓GF</u> = obraz akutního renálního selhání**
- hypoperfuze při hypotenzi může vést i k nedostatečnému přívodu kyslíku → poškození ledvin = **akutní tubulární nekróza** (hlavních buněk proximálních tubulů)
- (ale jinak samostatné ↓GF snižuje nároky na funkci tubulárních buněk a tedy i snižuje jejich spotřebu kyslíku, proto také **ischemie nevede k vyplavení EPO**, protože úměrně k ischemii se snižuje metabolismus buněk)
- zatímco TK jsme například volumoterapií schopni obnovit, a tím obnovit i GF, po poškození tubulárních buněk hypoxií nastane jejich regenerace nejdříve za několik dnů — proto akutní tubulární nekróza je prognosticky špatná

2) Intrarenální příčiny

- intrarenální poškození ledvin je způsobeno procesy, které se rozvíjí přímo v ledvinách

a) akutní glomerulonefritida (~rychle se zhoršující chronická glomerulonefritida) — může vzniknout patologické zvýšení cévní rezistence → ↓GF + může vést k akutní tubulární nekróze (protože peritubulární kapilární plexus je zásoben krví, která protekla glomeruly, tzn. zvýší-li se odpor před nebo v glomerulech, sníží se průtok v peritubulárním plexu)

b) toxické či hypoxické poškození buněk ledvinných tubulů — dojde k edému a odloupání buněk → částečné nebo úplné ucpání tubulů

c) rhabdomyolýza — po velkém zhmoždění kosterních svalů → **↑Mb** v krvi → Mb je malá molekula a prochází přes glomerulární membránu → postupným průběhem ledvinného tubulu se koncentrace zvyšuje → **vytváří se gel** (tomu napomáhá ↓pH) a **ucpává tubuly**

d) paraproteinemie — plazmocytom (mnohočetný myelom) → zmnožení klonu plazmocytů → **tvorba lehkých řetězců** → ty pronikají skrze glomerulární membránu → v tubulu utváří tzv. **Bence-Jonesovu bílkovinu → ucpání tubulů**

e) masivní intravaskulární hemolýza — **↑Hb** proniká přes glomerulární membránu → ucpává tubuly

3) Postrenální příčiny

- **akutní porušení odtoku moče z obou ledvin** = obstrukce močových cest (popř. z jedné u pacienta s jednou ledvinou)
  - pokud tomu dojde u jedné ledviny, druhá kompenzuje
- přerušení odtoku je lokalizováno do vývodných cest močových (močovod, močový měchýř, uretra — hypertrofie prostaty) — **nejčastěji močovými kameny**
- patogeneze — **vzestup hydrostatického tlaku za překážkou → přenesené zvýšení tlaku v tubulu → přenesené zvýšení tlaku v Bowmanově pouzdře → ↓GF**

ASL se zachovalou funkcí ledvinných tubulů

- při ASL **z prerenálních příčin pozorujeme alespoň ze začátku zachovalou funkci ledvinných tubulů** — prokážeme například zvýšením poměru močoviny/kreatininu v plazmě (↓GF → močovina je z tubulů všechna resorbována zpět do plazmy, zatímco kreatinin se všechen vyloučí + ještě se přidá jeho tubulární sekrece), dále prokážeme stanovením frakční exkrece Na+ (ta je normální menší než 1%)
- **kompenzace — ↓GF → aktivace RAA → resorpce Na+ → nízká koncentrace Na+ v moči** (pod 20 mmol/l; norma 160 mmol/l) **+ resorpce vody → oligurie či anutie s vysokou osmolalitou moči** (nad 350 mosm/kg)**, kterou vytváří hlavně močovina**
- příčiny:

a) intrarenální vazokonstrikce — popáleniny, hypotenze při sepsi, reakce na jód, jaterní selhání, NSAID, podání adrenalinu

b) postižení renálních kapilár — akutní glomerulonefritida, akutní vaskulitida, akutní obhojování transplantované ledviny

c) porucha odtoku moči (v tubulu i ve vývodných cestách) — obstrukce Mb nebo Hb, oboustranná obstrukce močových cest močovými kameny

ASL s porušenou funkcí ledvinných tubulů

- může vést k neoligurickému akutnímu selhání ledvin
- prokážeme:

1. osmolalita moči < 350 mmol/l
2. koncentrace Na^+ v moči > 40 mmol/l
3. poměr koncentrace kreatininu v moči : v plazmě < 20 (normálně 75-100)
4. frakční exkrece Na^+ > 1%

Důsledky ASL

- syndrom ASL se vyvíjí během několika dní
- důsledky shrnutě:

1) **oligurie → hyperhydratace → zátěž na srdce až selhání srdce → kongesce, edém plic**
2) **↑SV** (kvůli hyperhydrataci) **s hyperhydratací → otoky**
3) **↓exkrece K^+ → hyperkalemie → vysoké T, zkrácení QT, široké QRS, prodloužení PQ → až fibrilace komor, asystolie, arytmie**
4) **snížené vylučování silných netěkavých kyselin + hyperkalemie → MAc (s ↑AG) —** nebývá natolik závažná, aby sama ohrožovala pacienta (bývá kompenzována hyperventilací)
5) **↓GF** → hromadění močoviny, kys. močové, kreatininu, AMK = **azotmeie → uremický syndrom**
6) **zadržování vody, tvorba metabolické vody, příjem hypoosmolárních tekutin → naředění plazmy → hyponatremie a hypoosmolární plazma** → buňky nasávají vodu → **edém mozku** → ↑intrakraniální tlak → špatný průtok krve → **ischemie a hypoxie mozku → bolesti hlavy, nauzea, zvracení, poruchy vědomí**

Fáze a klinický obraz ASL

- ASL trvá i po obnově perfuze ledvin, prerenální ASL se může upravit ihned
- průběh můžeme rozdělit na 3 fáze:

1) **iniciální fáze — fáze počátečního poškození** (oligoanurie x neoligoanurie) — 1-2 týdny
   - nedostatečná diuréza a natriuréta vedou k **hyperhydrataci**
   - **zvyšuje se střední cirkulační plnicí tlak a venózní návrat — proto ↑SV a ↑TK**
   - objevují se **otoky** (roste tělesná hmotnost), mohou být patrné zprvu na tkáních s řídkým podkožním vazivem (v obličeji, kolem očí)
   - srdce je zatěžováno jak zvýšeným plněním (↑preload), tak obtížnějším vyprazdňováním (↑afterload) — smrtící **levostranné srdeční selhání** se manifestuje **kongescí plic až plicním edémem**
   - **nedostatečné vylučování K^+** vede k **hyperkalemii → zpomalení depolarizace** (široké QRS) **a zrychlená repolarizace** (vysoké T) — může být smrtící (**srdeční arytmie** — více jak 7 mmol/l narušuje elektrofyziologický stav buněk převodního systému a buněk pracovního myokardu)
   - **nedostatečné vylučování silných netěkavých kyselin** (kys. močové z metabolismu purinů, kys. fosforečné z metabolismu fosforečných esterů ze stravy, kys. sírové z metabolismu AMK) → **těžká MAc**
   - **↑neproteinový dusík (NPN)** = plazmatické složky (kreatinin, urea, kys. močová, AMK)+ další produkty metabolismu → v různé míře působí toxicky a přispívají ke komplikacím stavu
   - při pokračujícím příjmu tekutin (včetně vzniklé metabolické vody) se zvětšuje množství vody v organismu více než množství solutů → zřeďování tělesných tekutin, snížení jejich osmolality (laboratorně se to projeví hyponatremií) → zvětšení objemu nejen plazmy, ale i množství intersticiální tekutiny a objem buněk → ↑tělesná hmotnost a objem orgánů — edém mozku → ↑intrakraniální tlak → špatný průtok krve → ischemie a hypoxie mozku → bolesti hlavy, nauzea, zvracení a poruchy vědomí
2) **fáze rozvinutého ASL**
   1) **fáze časné diurézy**
      - **diuréza je větší než 300 ml/den, zatím ↓GF + porucha tubulárních funkcí**

- NPN stále vysoké hodnoty
- od 2. týdne se mohou objevit uremické komplikace

2) **fáze pozdní diurézy**
   - **polyurie** (postižení tubulů), **↓NPN**, **normalizace GF**, dlouhodobě **zůstává porucha tubulárních funkcí** (porucha koncentrační schopnosti 3-12 měsíců)
   - prognóza závisí na včasné diagnóze základního onemocnění a jeho léčení, pozor na komplikace v průběhu nemoci (sepse, krvácení apod.)

3) **fáze reparace**
   - **zahrnuje úplné uzdravení anebo adaptaci na úbytek nefronů**
   - dlouhodobě přetrvává **porucha tubulárních funkcí**, koncentrační schopnost se může pomalu zlepšovat ještě v průběhu celého následujícího roku, vývoj však může vyústit i v chronické onemocnění
   - prognóza závisí na včasné diagnóze a účinné léčbě jak ledvinného poškození, tak základního onemocnění

Uremický syndrom

- **vzniká v důsledku hromadění dusíkatých látek v organismu** a poruch vodní a elektrolytové rovnováhy při akutním či chronickém selhání ledvin
- zahrnuje klinické příznaky ze zaplavení organismu odpadními látkami:
  - **nervové** — únava, slabost, apatie, somnolence až letargie, nebo naopak podrážděnost, zmatenost, křeče, bolesti hlavy
  - **respirační** — dušnost, pleuritida
  - **gastrointestinální** — zvracení, průjmy, erozivní gastritida, stresový vřed, membranózní enteritida, kolitida, krvácení
  - **krevní** — normochromní normocytární anemie z hemolýzy, krvácení anebo hemodiluce, poruchy hemostázy z trombocytopatie, trombocytopenie anebo poruch koagulace
  - **pohybové** — osteomalacie, osteitis fibrosa, osteoporóza, bolesti kloubů, artritida
  - **kožní** — bledost, žlutá pigmentace, svědění
  - **metabolické** a **laboratorní** — kys. močová v plazmě i moči

108 — Patofyziologie chronického selhání ledvin, renální anemie a hormonálních poruch

PŘÍČINY, PŘÍZNAKY, METABOLICKÉ A KLINICKÉ DŮSLEDKY

Chronické renální selhání

- vzniká nejčastěji jako důsledek chronických **zánětlivých procesů glomerulů nebo intersticia, které progredují v úbyterk glomerulů a nefronů**
  - může vzniknout i při progresivním poškození glomerulů při hypoperfuzi a hyperfiltraci ledviny provázející DM či arteriální hypertenzi
  - příčinou mohou být i vrozené onemocnění s tvorbou mnohočetných cyst v ledvině
- zprvu se rozvíjí **chronická insuficience ledvin**, která je charakteristická změnou vnitřního prostředí organismu, které však nevyžaduje dialýzu — jako chronické renální selhání považujeme až stav, kdy je nutná dialýza či transplantace ledviny

Pokles GF (↓GF)

- GF může a nemusí být snížena (norm. asi 90-120 ml/min)
- příčina — **změnšení celkové filtrační plochy (<u>úbytkem glomerulů či celých nefronů</u>)** — tím se odlišuje od akutního (u akutního lze GF rychle obnovit, u chronického ne)
- **ledviny mají velkou funkční rezervu** — ani snížení počtu funkčních nefronů o 50% nemusí být provázeno významným ↓GF, protože **ve zbylých nefronech se ↑GF** (v důsledku jejich hyperperfuze — za předpokladu zachování průtoku)
  - až **snížení počtu funkčních nefronů o více než 50% způsobuje významné ↓GF**
  - postupný zánik funkčních nefronů vede k adaptaci ve zbylých nefronech → krátkodobé změny umožní přechodnou stabilizaci vnitřního prostředí (stádium chonické renální insuficience), ale dlouhodobé změny vedou k dalšímu poškození → až ztráta funkce a glomeruloskleróza
  - funkční přestava reziduálních nefronů spočívá v celkovém poklesu GF, **vzestupu sérového kreatininu**, a ten může být kompenzován změnou intenzity tubulárních procesů
- pokud GF neklesne pod polovinu norm. hodnoty (tj. pod 60 ml/min), **nemusí se chronické onemocnění projevovat žádným příznakem** renálního selhání (protože vztah mezi GF a exkrečními funkcemi ledvin nemá lieární, ale <u>hyperbolický</u> charakter) — proto onemocnění, tkerá jsou příčinou konečného stádia (tj. chronického renálního selhání) probíhají často po mnoho let latentně
- k insuficienci ledvin dochází většinou až při ↓GF pod 30 ml/min (tj. ¼ norm. funkce)

Stádia chronického onemocnění ledvin

1. stádium renálního poškození (impairment)

- tj. tehdy, jestliže **zbývá asi 50% funkčních neuronů**
- **↑GF, ↑diuréza** paradoxně taky — průtok zbylými nefrony se zdojnásobil (↑GF) a zpětná resorpce vody v tubulech není dostatečná — pacienti si často stěžují na **nykturii** (v noci se budí, aby šli močit, pak jdou většinou hned spát) — hemostáza zatím není narušena, ale **ledviny už nejsou schopny koncentrovat moč** (↑diuréza)

2. stádium chronické renální insuficience (ChRI)

- <u>**↓GF**</u> (středně závažné snížení, ale stejně je o 25% vyšší než norm.)
- dochází k změnám ve složení ECT i v metabolicko-endokrinních funkcí ledvin

- změny jsou **vystupňovány při zátěži organismu** (trauma, operace, infekce, zvýšený přívod kyselin nebo elektrolytů, tekutin apod.)

3. stádium chronického selhávání ledvin (ChSL)

- **↓↓↓GF (nižší než 25% normální hodnoty**) — funkce ledvin je natolik snížena, že nedokážou udržet normální složení vnitřní prostředí ani za bazálních podmínek, natož tak ještě při podávání speciálních diet, léků, nebo vzhledem k jejich metabolické situaci → nutná **hemodialýza či transplantace**

\+ u 2. a 3. stádia pozorujeme a hodnotíme funkci ledvin vyšetřením koncentrační schopnosti ledvin a hodnoty clearence určitých látek (kreatinin, cystatin C, inulin, plazmatickou ureu), také stav poškození tubulů stanovením β2-mikroglobulinu v krvi a moči, stanovením aktivity N-acetyl-β-D-glukosaaminidázy (NAG), vyšetření substancí, které ukazují na syndromy renální tubulární acidózy (sekrece H^+, K^+ apod.)

Nejčastější příčiny

- diabetická nefropatie
- systémová arteriální hypertenze
- ischemie ledvin
- prim. a sekund. glomerulopatie — tam řadíme glomerulonefritidy
- chronické tubulointersticiální nefritidy
- polycystická choroba ledvin
- myelomová nefritida
- hereditární nefritidy
- vaskulární nefroskleróza
- ostatní nefropatie

Příznaky

- **uremický syndrom** — souhrnně příznaky z chronického selhání ledvin — z **chronického hromadění dusíkatých látek** + **poruchy ABR a vodního hospodářství** + **poruchy endokrinní**
- **nefrotický syndrom** — při **chronických glomerulopatiích** s **chron. ztrátami bílkovin**
- při **chron. glomerulopatiích a tubulopatiích** ve fázi **pokročilého selhání ledvin** (narozdíl od akutního selhání) je přítomen časový prostor pro uplatnění adaptačních procesů na vzniklou poruchu a dochází k rozvoji tzv. **uremického syndromu a neurohumorálních maladaptací**

Uremický syndrom — přehled příznaků: (podrobněji viz níže)

- **GIT** — krvácení, stresový vřed, erozivní gastritida, nutriční poruchy, nauzea, zvracení, anorexie
- **KVS** — uremická perikarditida, arteriální hypertenze, myokardiální dysfunkce (kardiomyopatie), arytmie, rychlý rozvoj aterosklerózy
- **dýchací systém** — (v důsledku hypervolemie, acidózy, pleurálního výpotku) plicní edém a pleuritida → dušnost (v důsledku hypervolemie, acidózy, pleurálního výpotku)
- **krev** — normochromní normocytární anemie, poruchy koagulace (↑krvácivost), dysfunkce leukocytů
- **CNS** — únava, insomnie, letargie, somnolence, kóma, zmatenost nebo naopak podrážděnost, křeče
- **PNS** — senzorická periferní neuropatie, syndrom neklidných nohou
- **genitál** — impotence mužů

- **pohybovka** — ↓vitamin D → osteomalacie, osteitis fibrosa, osteoporóza (renální osteodystrofie), svalová slabost, dna
- **kůže** — svědění, žlutá pigmentace (hemolytická anemie), otoky
- **ABR** — MAc s ↑AG — většinou vzniká postupně, chronicky je dobře pompenzována (moč může být kyselá, protože je nedostatečná sekrece NH_3 do moči — nedostatek močového pufru) (Maruna ot. č. 859 říká, že je jen MAc a ne kombinace s RAl)
- **endokrinní** — sekund. hyperparathyreóza, nedostatek EPO, zvýšená rezistence na inzulin, amenorea
- **elektrolyty** — hyperkalemie (↑K pouze v terminálním stádiu, jinak je ↓GF kompenzováno ↑sekrece K^+ v distálním tubulu a ve střevě), hypofosfatemie (povede logicky v plazmě k ↓Ca — hypokalcemii), hypermagnezemie (↑Mg), hyponatremie (↓Na také až v terminálním stádiu), ↓HCO_3^- + azotemie (takže ↑kys. močová, močovina, kreatinin, AMK)
  - **foetor azotemicus** — vylučování močoviny slinami → rozklad pomocí bakterií na NH_3 → zápach z úst
- **vnitřní prostředí** — hypervolemie, hyperlipidemie (↑TAG, ↑cholesterol)
  - pozn.: u některých P (s chronickým renálním selháním vznikajícím **na podkladě nefropatie ztrácející sůl**) může nastat **zvýšená ztráta Na^+ → ↓objemu ECT**
    - **<u>nefropatie ztrácející sůl</u>** — onemocnění ledvin, kdy je primárně patologický proces v ledvinné dření (například pyelonefritida, intersticiální nefritida, hydronefróza polycystická choroba ledvin) → **hrozí deplece Na^+** a riziko **izotonické dehydratace** (po omezení příjmu NaCl ve stravě)

Renální anemie

= normocytární normochromní anemie

- příčinou je snížená tvorba ery a zvýšená destrukce ery → ↓↓ery

a) snížení tvorby ery — relativně snížená tvorba EPO

- EPO se vytváří při hypoxii buněk v ledvině — při ↓GF se snižuje spotřeva O_2 v tubulárních buňkách, a ty nezažívají hypoxii (protože nemusí tolik resorbovat) → neprodukují EPO

b) zvýšená destrukce ery — mechanická hemolýza či hemodialýzy + vliv toxického poškození ery například působením hyperparathyreoidismu (↑PTH zvyšuje fragilitu ery)

+ přispívá:

- ke snížení tvorby toxické působení **uremických toxinů** (spermin, spermidin, stědněmolekulární PTH) na kostní dřeň
- ke snížení tvorby produkce **zánětlivých cytokinů** při chronickém zánětu
- většinou s ChSL je i **malnutrice** — chybí látky potřebné pro syntézu (Fe, vitaminy B12, B9, C)

Hormonální poruchy při ChSL

1. při selhání ledvin dochází k **retenci fosftátů** (**hyperfosfatemii**), a tím k **<u>↓Ca</u> (hypokalcemii)**, která stimuluje vyplavení PTH → **primární hyperparathyreoidismus** (**<u>↑PTH</u>**)
2. navíc je při selhání ledvin porušena funkce hydroxylace 25-hydroxycholekalciferolu → **<u>↓kalcitriol</u>** → ↓↓Ca (přispívá hypokalcemii)
3. vlivem ischemie bude **nedostatečná tvorba EPO** → renální anemie (normocyt normochr.)

4. snížené odstraňování inzulinu vede k **↑inzulinu (hyperinzulinemii)** → může vést k **hypoglykemii** (↓glukóza)
5. snížené odstraňování prolaktinu vede k **↑prolaktinu** (**hyperprolaktinemii**) → vede k **↓gonadotropinu** (snížené vyplavování) → důsledkem je **↓androgenů i ↓estrogenů** (u mužů impotence, u žen amenorea)

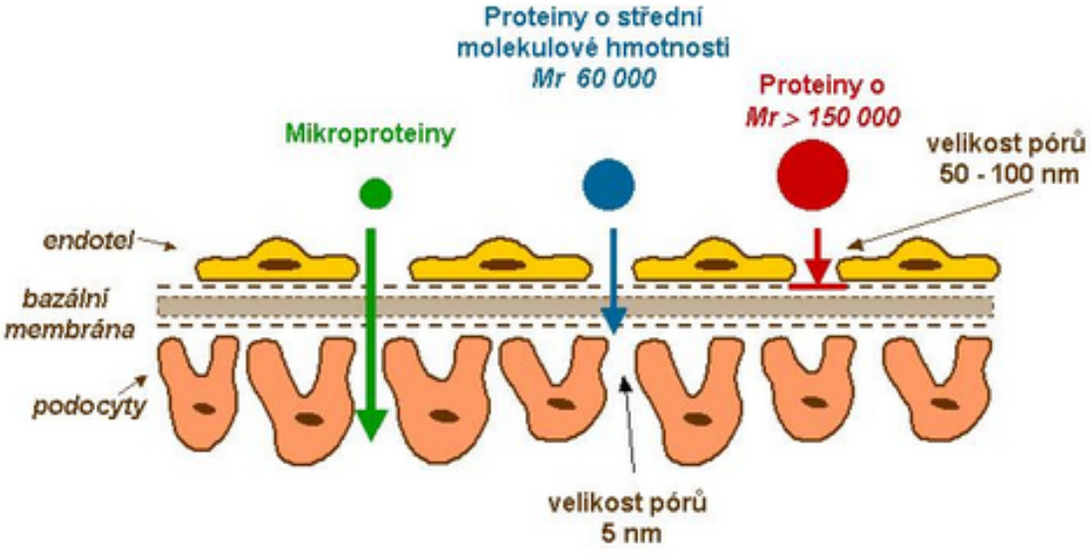
109 — Proteinurie a hematurie

PŘÍČINY, KRITÉRIA HODNOCENÍ, PŘÍKLADY + DALŠÍ ZÁKLADNÍ LABORATORNÍ UKAZATELE POSTIŽENÍ LEDVIN A JEJICH FUNKCE.

- proteinurie i hematurie jsou diagnostické resp. klinické příznaky, které mohou poukazovat na postižení ledvin, nezřídka vznikají i z extrarenálních příčin
- proteinurie i hematurie z renálních příčin jsou důsledkem poškozené glomerulární membrány

Fyziologie filtrační membrány

- filtrační membrána má 4 vrstvy:
  1) fenestrované endotelie kapilárního klubíčka glomerulu (fenestrace asi 60 nm) + lamina rara int. — obsahuje molekuly proteoglykanu a heparansulfátu (nesou záporný náboj) → **projdou pouzde nekorpuskulární složky krve a záporný náboj odpuzuje záporně nabité proteiny krevní plazmy**
  2) lamina densa (resp. bazální membrána) — základem kolagen IV, průměr póru 3-20 μm
  3) lamina rara externa — vrstva proteoglykanu a heparansulfátu, na ni nasedá vrstva podocytů (**zachycuje látky, které prošly předchozími etážemi, prošlé proteiny mohou být endocytovány podocyty**)
  4) štěrbinová membrána (nefrin — nefrotický syndrom finského typu) → tenké vláknité makromolekuly mezi podocyty, **tvoří síto, propustnost do 3 μm** + povrch podocytů ze strany Bowmanova pouzdra je pokryt poměrně silnou vrstvou glykoproteinů vytvářejících glykokalyx (glykoproteiny nesoucí na povrchu molekuly kys. neuraminové (sialové) — záporný náboj)
- závislost filtrace na hmotnosti molekuly:
  - **molekuly < 7 kDa** — volně procházejí (β-mikroglobulin)
  - **molekuly 7-70 kDa** (Mb, α β dimer Hb, albumin) — **omezeně**, při selektivní proteinurii
  - **molekuly > 70 kDa** (fibrinogen, IgG, IgM) — nepoškozenou membránou **neprocházejí**
- závislost filtrace na negativním náboji
  - všechny negativní náboje tvoří tzv. **elektrostatickou repulsní bariéru** → odpuzuje negativní proteiny, **bývá narušena zánětem!** → membrána začne selektovat proteiny jen na základě velikosti jejich molekul → **selektivní proteinurie**



Proteinurie

= patologický symptom, kdy jsou zvýšeny proteiny v moči nad fyziologickou mez

- **normálně je glomerulární membrána pro proteiny takřka nepropustná** — fyziologická proteinurie je < 0,2 g/den
  - horní hranice fyziologické koncentrace proteinů v definitivní moči je 150-200 mg/den
- množství a složení proteinů v moči závisí na:
  1. propustnosti glomerulární membrány
  2. resorpční schopnosti tubulárních buněk (schopnost resorbovat proteiny)
  3. renální hemodynamice
- dle množství proteinů dělíme:
  - **mikroalbuminurie** — klinicky významná > 0,3 g/den
  - **mírná proteinurie** — < 2 g/den
  - **středně těžká proteinurie** — 2–3,5 g/den
  - **nefrotická proteinurie** — > 3,5 g/den
- glomeruly denně filtrují do primární moči kolem 1-1,5 g albuminu a plazmatických proteinů s molekulovou hmotností menší než albumin
- proteiny s větší hmotností než albumin přecházejí do primární moči jen velmi omezeně — zaručuje to jednak jejich velikost, jednak negativní náboj na povrchu glomerulární membrány, který proteiny odpuzuje
- klasifikace proteinurií dle místa příčiny:

1) Prerenální (preglomerulární) proteinurie

- vzniká při vysokých plazmatických koncentracích nízkomolekulárních bílkovin, které i za fyziologických podmínek mohou přecházet do ultrafiltrátu — **nemusí být přítomna ani porucha glomerulární membrány ani porucha tubulární resorpce**
- proteinurie nastane, až **když je překročena resorpční kapacitu proximálního tubulu**
- příčiny:
  1. **intravaskulární hemolýza** — podjednotky (dimery globulinů) Hb v moči (až když se překročí kapacita haptoglobinu)
  2. **rhabdomyolýza a Crush syndrom** — Mb v moči
  3. **mnohočetný myelom (plazmocytom)** — lehké řetězce Ig v moči (tzv. Bence-Jonesova bílkovina)
  4. **začátek některých nádorových a zánětlivých onemocnění** — β2-mikroglobulin (součást MHC I)
- <u>funkční (přechodná) proteinurie</u>
  - není porucha glomerulární membrány — **většinou způsobena změnou hemodynamických poměrů** (tj. hlavně zvýšením hydrostatického tlaku) v glomerulu při fyzické námaze, psychické zátěži, horečce nebo srdečním selhání
  - je přechodná, neselektivní
  - **ortostatická (posturální) proteinurie** — u mladých štíhlých lidí mající hyperlordózu bederní pátaře, mizí vleže

2) Renální proteinurie

a) Glomerulární proteinurie

- podle selektivity:

1. <u>selektivní proteinurie</u>

- vyznačuje se intaktní laminou densou, je způsobena **zánikem negativního náboje, který vytvří lamina rara int.** (dochází ke ztrátě glykokalyxu)
- důsledkem je **zvýšená propustnost glomerulární membrány pro malé a středně velké proteiny** (albumin, transferrin; proteiny do 100 kDa), ale proteiny s velkou molekulovou hmotností jsou zadrženy
- v moči hlavně albumin (**<u>albuminurie</u>**) — ten má nejvyšší negativní náboj

2. <u>neselektivní proteinurie</u>

- větší strukturní postižení glomerulární membrány včetně lamina densa, poškození podocytů a membrán mezi jejich výběžky
- v moči albumin i plazmatické proteiny s větší molekulou (transferrin, Ig, fibrinogen) i erytrocyty
- degradační produkty fibrinu (FDP) v moči jsou výsledkem odbourávání fibrinu vzniklého v Bowmanově pouzdře po předchozím proniknutí fibrinogenu z krevní plazmy, je to příznak rychle progredujících forem glomerulonefritid

b) Tubulární proteinurie

- proteinurie způsobená:

a) sníženou tubulární resorpcí normálně přefiltrovaných bílkovin (v buňkách prox. tubulů)

- buňky mohou být poškozeny metabolickými (Fanconiho syndrom) anebo toxickými vlivy (těžké kovy, ATB, cytostatika, analgetika, protizánětlivé léky)
- v moči nejvíce zastoupen β2-mikroglobulin a dále α1-mikroglobulin, lehké řetězce Ig (to jsou všechno proteiny resorbované buňkami prox. tubulů)
  - β2-mikroglobulin (lehký řetězec MHC I molekul), α1-mikroglobulin — syntetizovány v játrech

b) proteiny uvolněnými z tubulárních buněk

- například enzymy z tubulárních buněk

3) Postrenální proteinurie

- příčinou je krvácení, nádor nebo zánět ve vývodných cestách močových → přímý průnik plazmy a v ní obsažených bílkovin do definitivní moči
- v moči nacházíme makromolekulární bílkoviny o vysoké molekulové hmotnosti, které ani při neselektivní proteinurii nepronikají přes glomerulární membránu (například α2-makroglobulin, IgM)

Hematurie

- označuje přítomnost erytrocytů v moči
- obecné příčiny:
  1) **krvácení z vývodných cest močových**
  2) **průnik erytrocytů glomerulární membránou**
     - pokud pronikají glomerulární membránou, jsou erytrocyty deformované (to se projeví při vyšetření močového sedimentu)
- dělení podle intenzity:
  a) **mikroskopická hematurie** — prokazatelná mikroskopicky vyšetřením močového sedimentu, neviditělná příměs krve v moči (více než 4 ery na zorné pole v sedimentu pod mikroskopem)
     - často asymptomatická, může vznikat při intenzivní fyzické námaze
  b) **makroskopická hematurie** — viditelné červené zbarvení moči, je-li příměs krve alespoň 1 ml na litr moči (pozor na vaginální krvácení u žen)
- dělení podle místa příčiny:
  1) **prerenální hematurie**
     - příčinou jsou **trombocytopenie nebo koagulopatie** (například hemofilie) a s nimi spjatá **hemoragická diatéza** = spontánní krvácení (anebo krvácení neúměrné příčině)
     - také způsobeno léky (například z ATB cefalosporiny, sulfonamidy, aminoglykosidy, peniciliny; NSAID)
     - CAVE! při hemolytické anemii pozorujeme hemoglobinurii (popř. hemosiderinurii)
  2) **renální hematurie**
     1) **glomerulové choroby**
        - akutní a chronické glomerulonefritidy — například kvůli IgA nefropatii, SLE, revmatické artritidě
        - maligní hypertenze, hereditární nefropatie (Alportův syndrom)
        - u choroby glomerulů může a nemusí být současně proteinurie
     2) **tubulointersticiální choroby**
        - infekce, intersticiální nefritida, polycystické ledviny, trauma, nádor, nefrolitiáza
  3) **postrenální hematurie**
     - nacházíme zpravidla nedeformované ery a zpravidla nenacházíme proteinurii
     - příčiny — cystitida, urolitiáza, tumor (například papilom, často první symptom), uretritida, onemocnění prostaty, úrazy, cizí tělesa, anomálie močových cest

110 — Patofyziologie tubulointerstic. onemocnění

INFEKCE, ALERGIE, TOXICKÉ / LÉKY INDUKOVANÉ REAKCE, INTRATUBULÁRNÍ A POSTRENÁLNÍ OBSRTUKCE.

Tubulointersticiálních onemocnění (TIO)

= skupina chorob, u nichž jsou postiženy především tubuly a intersticium

- postižení může mít různou etiopatogenezi, morfologický projev bývá často velmi podobný (na základě morfologie nelze spolehlivě soudit na etiopatogenezi)
- **při poškození ledvinných tubulů (různé intenzity) většinou dochází i k poškození intersticia** — souhrnně tzv. **tubulointersticiální nefropatie (TIN)**; sekundárně bývají často postiženy i glomeruly
  - TIN může být příčinou akutního či chronického selhání ldvin

Obecné projevy porušené funkce tubulů

- **glykosurie** při norm. glykemii (tj. 3,8–5,6 mmol/l)
- **aminoacidurie** — vylučování AMK do moči (normálě jsou v prox. tubulu resorbovány)
- **tubulární proteinurie** (β2-mikroglobulin, lyzozym)
- **polyurie**
- **nadměrné ztráty Na^+** — tzv. **sůl ztácející nefropatie** (norm. frakční exkrece Na+ je < 1%)
- **poruchy vylučování H^+ a NH_3^+ — renální tubulární acidóza**
- **hypokalemie, anebo hyperkalemie**
  - K+ je normálně prakticky všechen resorbován zpět do krve — proto porucha resorpční funkce → hypokalemie
  - buňky distálního tubulu aktivně secernují K+ do tubulární tekutiny, hyperaldosteronismus vede ke snížené aktivní sekreci K+ → hyperkalemie
- **↓koncentrační schopnost ledvin**
- **↓zřeďovací schopnost ledvin**
- **↑počet válců v močovém sedimentu**

Obecné projevy tubulointersticiálních nefritid

- **proteinurie** různého stupně
- **hematurie** (erytrocyturie) obvykle neglomerulární
- **leukocyturie** — u bakteriálních (popř. tam, kde nasedá sekundárně infekce)
- **dysurické potíže**

Morfologie tubulointersticiální nefritidy

- morfologické znaky tubulointersticiální nefropatie:
  1) **hypertrofie tubulů (na počtáku)**
  2) **zánětlivý infiltrát v intersticiu**
  3) **proliferace intersticiálních fibroblastů** → hromadění kolagenu → **fibrotizace intersticia a atrofie tubulů**
- významnou roli v patogenezi hraje **angiotenzin II**, který stimuluje buňky prox. tubulů a proliferaci fibroblastů (proto se používají farmaka blokující AG II)

Infekční tubulointersticiální nefritida

- **nejčastější typ**
- infekce bakteriální, virová, parazitární i mykotická — **nejčastěji vzniká na podkladě ascendentního šíření infekce vývodných cest močových**
- zánět vznikající na podkladě infekce je zdrojem **ROS, proteáz, cytotoxických T-lymfocytů, komplementu, cytokinů** (působící apoptoticky či fibroticky) → všechny poškozují parenchym → **fibrotizace a atrofie tubulů**
- k poškození dochází buď přímo působením infekčního agens (a jeho toxinů) nebo sekundárně působením imunitního systému a zánětlivých reakcí

1. Akutní infekční TIN = akutní pyelonefritis

- pyelonefritida je **zánět ledvinné pánvičky a následně parenchymu ledvin** při současné bakteriurii
- život ohrožující onemocnění, je-li příčinou obstrukce — nebezpečí **urosepse**
- vyvolávající agens — nejčastěji *E.coli* UPEC (až 75%), *Klebsiella spurium*, *Proteus mirabilis, Enterobacter*
- cesta šíření infekce:
  1. **ascendentně, porogenně** — nejčastěji
  2. **hematogenně** při bakteriemii (zde *S. aureus*, *Pseudomonas*)
- ascendentní infekce
  - hlavně *E.coli* — při obstrukci refluxu v odvodných močových cestách, cystitis, pyelitis, instrumentální vyšetření
  - většinou jde o **asymetrické, jednostranné postižení, ložiskové subkapsulární abscesy** (na papilách), při DM **polyneuropatii** (zhoršené vyprazdňování močového měchýře) **glykosurie**, **oslabení imunity**

Disponující faktory

- obstrukce (striktury, kameny, tumory, hypertrofie prostaty, prolaps dělohy)
- vezikoureterální reflux
- poruchy inervace močového měchýře (autonomní parasympatická)
- instrumentální výkony, katetrizace
- DM
- pohlaví (♂ < ♀)
- malé děti

Klinický obraz

- nespecifické příznaky — zchvácenost, zimnice, třesavka, horečka, nauzea, zvracení
- specifičtější příznaky — bolest v bedrech, dysurické píže, oligurie

Komplikace

1) **urosepse** — při akutním průběhu
2) **pyonefróza** — ledvinná pánvička (ledvina) naplněná hnisem (při plíživém průběhu)
3) **přechod do chronicity** — jen u obstrukce močových cest, poruchách odtoku moči

Laboratorní nálezy

- moč — hematurie, bakteriurie, alkalická moč, pozitivní kultivace, minimální proteinurie
- moč. sediment — leukocytární válce
- krev — leukocytóza, ↑sedimentace, ↑proteiny akutní fáze (CRP, prokalcitonin)

2. Chronická infekční TIN

- následek opakovaných infekčních zánětů ledvin různé intenzity
- **nejčastější příčina chronického selhávání ledvin**

Disponující faktory

- **obstrukce** (striktury, kameny, tumor)
- **vezikoureterální reflux**

- makroskopicky — asymetrické postižení jedné nebo obou ledvin, ploché jizvy, deformované kalichy, pánvička může být rozšířená
- příznaky jako horečka, bolesti v bedrech často neurčité, v anamnéze rekurentní infekce
- často mírná proteinurie (< 1 g/den)
- poruchy koncentrační schopnosti
- v sedimentu granulární válce
- bakteriurie může a nemusí být přítomna

Akutní hypersenzitivní TIN

- příčina — nejčastěji **toxikoalergická** (tj. alergie na léky); může vzniknou i jako alergická reakce na infekční agens = **parainfekční TIN**
- léky — ATB (peniciliny, sulfonamidy), NSAID
  - vzniká často až po 6 týdnech po podání léčiva
  - na vznik a rozvoj onemocnění nemá vliv dávka nebo doba užívání
- příznaky:
  1) **febrilie**
  2) **kožní změny**
  3) **artralgie**
  4) dysurické obtíže nejsou, protože stav není vyvolán infekcí
- laboratorní vyšetření:
  - moč — neglomerulární hematurie, eosinofilurie, proteinurie různého rozsahu (< 2 g/den až nefrotický syndrom)
  - krev — eozinofilie
  - sono — normální obraz ledvin
  - biopsie — granulomy
- terapie:
  - spočívá v odstranění alergenu
  - pokud to samotné nestačí, podávají se kortikosteroidy

Alergické, toxické a lékově indukované reakce

- většinou je provázena **intersticiální nefritidou**
- netoxické:
  a) **endogenní — Mb, Hb, Bence-Jonesova bílkovina** (u mnohočetného myelomu)**, Ca, kys. močová**
  b) **těžké kovy — Hg, Pb, As, Cu ,Cd**
  c) **léky — ATB** (amfotericin B, aminoglykosidy, tetracykliny, sulfonamidy, acyklovir), **cytostatika** (cis platina, metotrexát), **NSAID** (ASA)
  d) **chemikálie a drogy — ethylenglykol, toluen, heroin, amfetaminy**
- v 80% vzniká **akutní tubulární nekróza**, aniž jsou postiženy glomeruly
  - při nekróze se odlupují epitelie a ty ucpávají tubuly
  - výkon ledvin je pak odkázán na zbylé funkční nefrony
  - pokud je zbylých funkčních nefronů málo, nastává **selhání ledvin** — P může zemřít i během týdne
- důsledky — **akutní ledvinné selhání → chronické ledvinné selhání**
- odloupané epitelie jsou dlouho po odeznění příčiny pomalu odklízeny — pomalý návrat funkcí nefronů

Intratubulární a postrenální obstrukce

- **obliterace edematózními epiteliemi, precipitovanou (vysráženou) bílkovinou nebo při zablokování odtoku moče ureterem**
- obstrukce může být **nad nebo pod vezikuloureterálním spojením** (spojení močovodu a močového měchýře); je-li nad, je postižena jen jedna ledvina; je-li nad, jedná se o bilaterální postižení ledvin; v případě obstrukce uvnitř tubulu se porucha týká jen daných nefronů

Patogeneze

- **dochází k hromadění moči nad překážkou → ↑hydrostatický tlak v pánvičce i tubulech → dilatace těchto struktur → ↑tlak se propaguje do tubulů a až do Bowmanova pouzdra → ↓GF, ↓průtok krve ledvinou → <u>ischemie ledvin</u>**
- dlouhodobým důsledkem je **<u>atrofie nefronů</u>**
- ledvina může být poškozována intersticiálním zántem + častými sekundárními bakteriálními infekcemi
- při náhlé obstrukci → počáteční vazodilatace v renální cirkulaci → počáteční zvýšený průtok krve (1-3 h) → následuje progresivní vazokonstrikce lokálním AG II a TXA2 → zřejmě dochází také ke kontrakci mezangiálních buněk → ↓celkové filtrační plochy → kontrakce mezangia následně snižována tvorbou PGE2 a PGI2

Důsledky

- **↓GF** → ↓reabsorpce Na^+ ve vzestupném raménku Henleovy kličky (ta pak není schopna zajistit dostatečnou osmolaritu dřeně) → ↓osmotický dřeňový gradient → **zhoršená schopnost koncentrovat moč**
- ↓GF → ↓Na^+ v distálním tubulu → **porucha exkrece K^+ a H^+**, protože ty jsou za Na^+ směňovány
- zvýšení tlaku a dilatace tubulů → porucha tight junctions → ↑permeabilita

Příznaky

1) **anurie a akutní renální selhání — při oboustranné obstrukci** (event. při jednostranné u pacienta s 1 ledvinou)
2) **vznik / zhoršení arteriální hypertenze** — jednak retencí tekutin a jednak aktivací RAA
3) **chronické renální selhání — při částečné chronické obstrukci — s polyurií, azotemií, hyperkalemií a hypercholesterolemickou MAc**
4) **anurie střídající se s polyuriemi** — když je nějaká proměnlivá obstrukce

- **uvolnění obstrukce** — po uvolnění může dojít k **postobstrukční diuréze**, což je způsobeno náhlým ↑GF se současnou poruchou resorpční funkce tubulů, může být zvýšena frakční exkrece jednotlivých iontů (Na, K, Mg), protože je snížená koncentrační schopnost ledvin

Cysty ledvin

- představují poměrně častý nález na ultrazvuku břicha
- většinou nejsou nijak klinicky významné
- běžné cysty ledvin vznikají během života z ne zcela známých příčin
- ze vzácných příčin vzniku ledvinných cyst jmenujeme polycystickou chorobu ledvin (v ledvinách se vyskytují mnohočetné cysty) a vzácné cystické formy nádoru ledvin
- běžné cysty ledvin jsou obvykle jen náhodným nálezem na ultrazvukovém vyšetření

Komplikace

1) **infekce, která se rozšíří na ledvinu za vzniku pyelonefritidy**
2) **porucha odtok moči** — v případě útlaku pánvičky nebo blízkého močovodu
3) **hydronefróza (**dilatace pánvičky a kalichů kvůli městnání moče)
4) cysta uložená blízko při povrchu **může prasknout**, což se projeví **krátkodobou bolestí**

- zmíněná polycystická choroba ledvin může být spojena s **postupným selháváním ledvin**
- zmíněné nádory jsou nebezpečná onemocnění, která naštěstí většinou nemívají podobu cyst, a proto se je daří ultrazvukem poměrně dobře odlišit

111 — Patofyziologie urolitiázy

ETIOPATOGENEZE, TYPY KAMENŮ, KOMPLIKACE.

Urolitiáza

= tvorba a přítomnost močových konkrementů („močových kamenů"), která může probíhat v různých částech močového ústrojí

a) **nefrolitiáza** — v dutém systému ledvin (například v pánvičce)

b) **ureterolitiáza** — v močovodu

c) **cystolitiáza** — v močovém měchýři

d) **uretrolitiáza** — v močové trubici

- složení — krystalické jádro a organická matrix

Etiopatogeneze

- urolitiáza **vzniká narušením funkční rovnováhy mezi vylučováním odpadních látek a konzervací vody v organismu**
- člověk denně vyloučí v rozpuštěné formě 60-70 g odpadních látek (z toho 40% anorganických) — toto množství kolísá dle množství přijmuté stravy nebo následkem metabolické nerovnováhy
- například množství Ca a fosfátů se zvyšuje při zvýšeném odbourávání kostí (například z příčin hyperparathyreózy, dlouhodobé imobilizace); množství urátů se zvyšuje po zahájení protinádorové léčby (léčba cytostatiky), koncentrace litogenních látek se zvyšuje při dehydrataci (↓příjem tekutin, nadměrné pocení)
- **konkrement vzniká z hypersaturovaného roztoku počáteční precipitací** (vysrážením) rozpuštěných iontů či molekul do podoby krystalického jádra — **jádro pak roste procesem apozice a následně také aglomerací** (shlukováním) více současně vznikajících krystalů

Faktory podporující vznik močových kamenů

1) **dehydratace** — tím se zvyšuje koncentrace litogenních látek v moči
2) **nadprodukce proligotenních látek** — Ca^{2+}, PO_4^{3-}, kys. močová, oxaláty, cystin
3) **nedostatek protilitogenních látek** — nedostatek Mg, citrátu, pyrofosfátu, Zn, některé mukopolysacahridy
4) **změny pH moči**
   - **acidifikace — podporuje precipitaci kys. močové**
     - nastává např. při ztrátě HCO_3^- při průjmech, užívání některých léků (acetazolamid)
   - **alkalizace — podporuje precipitaci Ca^{2+} a PO_4^{3-}**
     - nastává například při chronické bakteriální infekci, při renální tubulární acidóze
5) **stáza moči** — příčinou je **a) mechanická překážka** (striktury, hypertrofie prostaty, útlak nádorem), **b) funkční neurogenní problém** (nervově podmíněná porucha)
6) **přítomnost cizího tělesa** — slouží jako jakási základna pro srážení a shlukování krystalů (katetr, stent)
7) **užívání krystalotvorných léků** — sulfonamidy, triamteren, indinavir
8) **mužské pohlaví (2-3x častěji)**

Rizikové faktory

- porucha na straně exkrece odpadních látek

1. **hyperkalciurie**

   = močí je Ca^{2+} vylučováno více než 300 mg/den při příjmu v potravě 1000 mg/den

   a) **extrarenální příčiny** — primární hyperparathyreóza, hypervitaminóza D (nadměrný příjem nebo nadměrná tvorba při sarkoidóze), imobilizace, kostní metastázy, diuretika, sarkoidóza, RTAc, ↑absorpce kalcia v GIT

   b) **intrarenální příčiny** — resorpce Ca^{2+} v tubulech při poškození Henleovy kličky či distálního tubulu

2. **hyperoxalurie**

   = vylučování oxalátu více než 60 mg/den

   a) **primární** — vrozená metabolická porucha se zvýšenou biosyntézou a zvýšením vylučování oxalátů

   b) **dietní** — ↑šťavelany ve stravě (kakao, špenát**)**

   c) **střevní** — malabsorpční syndromy → přednostní vazba Ca^{2+} na jiné než oxalátové anionty (například na MK, fosfáty) → ↑vstřebávání oxalátů

   d) **toxická** — ethylenglykol nebo megadávky vitaminu C jakožto prekurzory oxalátů

3. **hyperurikosurie**

   = vylučování kys. močové více než 800 mg/den

   a) **primární** — Lesch-Nyalův syndrom (DPM purinů), dna, myeloproliferativní choroby, nádory zvláště po ozáření nebo léčbě cytostatiky

   b) **dietní** — ↑příjem purinů ve stravě (maso, vnitřnosti)

   c) **↑endogenní produkce** — hematoproliferativní onemocnění
   (CAVE zahájení chemoterapie → rozpad nádorových buněk → uvolnění velkého množství nukleoproteinů → renální selhání z obstrukce tubulů a sběrných kanálků)

4. **cystinurie**

   • důsledek vrozené metabolické poruchy — hemozygoti vylučují značné množství cystinu

5. **hypocitraturie**

6. **hypercystinurie**

   = AR dědičná porucha resorpce cystinu v prox. tubulu

7. **hyperxantinurie**

   = AR dědičný defekt xantinoxidázy (katalyzátor přeměny hypoxantinu a xantinu na kys. močovou)

Komplikace

- přítomnost konkrementů může být asymptomatická, nemusí činit žádné potíže

1. **hematurie**

   • mikroskopická i makroskopická ← poranění vývodných cest

2. **renální kolika**

   = velmi intenzivní, náhle vzniklá bolest v bederní krajině s typickou iradiací do třísla, často je provázena vegetativní symptomatologií s nauzeou a zvracením obstrukce močových cest

→ **<u>pyelonefritida</u>** (kvůli stagnující moči ↑riziko infekce) → až **urosepse**

→ **<u>hydronefróza</u>** (patol. dilatace ledvinné pánvičky a kalichů) → **až tlaková atrofie parenchymu ledvin → selhání ledvin**

Typy kamenů (pořadí dle četnosti)

1) kalcium-oxalátové kameny (60%)

- chemicky **šťavelan vápenatý**
- vzniká **v kyselé i zásadité** koncentrované moči
- **při nedostatečném příjmu vody a dehydrataci, stázi moči**, ojediněle jako důsledek vylučování oxalátu při oxalurii (šťavelany v moči)

2) urátové kameny

- chemicky **kys. močová a soli (uráty)**
- vzniká **v kyselém prostředí** (kys. močová se hůře rozpouští a lépe precipituje)
- **při hyperurikemickém syndromu, konzumaci stravy s vysokým obsahem purinů**, často etiologie idiopatická, často u léčby nádorových onemocnění a polycytémií cytostatiky, dna, maligní myeloproliferativní syndromy

3) fosfátové kameny (zánětlivé)

- chemicky **fosforečnan amonno-hořečnatý**
- u infekcí mikroby, kteří produkují ureázu → štěpí močovinu → amoniak → ↑pH močí → precipitace fosfátů

4) xantinové kameny

5) cystinové konkrementy

- vrozená metabolická porucha s poruchou střevní absorpce a renální sekrece cystinu a některých dalších dibazických AMK

6) infekční konkrementy

- chemicky apatit či struvit
- předpokladem chronická či recidivující uroinfekce či obstrukce močových cest

112 — Patofyziologie ledvinných onemocnění z extrarenálních příčin

1) Hepatorenální syndrom

= život ohrožující komplikace závažného onemocnění jater (fibróza, cirhóza)

- hepatorenální syndrom pozorujeme **téměř výhradně u pacientů s ascitem**
- jedná se o **funkční poruchu ledvin** (morfologicky jsou ledviny intaktní) — **porucha rovnováhy mezi produkcí vazodilatačně a vazokonstrikčně působících látek**

Symptomy

- příznaky těžkého jaterního selhání
  - často přítomny i ascites a jaterní encefalopatie
- známky těžké **renální hypoperfuze** → poškození ledvin je funkční
  - oligurie
  - proteinurie
  - takřka žádný Na v moči (při nízké GF je všechen resorbován již v proximálním tubulu)
  - hyperosmolární moč (výrazný účinek ADH)
    - hladina dusíku a kreatininu v plazmě roste (selhávání ledvin)

Patogeneze

- **portální hypertenze a selhání jater** vedou ke **snížení metabolizace vazodilatačních látek** → v důsledku toho dochází k **systémové arteriální hypotenzi** + **hyperkinetické cirkualci**
  - k hypotenzi vede i **hypovolemie z ascitu**
- systémová arteriální hypotenze vede **k aktivaci sympatiku → renální vazokonstrikce** (aby se zamezilo ztrátám tekutin)
- postupně **výrazně klesá průtok ledvinami → důsledkem je ↓GF a aktivace RAA → oligurie + zadržování Na a vody v těle** (uzavírají bludný kruh, protože voda i Na jdou do ascitu → hyponatremie a hypovolemie)
- důsledkem toho je úmrtí pacienta na **selhání ledvin**, má nepříznivou prognózu
- v krvi bude hyponatremie kvůli úniku plazmatické tekutiny
- někdy je začátek vyprovokován krvácením do GIT, paracentézeou, razantní diuretickou terapií, infekcí

Laboratorní nálezy

- **hypoproteinemie**
- **hypovolemie** + **hypotenze**
- **hyponatremie** → nápadný pokles Na v moči (< 5 mmol/l — nižší než je obvyklé u prerenálního selhání, kde bývá kolem 50-70 mmol/l)
- **oligurie**, **proteinurie**
- ↑**urea** a ↑**kreatinin** v plazmě

2) Hemolyticko-uremický syndrom (HUS)

= polyetiologický syndrom zahrnující triádu symptomů:

1) **neimunní Coombs negat. hemolytickou anemii**
2) **trombocytopenii**
3) **akutní renální selhání**

- HUS je **nejčastější příčinou akutního renálního selhání u kojenců a batolat**
- příčina — **z 90% infekce EHEC** (enterohemoragická E.coli produkující shiga-like toxin, verotoxin), existují i HUS infekce pneumokokem + **při poruchách regulace komplementu**, **při deficitu ADAMTS 13 proteázy** (štěpící vWF) čili při trombotické trombocytopenické purpuře

Patogeneze

- gastrointestinální infekce EHEC — **EHEC produkuje shiga-like toxin → poškozený střevní epitel vstřebává ze střeva toxin do krve → toxin se váže na receptor endotelu → v endotelu ledvin blokuje proteosyntézu, indukuje apoptózu a podporuje zánět** — poškození endotelu glomerulárních kapilár → lokální intravaskulární koagulace (trombóza)

Symptomy

- krvavý průjem, zvracení, dehydratace, horečka, oligurie, hemoglobinurie (jako důsledek hemolytické anemie), anemický syndrom, otoky (kvůli selhání ledvin), arteriální hypertenze, neurologické příznaky

3) Hyperkalcemie

- příčiny — **chronická hyperparathyreóza** (prim., sek.), **plazmocytom či metastázy v kostech, intoxikace vitaminem D** (z nadměrného příjmu či při sarkoidóze), **rozsáhlá poranění, transfúze, dieta**
- důsledky — hyperkalcemie vede ke **zvýšenému vylučování Ca^{2+} ledvinami → ukládání Ca^{2+} v ledvinách → tubulointersticiální poškození** (nejprve porucha Henleovy kličky, dist. tubulů a sběracích kanálků, poté zánět přestupuje do intersticia, nekróza buněk) → **intrarenální stáza moči a nefrokalcinóza** (= ukládání Ca^{2+} v parenchymu ledviny) → **ledvinné selhání**
  + dlouhodobá kalciurie → **urolitiáza**

4) Chronický deficit draslíku (hypokalémie) = kaliopenická nefropatie

- příčiny — **hyperaldosteronismus**,…
- důsledky — v tubulech se objevují **nekrotické změny** (glomeruly neporušené), **↓koncentrační schopnost ledvin** (protože 20% K^+ je resorbováno ve vzestupném raménku Henleovy kličky, která zajišťuje osmotický gradient dřeně) → **polyurie**
- příznaky — **polydypsie, polyurie, nykturie → dlouhodobá deplece K^+**

5) Diabetes melitus

a) **hyperglykemie → osmotický diuréza — glykosurie** (při překročení ledivnného prahu pro glukózu) — glukóza s sebou strhává vodu → **hypovolemie kompenzovaná polydipsií** (nadměrná žízeň), nicméně hrozí hyperosmolární dehydratace a hypotenze

b) **diabetická glomerulonefroskleróza (Kimmel-Wilsonův syndrom) =** mikroangiopatie **—** glykace proteinů ve vas efferens → **hyalinní ztluštění vas efferens → hyperfiltrace** — ta poškozuje glomeruly → **vznik zánětu** → makrofágy — produkce růstových faktorů bFGF, PDGF, TGF-β → přeměna mezangiocytů na mezangioblasty a tvorba matrix → **glomeruloskleróza → ↓GF + aktivace RAA → hypertenze, která**

podporuje hyperperfuzi a hyperfiltraci — vzniká bludný kruh → konečným důsledkem je selhání ledvin

c) **zvýšená glykemie také nepřímo zvyšuje riziko rozvoje pyelonefritidy**

6) Arteriální hypertenze

- **maligní poškození ledvin nad 180 torr**
- **postupné ztlušťování vas afferens → ischemické poškození glomerulů → vznik zánětu** → makrofágy — produkce růstových faktorů bFGF, PDGF, TGF-β → přeměna mezangiocytů na mezangioblasty a tvorba matrix → **glomerulosklerόza → ↓GF + aktivace RAA → hypertenze, která podporuje hyperperfuzi a hyperfiltraci — vzniká bludný kruh → konečným důsledkem je selhání ledvin**
- obecně při hypertenzi i DM jsou **poškozovány glomeruly hypoperfuzí a hyperfiltrací** (se zvýšeným přestpuem plazmatických proteinů; rovněž může být příčinou odstranění jedné ledviny)
- patogeneticky dochází ke **glomerulosklerόze** → ↓filtrační plocha a ↑odpor v glomerulech → ještě větší prokrvení zbylých funkčních glomerulů
- **ablační nefropatie** — mechanismus progresivního poškození nefronů (glomerulů) hyperperfuzí, při poklesu počtu glomerulů (příčina zániku glomerulů při CHSL)

7) Hyperurikemie (dna) — nefropatie

- **urolitiáza** (postrenální příčina) — přesycení moči uráty, nízké pH moči a malá diuréza → konkrementy kys. močové a mononátrium-urátu; u 10-25% nemocných, 1000x víc než normální populace
- **intersticiální dnavá nefritis** — způsobena ukládáním natrium-urátu + lymfocytární infiltrací → **fibróza v oblasti papil a dřeně**; zhoršuje se koncentrační schopnost ledvin (albuminurie — 20-40% nemocných, mírná renální hypertenze)

8) Renální sarkoidóza

- renální poškození je vzácným projevem sarkoidózy
- probíhá jako **granulomatózní zánět parenchymu ledvin**, výjimečně se manifestuje jako granulomatózní ischemická nefritida či poškození glomerulů

9) Renální amyloidóza

- **amyloidóza** = systémové onemocnění spočívající v ukládání konkrementů patologické bílkoviny (amyloidu) v orgánech — může být primární (doprovází nádory — myelom, lymfom…) či sekundární (doprovází chronické zánětlivé onemocnění — revmatoidní artritida…)

10) Nefropatie při neoplastických onemocněních

- **idiopatická membránová glomerulopatie** — fokální nebo segmentální proliferativní glomerulonefritida, nebo amyloidóza, klinicky se projevuje nefrotickým syndromem
- dochází k ukládání cirkulujích imunokomplexů složených z nádorových antigenů a protilátek
- poškození vzniká jak na základě metastáz, tak na tákladě metabolických změn způsobených nádorem
- u lymfomů, leukémií a adenokarcinomů plic, tlustého střeva, žaludku a prsa

11) Srdeční insuficience

- **→ hypoperfuze ledvin → ↓GF → sek. hyperaldosteronismus → retence Na^+, vylučování K^+ → deplece K^+**

12) Crush syndrom i hemoglobinurie

- **→ myoglobinurie (← rhabdomyolýza) → vytváření gelu v tubulech, Mb válce v sedimentu → porucha funkce ledvinných tubulů → ↓GF →→ selhání ledvin**

13) Plazmocytom

- **poškození ledvin ve formě amyloidózy**
- v glomerulech je snížená buněčnost a postupně jsou infiltrovány amorfními depozity amyloidu (protein s typickou strukturou) + **Bence-Jonesovou bílkovinou**

14) Kryoglobulinemie

- **spojená s přítomností cirkulujících Ig, které ve studeném prostředí precipitují** (IgG, IgM) — precipitují v glomerulárních kapilárách, proto se může vyvíjet obraz **akutního selhání ledvin, rychle progredující glomerulonefritidy či nekrotického syndromu**
- hladina komplementu bývá v séru ↓
- může se vyskytnout purpura, artralgie, nekrotizující kožní poruchy, horečka, hepatosplenomegalie
- příčinou mohou být hepatitida B, bakteriální, virové či mykotické onemocnění

15) Fabryho choroba

= vrozená **porucha metabolismu glykosfingolipidů** s nahromaděním **trihexozylceramidu** v kůži, očích, KVS a ledvinách (hematurie, proteinurie)

16) Alportův syndrom

= dědičné onemocnění, kdy se vytváří **defektní kolagen**, který je součástí bazální membrány glomerulů → důsledkem **glomerulopatie → nefritický i nefrotický syndrom**

Postrenální extrarenální příčiny poruch funkce ledvin

- blokovaná ledvina (obstrukční uropatie)
- urolitiáza — nefrolitiáza, ureterolitiáza, cystolitiáza
- útlak ureteru — tumory gynekologické a gastrointestinální, hypertrofie prostaty
- vezikoureterální reflux

Prerenální extrarenální příčiny poruch funkce ledvin

A) hemodynamické příčiny

- absolutní hypovolemie (z dehydratace, krvácení, popálenin, průjmů; hypovolemický cirkulační šok)
- ascites (z onemocnění jater, malignit)
- relativní hypovolemie se snížením efektivního objemu cirkulující krve (redistribuce krve), například anafylaktický šok, endotoxinový šok, septický šok, SIRS, MODS
- hepatorenální syndrom
- pokročilé srdeční selhání — kardiogenní šok, kardiorenální syndrom

B) postižení renálních cév

- uzávěr / stenóza a. renalis — trombóza / embolie
- poléková porucha intrarenální cirkulace — ACEi, AT1
- uzávěr / stenóza v. renalis — trombóza

- rozhodující je dostatečná perfuze ledvin — kolísání průtoku přívodní a. renalis (resp. vas afferens) ovlivňuje GF, a tím objem vylučované močí a funkci celého nefronu
- stejně tak je tvorba moči ovlivněna aktuálním průsvitem vas efferens — konstrikce vede k ↑GF, vazodilatace k ↓GF
- ke snížení průtoku krve a. renalis dochází například při centralizaci oběhu (pokročilé stádium srdečního selhání), šokových a dalších stavech (dehydratace u starších) — působením katecholaminů a angiotenzinu dochází ke spazmu drobných intrarenálních vas afferens i efferens → ledvina (zejména korová část) ischemizuje + lokálně se mohou uplatňovat aterosklerotické uzávěry — akutním stavem je například embolie přívodných renálních tepen
- obdobný mechanismus je třeba zmínit při akutním renálním slehání při nevhodné léčbě AChE inhibitory na terénu snížené vaskulární rezervy ledvin (stenózy a. renalis, pokročilá nefroskleróza, či diabetické postižení) — při léčbě AChE inhibitory vede vazodilatace vas efferens k ↓GF i snížené funkci celého nefronu → ochuzení prokrvení kůry ledvin ve prospěch prokrvení dřeně
- u výše zmíněných stavů pak dochází ke globální (neselektivní) poruše ledvin vlivem ↓GF
- ischemie často vede k ischemické nekróze tubulů
- projevem je oligurie a s tím spojený nárůst kreatinemie a dalších dusíkatých katabolitů, MAc, riziko hyperkalemie



10. Patofyziologie **žláz s vnitřní sekrecí**



113 — Patofyziologie hypothalamického systému

PORUCHY REGULAČNÍCH MECHANISMŮ, NEUROENDOKRINNÍ PORUCHY HYPOTHALAMU OVLIVŇUJÍCÍ METABOLISMUS A PŘÍJEM POTRAVY.

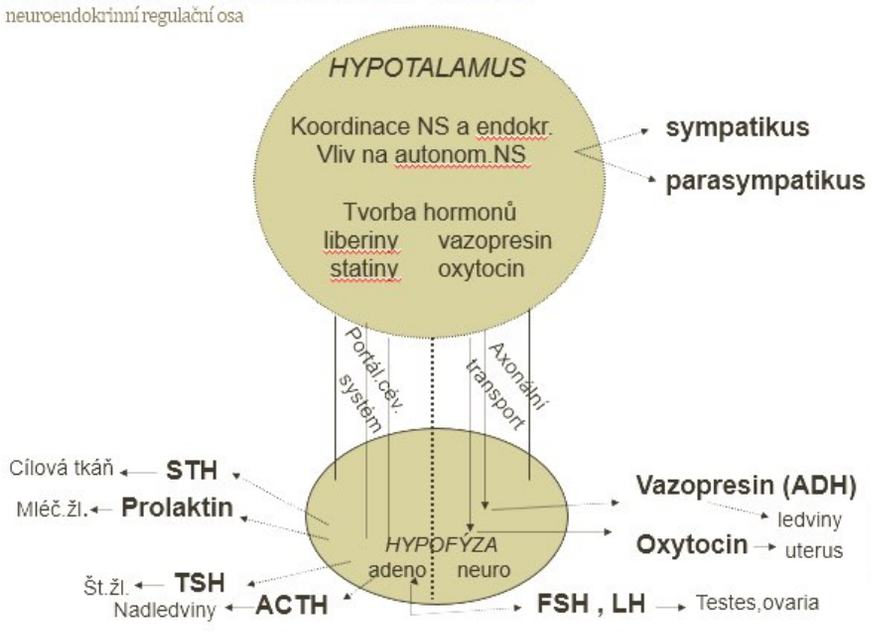
Neuroendokrinní regulační osa

- **hypothalamus → hypofýza → periferní endokrinní žlázy** → cílové tkáně
- osa zahrnuje i zpětnovazebné regulace

Hypothalamus

= část diencephala a součást limbického systému

- hypothalamo-hypofyzární systém představuje **nadřazené centrum endokrinního systému**
- s hypofýzou je hypothalamus spojen 2 způsoby:
  1) **cévně portálním oběhem s adenohypofýzou**
  2) **neurálně nemyelinizovanými axony z ncl. supraopticus a ncl. paraventricularis s neurohypofýzou**
- obsahuje řídící centrum ANS
- sám je pod přímou kontrolou CNS — přichází k němu aferentace z frontálního laloku telencefala, limbického systému (zrakové, sluchové a čichové podněty), mozkového kmene



Fyziologické funkce hypothalamu

1) **termoregulace** — obsahuje termoregulační centrum
2) **regulace osmalality plazmy** produkcí **ADH**
3) **regulace činnosti ANS, a tím udržování homeostázy** — olivňuje tím:
   a) **metabolismus tuků a cukrů**
   b) **reprodukční funkce**
   c) **pohyby žaludku**
   d) **spánkový cyklus**
   e) **metabolismus tělesné vody**

4) **regulace příjmu potravy — obsahuje centrum hladu** (produkuje orexin A a B, které působí hlad, neuropeptid Y, který zvyšuje chuť k jídlu — tzn. působí opačně než leptin) a centrum sytosti → poruchy vedou k obezitě, nebo mentální anorexii, bulimii
5) **regulace adenohypofýzy — produkce liberinů a statinů.**
    1. **TRH = thyreotropin**
    2. **CRH = adrenokortikotropin**
    3. **GHRH = somatotropin**
    4. **GnRH = gonadotropin**
    5. **GHIH = somatostatin**
    6. **prolaktostatin = dopamin**
        - prolaktin inhibuje sekreci LH a FSH — proto při kojení nedochází k ovulaci?
        - prolaktin a růstový hormon (STH) jsou 2 hormony adenohypofýzy, které neovlivňují další endokrinní žlázu, ale působí přímo na cílové tkáně
        - hypotalamické hormony jsou secernovány v pulzech — frekvenci ovlivňuje i cirkadiánní rytmus
6) **regulace stresové reakce** — integrací imunitních, zánětlivých a endokrinních procesů
7) **regulace růstu**, a to produkcí somatotropinu či somatostatinu
8) **produkce oxytocinu**
9) **regulace neurohumorálních mechanismů jako odpověď na emoce**
10) **zahájení pohlavního dospívání** → puberta, sekundární pohlavní znaky
11) **ovlivnění sexuálního chování**

Poruchy hypothalamu

- příčiny:
    1. nádory (germinom, gliom, hamartom) a metastázy jiných nádorů
    2. cysty
    3. hemoragie
    4. ischemie
    5. úrazy
    6. pooperační stavy
    7. ozařování
    8. sarkoidóza, TBC a jiné infiltrační procesy
    9. AIO
    10. výživové poruchy
    11. nadměrný stres (psychogenní)
- symptomy poruch hypothalamu:
    - symptomy z poruch sekrece hormů řízených adenohypofýzou (event. ADH)
    - poruchy regulace příjmu potravy a udržování hmotnosti
    - poruchy termoregulace
    - poruchy sexuáního chování
    - poruchy spánku
    - de facto infekce a zánětlivá onemocnění → horečka, anorexie, apatie

Hypofunkce hypothalamu — hypofunkční endokrinní hypothalamické syndromy

1. Hypothalamický hypopituitarismus

- nedostatečná sekrece hypothalamických liberinů může být vrozený i získaný defekt
- nejčastěji je to porucha sekrece:
    1. GnRH (gonadoliberin) — vede k nedostatečné sekreci pohlavních hormonů z adenohypofýzy → hypogonadismus → porucha pohlavního dospívání a rozmnožování
        - Kallmanův syndrom — embryonální porucha vývoje hypothalamus s nedostatkem neuronů syntetizujících GnRH
    2. GHRH (somatoliberin) — vede k nedostatečné sekreci STH z adenohypofýzy → hypothalamický nanismus
- kromě těchto příčin existuje i psychogenní příčina, kdy nadměrný stres inhibuje činnost hypothalamu (podobně taky nědměrná fyzická aktivita či výživová porucha) — důsledkem je nejčastěji porucha sexuálních a rozmnožovacích funkcí a porucha růstu → amenorea, ↓libido, sterilita a malý vzrůst

2. Centrální diabetes insipidus

- příčinou je postižení ncl. supraopticus a ncl. paraventricularis — nádorem, úrazem i AIO
- příznaky:
    - **polyurie** (až 20 l/den)
    - **porucha koncentrace moči → hyperosmolární plazma**
    - **hypoosmolární moč** (<200 mosm/l)
    - **hypernatremie**
- komplikace — **hypernatremie** osmoticky odsává vodu z buněk, které se tím zmenší → zmenšení objemu mozku → narušení cév → intrakraniální krvácení, porucha funkcí CNS → snížená reakce na slovní, fyzické podněty, křeče a někdy až kóma
- dg. — provedeme test koncentrační schopnosti ledvin — zastavíme příjem tekutin, pacient stále močí, a proto se mu zvýší osmolalita plazmy
    - poté jej musíme odlišit od periferního diabetu insipidu, a proto podáme analogum ADH (adiuretin) — u centrálního diabetu insipidu budeme pozorovat změnu osmolality moči (koncentrovanější moč), kdežto u periferního typu se nic nezmění

Hypofunkce hypothalamu — hyperfunkční endokrinní hypothalamické syndromy

1. Pubertas praecox

= předčasné zahájení pohlavního dospívání v důsledku předčasné sekrece GnRH

- příčiny:
    - nádor hypothalamu
    - zánět hypothalamu
    - idiopatické
- **pseudopubertas praecox** — to samé, akorát příčinou je nadměrná sekrece androgenů z kůry nadledvin, anebo adenomy gonád — tzn. porucha periferních endokrinních žláz

2. Nadměrná produkce ADH (SIADH, Schwartz-Bartterův syndrom)

- nadprodukce ADH → nadměrná retence vody + diluční hyponatremie → ↑intravaskulární objem → jako kompenzace ↑ANP → zvýšená natriuréza (dáno i hyposekrecí aldosteronu) → hyponatremie vede k **edému mozku** → intrakraniální hypertenze (bolest hlavy, nauzea, vomitus, poruchy vizu, poruchy vědomí; hrozí ischemie mozku a herniace mozku)
- příčiny:
  - nádory
  - postižení CNS
  - pneumonie
  - TBC
  - CHOPN
  - léky (paracetamol)
- pozor, neplést si s Bartterovým syndromem — tj. defekt Na/K/2Cl transportéru, který vede k odchodu Na^+ močí, a tím k aktivaci RAA a k sekundárnímu hyperaldosteronismu

3. Terciární hyperfunkční syndromy

- de facto jakékoliv syndromy z nadprodukce liberinů z hypothalamu → to vede k hyperplazii příslušných buněk v adenohypofýze a k nadprodukci adenohypofyzárních hormonů se svými důsledky

Neendokrinní hyperfunkční syndromy hypothalamu

- například **nadměrná sexualita, hypertermie, hypothalamická obezita** — příčinou může být neendokrinní postižení hypothalamu

Vzácné klinické syndromy

1. **Fröhlichův syndrom**
   - hypothalamická obezita + hypogonadismus
2. **Prader-Williho syndrom** — hypothalamická obezita + hypogonadismus + retardace
   - genetická porucha 15. chromozomu u chlapců
   - hypothalamická obezita + hypogonadismus + mentální retardace + nižší vzrůst
3. **Laurenc-Moon-Biedlův syndrom**
   - hypothalamická obezita + hypogonadismus + centrální diabetes insipidus + retinitis
4. **Kallmanův syndrom**
   - hypothalamická obezita + hypogonadismus + anosmie (čichotupost)
5. **syndrom hypothalamické hypodipsie**
   - **hypernatriemie** (nedostatečný pocit žízně při zvýšení osmolarity), porucha příjmu tekutin

114 — Patofyziologie hypofyzárního systému

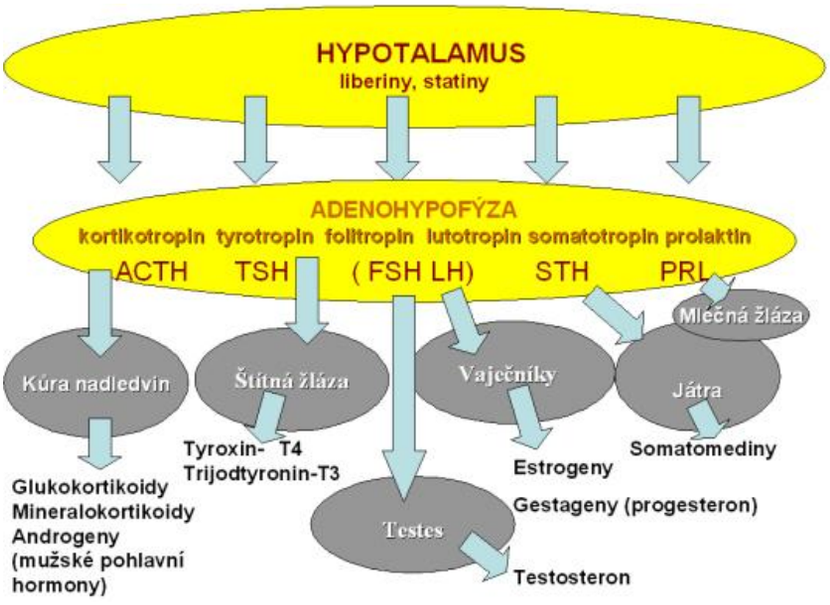
PORUCHY NA ÚROVNI NEUROHYPOFÝZY A ADENOHYPOFÝZY.

Hypofýza (podvěsek mozkový)

- uložena na spodině hypothalamu v tureckém sedle kosti klínové
- složena ze 2 částí:
  1. **ventrální — adenohypofýza**
     - portálním oběhem spojena s hypothalamem — její činnost ovlivňují jednak hypothalamické liberiny a statiny, jednak negativní zpětná vazba
     - vzniká migrací buněk z Ratkeho výchlipky — někdy se stane, že část buněk zůstane po cestě zachována, a tak vzniká ektopický hypofyzární adenom
  2. **dorzální — neurohypofýza**
     - není endokrinní žlázou jako takovou, ale nervovou tkání — skladuje a secernuje hormony vytvořené v hypothalamických magnocelulárních buňkách — ADH (vazopresin) hlavně z ncl. supraopticus, oxytocin hlavně z ncl. paraventricularis

Adenohypofýza (glandula pituitaria)

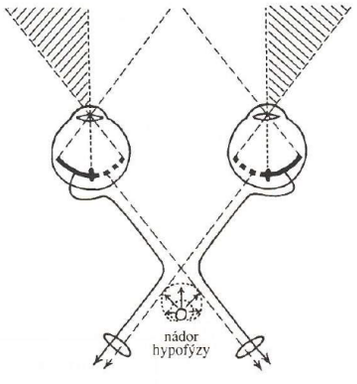
- produkuje 6 hormonů z 5 různých typů buněk pod vlivem hypothalamických liberinů a statinů
  1. **somatotropin** (somatotropní buňky) — při hyperprodukci gigantismus, při hypoprodukci nanismus + sklon k hypogonadismu
  2. **prolaktin** (buňky secernující prolaktin) — při hyperprodukci galaktorea, hypogonadismus a amenorea
  3. **LH, FSH** (gonadotropní buňky) — při hypoprodukci hypogonadismus
  4. **TSH** (tyreotropní buňky) — při hyperprodukci hyperplazie a hyperfunkce thyroidey (difuzní struma), při hypoprodukci hypofunkce thyroidey a letargie
  5. **ACTH, MCH** (kortikotropní buňky) — při hyperprodukci Cushingova nemoc, při hypoprodukci snížená reakce na stres
- regulace adenohypofýzy:
  A. složitou negativní zpětnou vazbou (přímo hypofýza kromě prolaktinu, přes hypothalamus)
  B. reflexně



- hyperfunkce či hypofunkce adenohypofázy z různých příčin má jednak dopad na organismus (somatotropin, prolaktin), jednak způsobuje sekundární syndromy ovlivněním sekrece periferních žláz (ostatní hormony)
- STH — stimulem pro vyplavení je hypoglykemie, fyzický i psychický stres, nedostatek energetických zdrojů (MK), naopak inhibičně působí hyperglykemie
    - většina jeho účinků je zprostředkován přes **somatomedin C,** což je **protein**, který se pod vlivem STH tvoří v **játrech**
    - somatomedinů je více a jejich primární struktura je podobná inzulinu, proto se jim též říká inzulin-like growth factoros (IGF)

Hyperfunkce adenohypofýzy (hyperpituitarismus)

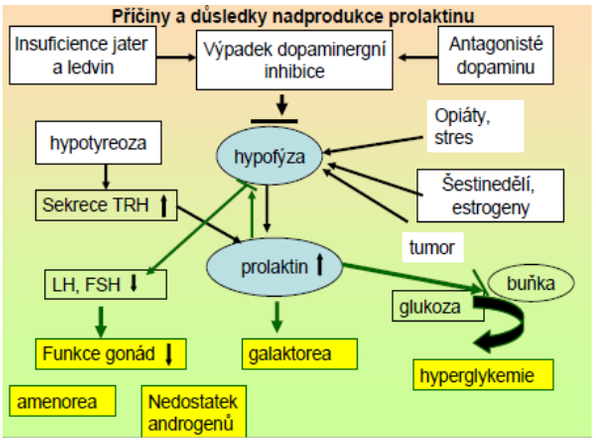
- převažující parciální nadbytek 1 hormonu
- příčiny:
    1. **benigní nádory (adenomy) — nejčastější**
        - jsou odvozené od jedné epitelové buňky adenohypofýzy, a protože tato buňka, která zmutovala, nemusí být endokrinně aktivní, neprojeví se adenom endokrinní adenom
        - některé adenomy produkují neúčinné formy hormonů → projeví se jen tlakem do okolí, ba dokonce i hypopituitarismem
        - většina adenomů je ale endokrinně aktivní:
            a) **prolaktinový hyperpituitarismus — nejčastější**
            b) STH hyperpituitarismus
            c) ACTH hyperpituitarismus
            d) TSH hyperpituitarismus a FSH, LH hyperpituitarismus — vzácné
        - klinický obraz:
        - **nadprodukce hormonu**
        - **potlačení sekrece ostatních hormonů**
        - **tlakové příznaky** z růstu nádoru → bolesti hlavy, poruchy vizu, rhinorea, centrální diabetes insipidus, porucha okohybných nervů
        - porucha okohybných nervů — nejčastější syndrom **bitemporální hemianopie** (oboustranné zúžení zorného pole), tzv. **tunelové vidění** — v v chiasmatu se naruší křížící se nervová vlákna optických nervů, která inervují mediální oblast retiny (periferní část zorného pole)



    2. maligní nádory (adenokarcinomy)
    3. infiltrační záněty (TBC, sarkoidóza)
    4. nadprodukce liberinů v hypotalamu (hypothalamický hyperpituitarismus)
- zvláštní patogenezi má nadprodukce prolaktinu — sekrece prolaktinu je totiž fyziologicky tlumena dopaminem (prolaktostatin) — porucha spojení mezi hypothalamem nebo léky tlumící sekreci dopaminu či blokující dopaminové receptory → odbrždění, a tedy zesílená sekrece prolaktinu

1. Prolaktinový hyperpituitarismus

- nejčastější příčina hyperfunkce adenohypofýzy (hyperpituitarismu)
- příčiny:
  1. adenom (prolaktinom)
  2. stimulačně působící nadprodukce tyreoliberinu, serotoninu, VIP
  3. tricyklická antidepresiva (tlumí produkci dopaminu)
  4. stres
  5. pseudoprolaktinom — jiný adenom hypofýzy, který poškozuje spojení s hypothalamem, a tedy zamezuje přísunu dopaminu, a tím sekudnárně vede k nadprodukci prolaktinu



- prolaktin **snižuje sekreci gonadoliberinu v hypothalamu** → ↓FSH, ↓LH → **↓estrogen, ↓testosteron**
- **projevy u žen:**
  - **galaktorea** — vylučování mateřského mléka mimo období laktace
  - **↓účinky estrogenů** → hypogonadismus (anovulační menstruační cyklus, sekundární amenorea, infertilita) + osteoporóza
- **projevy u mužů:**
  - **gynekomastie** i galaktorea (ale většinou nebývá)**, ztráta libida, impotence**
  - k relativně necharakteristickým příznakům u mužů dochází často až k rozvoji nitrolební hypertenze a zrakovým příznakům (útlak)

2. Somatotropinový hyperpituitarismus

- příčina — adenom hypofýzy → produkce STH je kontinuální (norm. se secernuje v pulzech, které zesilují ve spánku, při fyzickém zatížení a stersových situacích — řízeno somatoliberinem a somatostatinem)
- účinky:
  1. **růstové** — podpora proliferace progenitorových či kmenových buněk kostí
  2. **metabolické**
     1. **akutní — účinky podobné inzulinu** — vstup glukózy a AMK do buněk, podpora proteosyntézy
     2. **po několika hodinách** — lipolýza, glukoneogeneze a glykogenolýza → ↑glykemie
  3. **další účinky** — stimulace sekrece EPO, reabsorpce Ca ve střevě, ale i stimulace vylučování Ca ledvinami
- projevy v závislosti na době, kdy se syndrom rozvine:

  a) **gigantimus** — zvýšená sekrece STH v dětství a před ukončením pubertálního a postpubertálního růstu organismu (tj. před uzavřením růstových chrupavek) — stimulace diferenciace prechondrocytů v chondrocyty — ty jsou zdrojem IGF-1 → stimulace proliferace chondrocytů → růst dlouhých kostí

  b) **akromegalie** — zvýšená tvorba STH po uzávěru růstových chrupavek; vede k:
  - zvětšení akrálních částí obličeje, rukou a nohou, mezery mezi zuby, **makroglosie,** zhrubnutí hlasu, nadměrné pocení, mastná kůže, **zvětšení tělesné hmotnosti**
  - hypertrichóza (ochlupení)
  - **hypertenze**, **kardiomegalie** → **srdeční selhání** (zkrácení života)

3. ACTH hyperpituitarismus (Cushingova nemoc, centrální hyperkortikalizmus)

- nejčastější forma Cushingovy nemoci (viz otázku 118)
- příčiny:
    1. **adenom adenohypofýzy produkující ACTH** → stimulace kůry nadledvin, její hyperplazie a zvýšená tvorba glukokortikoidů, androgenů a v menší míře mineralokortikoidů
    2. **chronický alkoholismus** — alkohol zvyšuje produkci kortikoliberinu → pseudocushingův syndrom indukovaný alkoholem (napodobuje centrální hyperkorikalismus)
- projevy jsou způsobené zvětšením objemu adenohypofýzy, deficitem jiných hormonů adenohypofýzy
- velmi zvýšená hladina POMC (prekurzor ACTH a MSH) → zvýšená kožní pigmentace

4. TSH hyperpituitarismus

- příčina — adenom produkující TSH
- projevy — hyperplazie tyreoidey (struma) a centrální syndrom hyperfunkce štítné žlázy

5. Gonadotropní hyperpituitarismus

- neprodukují účinné formy FSH a LH
- kontinuální produkce
- u žen se může projevit centrální amenoreou (utlumení gonadoliberinu v hypotalamu)

Hypofunkce adenohypofýzy (hypopituitarismus)

- převažují panhypopituitarismy — postihují všechny typy buněk
- příčiny:
    1. úraz, ischémie, nekróza, hemoragie, operace hypofyzárních nádorů (většinou sníží i sekreci ADH)
    2. tichý adenom či jiný typ nádoru, který utlačuje okolní struktury (nejdříve se sníží STH → ↓FSH a ↓LH → ↓TSH a ↓ACTH)
    3. přerušení hypotalamo-hypofyzárního spojení (kromě prolaktinu, ten se zvýší)
    4. hypoprodukce některého liberinu hypotalamu (**útlum sekrece jen konkrétního hormonu**)
- nebezpečný je zejména pokles ACTH a ADH – je snížená reakce na různé druhy stresorů; náhle vzniklý diabetes insipidus → **cirkulační selhání** z dehydratace
- nedostatek STH v dětství a dospívání → nanismus

Simmondsova nemoc (kachexie)

- hypoprodukce gonadotropinů (FSH, LH), hypothyreóza, hypoprodukce hormonů kůry nadledvin, absence STH (sklon k hypoglykemii), růst nádoru, celková kachexie

Sheehanův syndrom (poporodní nekróza hypofýzy)

- hypofýza během těhotenství hypertrofuje → zvýšení metabolismu a závislosti na dostatečném průtoku krve a dodávce O_2 → porod = ztráta krve → poporodní hypotenze → ↓průtoku krve portálním oběhem hypofýzy → poškození až nekróza (nekróza 90% funkční tkáně = Sheehanův sy)
- příznaky:
    - ↓prolaktin → porucha laktace
    - ↓FSH, ↓LH → amenorea po šestinedělí, ztráta ochlupení
    - ↓TSH → hypothyreóza (zimomřivost, somnolence, apatie)
    - ↓ACTH → hypofunkce kůry nadledvin → ↑unavitelnost, hypotenze, ↓odolnost na zátěž

Neurohypofýza

- fyziologické funkce:
  1. uvolnění ADH (V_{1A}, V_{1B}, V_2 receptory)
  2. uvolnění oxytocinu
- hypoprodukce ADH → diabetes insipidus
- hyperprodukce ADH → SIADH

Diabetes insipidus

1. Centrální diabetes insipidus

- **primární** (porucha hypothalamu) či **sekundární** (porucha neurohypofýzy)
- 3 typy podle příčiny na úrovni neurohypofýzy:
  1. idiopatický (30-40%) — snad AIO
  2. hereditární (1-5%) — mutace genu pro prekurzor ADH
  3. sekundární — tumory, úrazy hlavy, operace

2. Periferní diabetes insipidus (nefrogenní)

- vyznačuje se nechopností ledvin reagovat na ADH

  A. vrozený — XR dědičnost, mutace genu pro ADH receptor V_2, nebo genu pro aquaporin 2

  B. získaný
  1. hypokalemie
  2. nefrokalcinóza při hyperkalcemii
  3. amyloidóza
  4. mnohočetný myelom (Bence-Johnsonova bílkovina)
  5. chronická renální insuficience
  6. terapie solemi lithia
- klnický nález při diabetes insipidus:
  - **enormní žízeň** (vede k polydipsii)
  - **polyurie** (u neléčeného i 20 l/den)
  - **psychické poruchy** z nedostatku spánku
  - **hypotenze** (z hypovolemie)
  - vazokonstrikce a centralizace oběhu
- laboratorní nález:
  - osmolarita moči < 200 mosm/l (hypotonická moč)
- dopad na organismus (bez léčby):
  - hyperosmolární dehydratace
  - hypernatremie (snížená slovní interakce, klonické křeče až kóma)

Schwartz-Bartterův syndrom (SIADH)

- nadměrná sekrece ADH (bez vztahu k osmolalitě plazmy)
- příčiny:
  1. **nádory hypothalamo-hypofyzární oblasti**
  2. trauma hlavy
  3. farmaka
  4. **ektopická produkce ADH**
  5. idiopatická
- projevy a dopady:
  - nadměrná retence vody ledvinami — ↓vylučování moči → **urolitiáza**
  - hypotonická (hyponatremická) hyperhydratace → tělo se snaží kompenzovat produkcí ANP → natriuréza pro udržení izovolemie (diluční hyponatremie)
    - **hyponatremie** — letargie, slabost, zmatenost až kóma, myoklonus, asterixis, celkové křeče
    - hypotonická hyperhydratace → edém mozku s intrakraniální hypertenzí → bolesti halvy, nauzea, zvracení, somnolence až koma
  - klinicky závisí na stupni a rychlosti vývoje hyponatremie

CAVE, akutní hypernatremie se řeší terapeuticky rychle, ale chronická (vznikající déle než 48 h) se řeší pomalou terapií, protože hrozí akutní demyelinizační syndrom

115 — Patofyziologie hypertyreoidismu

PŘÍČINY, ROZVOJ PORUCH, DŮSLEDKY.

Štítná žláza (glandula thyroidea)

= endokrinní orgán složený ze 2 laloků spojených isthmem (někdy navíc i lobus pyramidalis) umístěný před a po bocích chrupavek laryngu a trachey

- histologicky má folikulární uspořádání — **jediná endokrinní žláza, která tvoří hormony do zásoby**
- její funkce je **závislá na dodávce jódu**

Funkce štítné žlázy

- svými hormony ovlivňuje (stimuluje) metabolismus všech buněk (všech orgánů)
- hormony jsou **nezbytné pro prenatální vývoj CNS** (nedostatek hormonů či jódu vede ke kretenismu) + **nezbytné pro normální růst**
- porucha její funkce patří spolu s DM k **nejčastějším onemocněním endokrinního systému**

Hormony štítné žlázy

- štítná žláza obsahuje 2 typy buněk:
  1. **folikulární buňky** — vychytávají jód, syntetizují tyreoglobulin (to, co vyplňuje folikuly) a uvolňují hormony T3 a T4 z tyreoglobulinu
  2. **parafolikulární buňky (C-buňky)** — syntetizují kalcitonin
- **thyreoglobulin** — prekurzor T4 a T3
- **T3 (trijodthyronin) a T4 (tetrajodthyronin)**
  - váží se na intranukleární receptory buněk a ovlivňují expresi genů
    1. **zvyšují aktivitu Na/K-pump**
    2. **zvyšují spotřebu O_2** (zvyšují bazální metabolismus buněk), tím:
       a) **zvyšují minutovou plicní ventilaci**
       b) **zvyšují produkci EPO**
    3. **zvyšují produkci tepla**
    4. **zvyšují SV** (působí pozitivně ino-, chrono-, batmo- i dronotropně na myokard)
       - tím, že zvyšují expresi β-adrenergních receptorů, a tím potencují účinek SNS a katecholaminů
    5. **nezbytné pro vývoj CNS a pro růst**
    6. **podporují lipolýzu, proteolýzu ve svalech a vstřebávání sacharidů z GIT**
    7. **stimulují tvorbu LDL receptorů**
- **kalcitonin** — snižuje plazmatickou koncentraci Ca^{2+}

Regulace sekrece hormonů

- sekrece je stimulována skrze TSH z adenohypofýzy (a ten skrze TRH z hypothalamu)
- sekrece závisí i na hladině jódu v organismu

Patofyziologické syndromy štítné žlázy

1. **Hypothyreóza**
2. **Hyperthyreóza (tyreotoxikóza)**
3. **Struma (difuzně zvětšená)** — způsobeno prodloužením účinku TSH
4. **Uzly štítné žlázy** — benigní či maligní procesy
5. **Abnormální funkční testy u euthyroidních pacientů** — způsobeny poruchou transportu či metabolismu secernovaných hormonů

Dg. poruch štítné žlázy

- stanovíme hladiny T3 a T4
- stanovíme hladinu TSH — **↓TSH u hyperthyreózy** (ledaže by byl adenom hypofýzy s produkcí TSH, ale to je vzácné), ↑TSH u hypothyreózy
- někdy jsou prokazatelné i protilátky:
    1. **proti thyreoglobulinu**
    2. **proti receptoru pro TSH — buď jej stimulují, nebo blokují**
    3. **proti thyreoidální peroxidáze**
    4. proti T3 a T4 — najdeme je sice často, ale **nevedou k patologii**

Hyperthyreóza

= **syndrom vyvolaný nadprodukcí hormonů štítné žlázy**

- laboratorní nálezy — ↑volný fT3 a fT4, ↑thyreoglobulin, ↓TSH
- příčiny:
    1. **Graves-Basedowova choroba — nejčastější (85%)**
    2. **adenom hypofýzy produkující TSH**
    3. **toxický adenom štítné žlázy**
    4. choriokarcinom, mula hydatidosa (nádor zárodečných buněk) → ↑hCG
    5. porucha hypothalamu s nadprodukcí TRH
    6. karcinom štítné žlázy vytvářející funkční metastázy
- příznaky:
    - buněčné — ↑metabolismus → zvýšené nároky na O_2
    - KVS — ↑SV, tachykardie → riziko arytmie (hlavně fibrilace síní)
    - respirační — ↓VC → riziko respiračního selhání (také kvůli slabosti dýchacích svalů)
    - oční — exoftalmus (typicky u Basedow-Gravesovy choroby) + další postižení
    - nervové — ↑SNS, hyperaktivita, třes, emoční labilita, neklid, ↓schopnost koncentrace
    - GIT — ↑motilita + ↑chuť k jídlu až hyperfagie (ale ↑metabolismus, takže ↓hmotnost)
    - kostní — ↑aktivita osteoklastů → riziko osteoporózy
    - kožní — teplá a vlhká kůže (vazodilatace v kůži)
    - svalové — atrofie a tuková infiltrace
    - metabolické — ↑lipo- i ↑proteokatabolismus, ↑příjem glukózy + ↑degradace inzulinu → po zátěži glykemie rychle stoupne a zase rychle klesne; ↓cholesterol
    - reprodukční — oligomenorea + ↓fertilita mužů i žen
        - ↑SHBG (sex hormone binding globulin) → zvyšuje se celková hladina estradiolu i testosteronu, ale současně je snížen poměr testosteron/estradiol

Graves-Basedowova choroba

- nejčastější příčina hypertyreózy (85%)
- je to AIO štítné žlázy, kdy se tvoří autoprotilátky proti TSH receptorů, které jej stimulují
  - opakem je Hashimotova tyreoitida, která vede k hypothyreóze
- tvoří se 3 typy takových protilátek:
  1. proti TSH receptorům, které stimulují uvolnění T3 a T4
  2. proti TSH receptorům, které stimulují proliferaci buněk → struma
  3. proti peroxidáze štítné žlázy
- charakteristická triáda příznaků:
  1. **exoftalmus**
  2. **struma** (kvůli otoku za bulbem)
  3. **tachykardie**
- příznaky:
  - nervozita, nesoustředěnost
  - zvýšená teplota, pocení, intolerance tepla, úbytek váhy, zvýšení chuti k jídlu
  - zvýšená aktivita SNS → tachykardie, palpitace, dysrytmie, hypertenze
  - zvýšení motility GIT, průjmy
  - hyperreflexie, jemný třes rukou
  - proximální myopatie — svalová slabost a atrofie především pletencového svalstva
  - osteoporóza
  - endokrinní orbitopatie — otok měkkých tkání za bulbem způsobí exoftalmus
    - aktivace sympatiku zvýší tonus m. levator palpebrae sup., vázne pohyb víček dolů (Graefeho příznak)
    - lagoftalmus (nedovírání víček) → vysychání rohovky a její eroze
    - postižení očních svalů — diplopie

Toxický adenom štítné žlázy

- je způsoben mutací genů, které vyvolávají stejné účinky, jako kdyby se na TSH receptory navázal ligand (čili TSH)
- vzniká vzniká autonomní adenom, který nepodléhá regulačnímu účinku TSH
- příznaky — hypercirkulace + kardiální příznaky

Tyreotoxická krize

= náhlé masivní vyplavení hormonů štítné žlázy, nebo náhlý pokles TBG (thyroxin binding globulin)

- příčiny — stresory, infekce, úraz
- není korelace mezi hladinou hormonů a závažností krize
- příznaky — teplota až 41°C, tachykardie a fibrilace (SS), průjem, profuzní pocení → dehydratace → hypovolemický šok

Struma

= zvětšení štítné žlázy

- může být u hypothyreózy i hyperthyreózy, nebo vlivem nedostatku jodu, zánětů, nádorů

116 — Patofyziologie hypotyreoidismu

PŘÍČINY, ROZVOJ PORUCH, DŮSLEDKY.

Hypothyreóza

= soubor příznaků vznikající při snížené funkci štítné žlázy

- **laboratorní nálezy — ↓T3** a **T4,↑TSH** (kromě sekundární a terciární hypotyreózy, tj. kromě poruchy hypofýzy a hypothalamu – tam nacházíme ↓TSH)
- příčiny:
  - **A) vrozené**
    1. **hypoplazie až aplazie štítné žlázy**
    2. **enzymatické defekty pro syntézu T3 a T4**
    3. **rezistence vůči účinku T3 a T4**
  - **B) získané**
    1. **Hashimotova thyreoitida — nejčastější** (v zemích s nedostatkem jódu v potravě)
    2. **↓přívod jódu**
    3. **ozáření hlavy a krku (při terapii malignit)**
    4. **chemikálie a léky**
    5. **hypopituitarismus nebo poruchy hypothalmu**
- klinický obraz (projevy) závisí na tom, ve kterém ontogenetickém období došlo k deficitu hormonů štítnice
- projevy: (± opak hyperthyreózy)
  - buněčné — ↓metabolismus → váhový přírůstek (ikdyž je většinou menší chuť k jídlu)
  - celkové — únava + ↓TT → zimomřivost (pacient hůře snáší chladno)
  - KVS — a) po akutně vzniklé hypothyreóze (totální thyreoidektomie) → ↓SV; b) při chron. hypothyreóze bradykardie + kardiomyopatie kvůli hromadění mukopolysacharidů do septa a stěn komor → ↓kontraktilita → ↓SV → zvětšení srdce až srdeční selhání
  - respirační — oslabení dýchacích svalů → snížená ventilační odpověď na hypoxii a hyperkapnii → až chronická alveolární hypoventilace
  - krevní — normocytární normochromní anemie (může nastat kvůli nedostatečné erytropoéze — btw Maruna uvádí že makrocytární, viz otázka č. 75)
  - GIT — ↓motilita + + zácpa + ↓chuť k jídlu (ale ↓metabolismus, takže ↑hmotnost)
  - ledvinné — ↓průtok → ↓GF
  - kožní — suchá a chladná + **myxedém** (kvůli hromadění mukopolysacharidů, které vedou k retenci vody a Na^+) + **žlutohnědá** (kvůli tomu, že při nedostatku T3 a T4 se v játrech nedostatečně přeměňuje karoten na vitamin A)
  - svalové — slabost a křeče
  - metabolické — ↑cholesterol + ↑lipidy (kvůli nedostatku LDL receptorů a ↓aktivitě LPL)
  - reprodukční — ↓gonadotropní hormony + ↑prolaktin → porucha rozmnožování, vynechání menzes a anovulační cykly, galaktorea a amenorea, infertilita a gynekomastie u můžu
  - růstové (u dětí) — **porucha vývoje CNS** (v intrauterinním vývoji, u novorozence, u malého dítěte), **porucha růstu** (protože pro syntézu a sekreci STH jsou nezbytné T3 a T4)

Hashimotova thyreoitida

- **nejčastější příčina hypothyreózy**

= AIO s tvorbou protilátek, a to hlavně proti thyreoglobulinu

  - protní příšinou (stejně jako u Graves-Basedowovy choroby) je **defekt supresorových CD8+ T_C-lymfocytů** → více se uplatňují CD4+ T_H-lymfocyty → stimulují B-lymfocyty k diferenciaci v plazmatické buňky **produkující 3 typy autoprotilátek + vzniká zánět štítné žlázy + dochází i k apoptóze**

- celkem se vytváří 3 typy protilátek:
  1. **proti thyreoglobulinu**
  2. **proti TSH receptoru (který blokují)**
  3. **proti peroxidáze štítné žlázy**
- častěji u žen
- zprvu difuzně zvětšená štítná žláza (difuzní struma) + taky zprvu je přechodná hyperthyreóza, ale později štítná žláza atrofuje a fibrotizuje
- vztah k HLA-DR5 a HLA-DR3

Hypothyreóza u malých dětí

- nejčastěji **kvůli nedostatku jódu** — u plodu, novorozenců, kojenců a malých dětí způsobuje **kretenismus**
- projevy:
  - procha vývoje CNS → mentální retardace
  - porucha růstu
- pokud již došlo k vývoji štítné žlázy fetu a matka má najednou (z různých příčin) hypothyreózu, nemusí se to nijak projevid, protože plod už si syntetizuje T3 a T4 sám

Myxedém

= stav, který vzniká u těžkách případů snížené funkce štítné žlázy (hypothyreózy), nejzávažnější formy mohou skončit i smrtí

- způsoben hromaděním mukopolysacharidů ve tkáních, a to hlavně v kůži a podkoží (i v srdci dělá bordel) — důležitým činitelem, který toto vyvolává, je tyreostimulační hormon (TSH), který se hypofunčkní thyroideu snaží vybičovat k většímu úsilí
- celkový myxedém se typicky vyskytuje u těžké hypothyreózy (obvykle na podkladě Hashimotovy nemoci), ale určité formy se mohou vzácně vyskytnout i u hyperthyreózy (myxedém na bércích)
- projevy — mukopolysacharidy vážou vodu → prosáknutí a otok řady tkání
  - ↑váha z otoků + kulatý obličej (facies myxedematosa, lunata)
  - zimomřivost, zpomalenost, **bradykardie**, můžou se objevit příznaky demence
  - zhrubnutí hlasu (prosáknutí halsivek), dokonce chrapot
  - nejtěžší formy mohou vyústit v srdeční selhávání (kvůli tekutině v perikardu), poruchy vědomí, tzv. **myxedémové kóma**, následně smrt
  - u hypertyreózy při Graves-Basedowově nemoci se vzácně může projevovat myxedém, ale jen na DKK (na bércích) — původcem není TSH, ale agresivní reakce lymfocytů
- dg. — v případě podezření provést odběry krve a zjistit koncentraci TSH a účinných hormonů štítné žlázy
- léčba — základem podat syntetické hormony štítné žlázy. (Eutyrox, Letrox), většinou to vede k relativně rychlému a výraznému zlepšení stavu

Granulomatózní thyreoitida

- po Hashimotově thyreoitidě vzniká také relativně často
- vzniká kvůli granulomatóznímu **zánětu štítné žlázy vyvolané virovou infekcí** (virová parotitida, plané neštovice, adenovirus)

Lymfocytární thyreoitida

- po Hashimotově thyroitidě vzniká také relativně často
- AIO
- oba se mohou projevit zprvu hypertyreózou později hypothyreózou

117 — Poruchy sekrece a působení paratyreoidálního hormonu

PORUCHY BILANCE VÁPNÍKU A FOSFORU — VÝZNAMNÉ PŘÍKLADY.

- kalcemii a fosfatemii řídí PTH, vitamin D (kalcitriol) a kalcitonin, méně taky STH

Kalcium, vápník Ca^{2+}

- **normokalcemie — 2,5 ± 0,25 mmol/l (2,25—2,75 mmol/l)**
  - 99% v kostech, 1% v ECT a ICT — 50% ve formě ionizovaného Ca^{2+} a 50% Ca vázaného na bílkoviny (hlavně albuminy, z toho 20% na fosfáty, bikarbonáty, citrát)
- při acidemii klesá podíl Ca vázaného na bílkoviny (naváže se na ně totiž vodík) a tím, že ubyde bikarbonátu, sníží se Ca vázané v komplexních sloučeninách → zvýší se množství ionizovaného Ca^{2+} (při alkalemii se naopak snižuje množství Ca^{2+})
- vylučuje se potem a močí — v ledvinách se resorbuje 98% Ca a zbylé 2% odchází močí (ale ovlivnitelné PTH, který ovlivňuje resorpci v distálním tubulu)
- **hyperkalcemie** — hladina sérového Ca > 2,75 mmol/l; těžká forma > 3,5 mmol/l
  - zvýšená nervosvalová dráždivost a kontraktilita svalů → v myokardu extrasystoly komor, zkrácení úseku QT
  - poškození ledvin — zpočátku reverzibilní porucha tubulární funkce, později polyurie, dehydratace, ↓GF, rozvoj selhání ledvin + vznik ledvinných kamenů
  - hyperkalcemie podněcuje vyplavení kalcitoninu a útlum sekrece PTH
- **hypokalcemie** — hladina Ca < 2,25 mmol/l
  - snižuje přenos vzruchů nervosvalovou ploténkou, snížená kontraktilita myokardu, bolestivé svalové paroxysmální křeče až tetanie, katarakta, trofické poruchy kůže a nehtů, v dětství opožděný mentální vývoj
  - při RAI hyperventilace → uvolní se vazebná kapacita bílkovin pro vápenaté ionty (místo vodíku) → pokles ionizovaného Ca^{2+} (ale hladina celkového se nemění) → tetanie

Fosfáty PO_4^{3-}

- **normofosfatemie — 1,2 ± 0,4 mmol/l (0,8–1,6 mmol/l)**
  - 85% fosforu v kostech, 6% jako součást proteinů, fosfolipidů a cukrů, 9%anorganické a organické fosfáty
- vstřebává se aktivní a pasivním transportem v tenkém střevě — aktivní transport je spřažen se vstřebáváním Ca (při poklesu vstřebávání Ca poklesne i vstřebávání fosforu)
- vylučován ledvinami — 70% se zpětně vstřebá v prox. a 15% v dist. tubulu
- PTH inhibuje aktivní resorpci v proximální tubulu

Součin koncentrace Ca a PO_4^{3-}

- v plazmě je konstantní (téměř nasycený roztok)
- pokud stoupne hladina fosfátů v plazmě → Ca^{2+} se vysráží v kostech ve formě krystalů fosforečnanu vápenatého $Ca_3(PO_3)_2$ → hladina Ca^{2+} poklesne
- k tomuto dochází u chronického selhání ledvin, kdy glomeruly nestačí profiltrovat veškerý fosfor a jeho hladina tak stoupá → tím klesá Ca a na to reaguje PTH — zvýšená aktivita osteoklastů a uvolnění Ca z kostí vede k osteoporóze
  - zároveň PTH tlumí zpětné vstřebávání fosfátů v proximálním tubulu

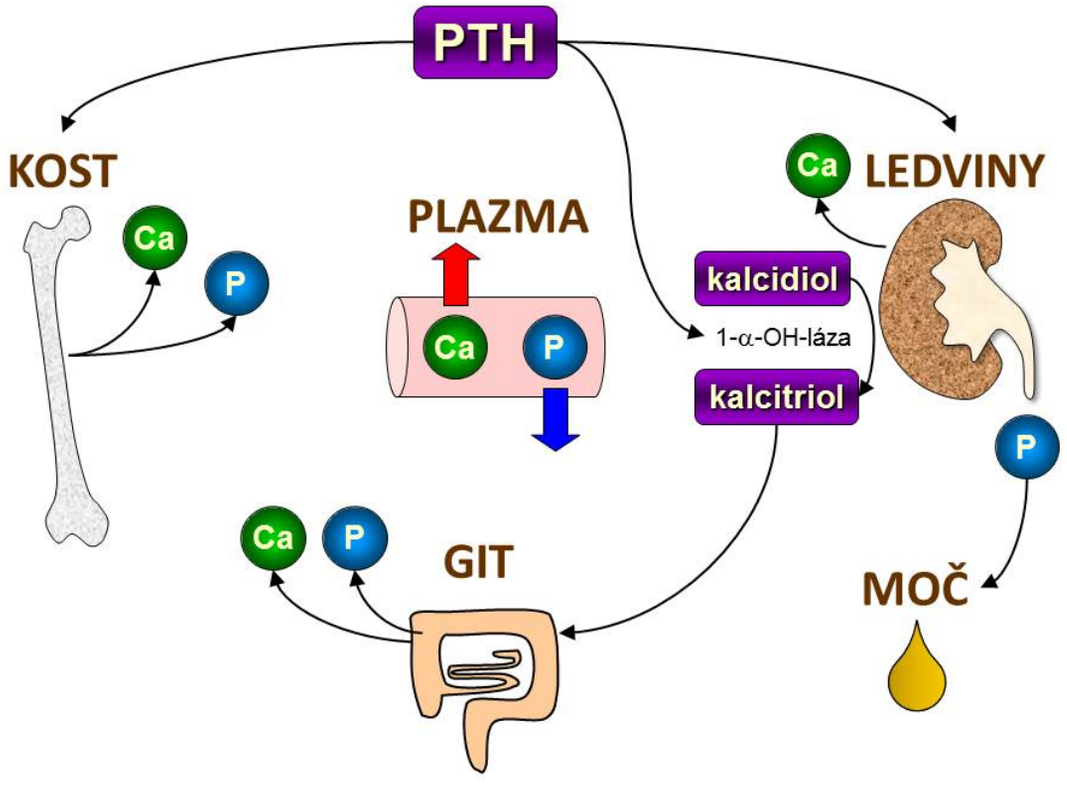
Příštítná tělíska (glandulae parathyreoidales)

= 4 tělíska norm. uložená na horním a dolním pólu dorzální strany štítné žlázy (mohou být i ektopicky v mediastinu)

- obsahují **hlavní buňky** produkující **parathormon** (**PTH**)
  - **stimulace sekrece — hypokalcemie** (↓Ca^{2+}) — zaznamenávána receptory pro ECT Ca^{2+}
    - během sekund ↑sekrece PTH, během hodin ↑syntéza PTH, během týdnů hyperplazie
  - **inhibice sekrece — hyperkalcemie** (↑Ca^{2+}) — tzn. negativní zpětná vazba přes Ca

Parathormon

- **účinky** — přes receptory pro PTH typu 1 v kostech ledvinách a střevě
  — **navyšuje kalcemii + snižuje fosfatemii:**
  1. **kosti**
     a) rychlé — **aktivace Ca pumpy, tím uvolňuje Ca z kostní tekutiny** (tj. tekutina mezi membránou osteocytů a vlastní kostí)
     b) chronické — **aktivace osteoklastů** (nepřímo přes osteoblasty, protože jen ty mají receptor) → **odbourávání kosti (resorpce) → uvolňování Ca a fosfátů do krve + demineralizace kosti**
        - odbourávání kosti podporuje vitamin D3, který je zvýšeně produkován v ledvinách chronicky stimulované PTH
  2. **ledviny**
     a) rychlé — **zvyšuje resorpci Ca^{2+}** ve ascendentním raménku Henleovy kličky a v distálním tubulu **+ snižuje resorpci fosfátů** (ta je jinak norm. značná)
     b) chronické — **zvýšená tvorba vitaminu D3** po stimulaci déle jak 24 h
  3. **střevo** — PTH **zvyšuje vstřebávání Ca^{2+}** z potravy + podílí se i vitamin D3, který zvyšuje vstřebávání Ca i fosfátů



Laboratorní vyšetření

1. **kalcemie** — volné Ca^{2+} nebo celkové Ca
2. **kalciurie a fosfaturie** — při hyperparathyreóze bude malá kalciurie a velká fosfaturie
3. **aktivita kostního izoenzymu ALP a ACP** — ↑ACP a ↓ALP při hyperparathyreóze
4. **stanovení kalcidiolu a kalcitriolu** — doplňkové
5. stanovení PTH je k ničemu — komplikováno neaktivními formami PTH

Sérová koncentrace PTH / Sérová koncentrace vápníku	↑ PTH	↓ PTH
↑ S-Ca	Primární hyperparathyreosa	Sekundární hypoparathyreosa
↓ S-Ca	Sekundární * hyperparathyreosa	Primární hypoparathyreosa

* Hladina sérového kalcia může být u sekundární hyperparathyreosy nejen snížená, ale i v pásmu normy.

Hypoparathyreóza

= snížená funkce tělísek → ↓PTH → ↓Ca^{2+}, ↑PO_4^{3-}

- příčiny:

I. Primární

1. **nechtěné chirurgické odstranění tělísek při operaci štítné žlázy** — nejčastější
2. **ozáření**
3. **familiární hypoparathyreóza** — dědičné onemocnění, mutace genu pro PTH
4. **Di Georgův syndrom** — vrozená hypoplazie thymu a příštítných tělísek (vyvíjí se spolu)
5. **hemochromatóza (↑Fe)** — poškození tělísek železem
6. **Wilsonova choroba (↑Cu)** — poškození tělísek mědí

II. Sekundární

1. **chronická hypomagnezemie (↓Mg^{2+})** — po ní vzniká rezistence na PTH
2. **peraneoplastický syndrom — ektopická nádorová produkce PTHrp** (rp jako příbuzný peptid) — sekrece PTH z tělísek je snížena, protože je současně hyperkalcemie (↑Ca^{2+})
3. **nadpříjem či nadprodukce vitaminu D** (například u **sarkoidózy**) — vitamin D přímo tlumí sekreci PTH + ve vysokých dávkách zvyšuje koncentraci Ca, čímž nepřímo tlumí sekreci PTH

- příznaky — hypokalcemie, hyperfosfatemie, ↓PTH, hyperkalciurie a hypofosfaturie
  - **a)** při akutní hypokalcemii
    - parestezie, tetanie, generalizované křeče, EKG — prodloužení QT, ↓síla stahu
  - **b)** při chornické hypokalcemii
    - katarakta oční čočky
    - kazivost a defekty zubů, nehtů, vlasů a kůže
    - apatie, deprese
    - **pozitivní Chvostkův příznak** — při poklepu na větvení n. VII se vybaví záškub horního rtu ipsilaterálně kvůli zvýšené dráždivosti při hypokalcémii
- **pseudohypoparathyreóza** — vrozená mutace receptoru pro PTH typu 1 → v plazmě ↑PTH + hypokalcemie + hypofosfatemie → abnormality skeletu

Hypoparathyreóza

= zvýšená funkce tělísek → ↑PTH → ↑Ca^{2+}, ↓PO_4^{3-}

- příčiny:

I. Primární

1. adenom (MEN 1, MEN 2) — nejčastěji → sporadická primární hyperparathyreóza

- **MEN 1 (mnohočetná endokrinní neoplazie I. typu)** — vrozená inakvitace genu MEN1, který funguje jako tumor supresorový gen → důsledkem je nejčastěji právě adenom příštítných tělísek, dále gastrinom (způsobující Zollinger-Ellisonův syndrom) a prolaktinom
- **MEN 2 (mnohočetná endokrinní neoplazie II. typu)** — příčinou je mutace (aktivace) protoonkogenu → důsledkem je hlavně medulární karcinom štítné žlázy a feochromocytom (hyperparatyreóza je sice taky, ale není to dominantní příznak)

2. hyperplazie tělísek → hereditární primární hyperparathyreóza

3. karcinom — vzácný

II. Sekundární

- **nějaká porucha, která snižuje koncentraci Ca v plazmě** → ↓Ca + hyperplazie tělísek

1. hypovitaminóza D

- nedostatek vitaminu D → nedostatečná resorpce Ca ze střeva → ↓Ca, ↑PTH

2. chronické selhání ledvin (uremická hyperparathyreóza)

- **nedostatečná GF** → nedostatečně se vylučují fosfáty → (součet koncentrací fosfátů a ionizovaného Ca^{2+} musí být v plazmě stejný) **hyperfosfatemie** → hypokalcemie
- **nedostatečná hydroxylace 25-hydroxycholekalciferolu** → nedostatek D3 → nedostatečné vstřebávání Ca ze střeva → **hypokalcemie** → hyperfosfatemie
- tedy chronické selhání ledvin vede k ↓Ca, a proto k ↑PTH, a tím k odbourávání kostí, čemuž napomáhá i MAc

III. Terciérní

- porucha, která se vyvine ze sekundární hyperparathyreózy tehdy, když stimulace k sekreci PTH trvá delší čas a dojde k vývoji autonomního adenomu, který zvýšeně secernuje PTH bez ohledu na kalcemii — tzn. hyperparathyreóza přetrvává i po odstranění příčiny chronické stimulace

- jiné příčiny — **sarkoidóza** (dochází k nadprodukci kalcitriolu), **paraneoplastický syndrom u některých maligních nádorů** (nádor produkuje hormon, který má podobné účinky jako PTH — u nádorů metastazujících do kostí, u karcinomů bronchu a ledvin
- příznaky — **hyperkalcemie, hypofosfatemie, ↑PTH, hypokalciurie, hyperfosfatemie, ↓aktivita ALP, ↑ACP**
  - příznaky nejsou výrazné, hyperparathyreóza je diagnostikována náhodně po vyšetření kalcemie
- komplikace:
  - **kosti** — demineralizace → osteoporóza → fragilita kostí → častější zlomeniny
  - **ledviny** — ↑Ca → nefrolitiáza + nefrokalcinóza (pokles funkce tubulů až renální selhání)
  - **srdce** — kalcifikace v srdci; arytmie, zástava srdce v systole, zkrácení QT, bradykardie
  - **cévy** — riziko aterosklerózy
  - **psychika** — apatie, deprese, halucinace, paranoidní stavy, dezorientace
  - **GIT** — žaludeční vředy, pankreatitida, cholelitiáza

118 — Akutní a chronická insuficience kůry nadledvin, Cushingova nemoc

Kůra nadledvin

- tvoří steroidní hormony
  1. **zona glomerulosa —** tvoří **mineralokortikoidy**, hlavně **aldosteron** ← sytéza pod vlivem **AT II**
  2. **zona fasciculata** — tvoří **glukokortikoigy**, hlavně **kortizol** a kortikosteron **+ androgeny** — pod vlivem **ACTH** ← **CRH**
  3. **zona reticularis** — tvoří hlavně **androgeny**, ale i méně glukokortikoidy ← **ACTH**
- při dlouhodobé sekreci ACTH → hyperplazie kůry nadledvin

Hormony kůry nadledvin

= steroidní látky — výchozí látkou pro syntézu steroidů je cholesterol (potažmo pregnenolon)

1. Mineralokortikoidy

Aldosteron

- účinky — **zpětná resorpce Na^+ a vody** v dist. tubulu a sběracích kanálcích, **↑exkreci K^+**
- sekrece řízena hlavně angiotenzinem II, částečně i ACTH

2. Glukokortikoidy

- syntéza **pod vlivem ACTH — ten má pulsní a diurnílní** (pokles v noci) charakter, a proto má i sekrece glukokortikoidů pulsní a diurnální charakter

Kortizol

- účinky:
  - **játra** — prosyntetické — ↑glukoneogeneze, ↓glykolýza → hyperglykemie, glykogeneze
  - **svaly** — prokatabolické — čerpání bílkovinných zásob
  - **tuková** — prolipolytické — čerpání tukových zásob
  - **imunitní** — protizánětlivé a imunosupresivní — snižují syntézu zánětlivých cytokinů
  - **krev** — zvyšuje srážlivost krve
  - **kosti** — zvyšuje odbourávání osteoklasty → osteoporóza + snižuje syntézu kolagenu
  - **KVS** — ↑SV (permisivní účinek na katecholaminy produkované dření), ↑R
  - **ledviny** — ↑GF + slabé mineralokortikoidní účinky
  - **CNS** — deprese

3. Androgeny

- ve tkáních se mění na vysoce účinný testosteron — účinky anabolické, zbytnění svalů, viralizace u žen
- v krvi vázány na albumin a transkortin CBG (corticosteroid-binding globulin)

Hypofunkce kůry nadledvin (hypokortikalismus)

I. **Primární — oboustranná dysfunkce kůry nadledvin z různých příčin**
   1. **AIO poškození** — často postižení více endokrinních orgánů autoprotilátkami (při polyglandulárním syndromu)
   2. **ischemie a nekróza nadledvin (při šoku a hypotenzi)**
   3. **hemoragie** (například komplikace antikoagulační léčby či prudká meningokoková infekce)
   4. **infekce** (TBC…)
   5. **amyloidóza, hemochromatóza, sarkoidóza**
   6. **vrozený enzymatický deficit**
   7. **vrozená hypoplazie**
   8. **necitlivost na ACTH**

II. **Sekundární** — při nedostatečné sekreci či stimulaci ACTH ← **hypopituitarismus**

III. **Terciérní** — při nedostatečné sekreci CRH ← **porucha hypothalamu**

Addisonova choroba

= primární hypofunkce kůry nadledvin — choroba, která vzniká v důsledku poškození 80-90% kůry a je spojena s nedostatečnou tvorbou aldosteronu a kortizolu

- je snížená zpětná vazba kortizolem z ↓kortizolu → v plasmě bude ↑ACTH
- příznaky:
  1. **příznaky z nedostatku mineralokortikoidů — hypoaldosteronismus**
     - 1.1. **nedostatek Na^+ → tendence k dehydrataci → ortostatická hypotenze**
       - **z dehydratace riziko cirkulační hypovolemie** → hypotenze → snížení perfuze ledvin → ↓GF → retence vody (dáno i ↑ADH kvůli hypovolemii) → hyponatremie a „otrava vodou" → **edém mozku**
       - tento stav může být zapříčiněn infuzí glukózy, protože ta je metabolizována na vodu
     - 1.2. **hyperkalemie (↓exkrece K^+) → změny na EKG** — vysoká hrotnatá T vlna (Eiffelova věž), zkrácení QT, prodloužení PQ a QRS, vymizení vlny P, AV bloky, fibrilace komor až asystolie; **arytmie — komorová tachykardie**
     - 1.3. **hyperpigmentace kůže a sliznice** — **typické pro Addisonovu chorobu** — dáno tím, že při ↑ACTH se tvoří také více MSH (melanocyty-stimulující hormon) kvůli zvýšené expresi pro-opiomelanokortinu (POMC)
  2. **příznaky z nedostatku glukokortikoidů — hypokortizolismus**
     - 2.1. **hypoglykemie** — kvůli nedostatku glukokortikoidů, postihuje spíše děti, dospělé při hladovění
     - 2.2. ztráta chuti k jídlu, váhový úbytek, GIT potíže (nauzea, vomitus)
  3. **příznaky z nedostatku androgenů — hypoandrogenismus**
     - 3.1. **ztráta pubické a axilárního ochlupení u žen**
- Nečas považuje Addisonovu chorobu jako důsledek primární příčiny, jinde je uveden tvz. bílý Addison (centrální Addisonova choroba z poruch adenohypofýzy a hypotalamu) a periferní addison

Akutní Addisonská krize (akutní adrenokortikální krize)

- příčiny:
  1. **akutní krvácení do nadledvin** u pacientů s dlouhodobě sníženou funkcí nadledvin
  2. **náhlé vysazením kortikosteroidů**
  3. **nadměrný stres**
  4. **trauma**
  5. **operace**
  6. **infekce**
  7. **nekróza u meningokokových infekcí** — dochází k DIC v kůře nadledvin = Waterhouse-Friedrichsenův sy
- příznaky:
  1. **šokový stav s tachykardií**
  2. **↑TT, ↑DF**
  3. **hyponatremie**
  4. **hyperkalemie**
  5. **hypoglykemie**
  6. **slabost, nauzea, vomitus (dehydratace), horečka**

  → **hypotenze a život ohrožující cirkulační šok**

Chronická insuficience nadledvin, která nepostihuje sekreci mineralokortikoidů

- **má nespecifické příznaky — hypokortizolismus —** slabost, únava, letargie, anorexie, nauzea, váhový úbytek, riziko hypoglykemie (zejména při haldovění, horečce či jiných stavech snižujících glykemii)
- příčina — **nejčastěji nedostatek ACTH z důvodu poškození adenohypofýzy**

Sekundární hypofunkce nadledvin (bílý Addison)

= nedostatečná sekrece ACTH (kvůli nádorům, poranění či infekcím mozku) — hypopituitarismus + často také hypogonadismus a hypothyreóza

- protože sekrece mineralokortikoidů je ovlivňována přes ACTH jen minimálně, nedochází k rozvoji příznaků hypoaldosteronismu + nedochází k hyperpigmentaci
- naopak dominantními příznaky budou projevy hypokortizolismu (viz výše)

Addisonova choroba tedy může probíhat jako:

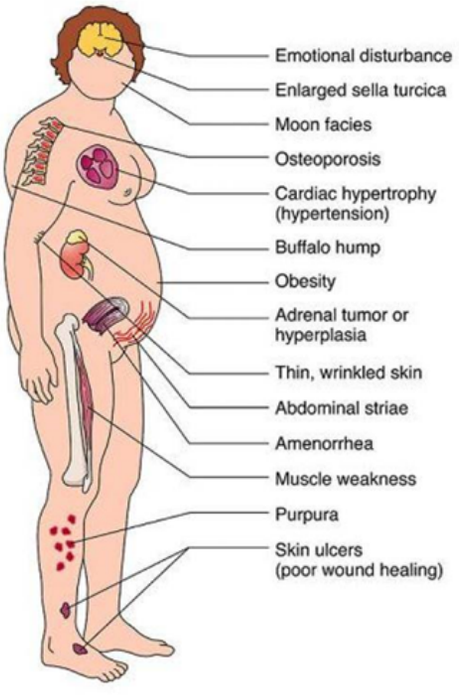
- chronická insuficience nadledvin postihující i sekreci mineralokortikoidů
- akudní Addisonská (adrenokortikální) krize
- tj. primární hypofunkce kůry nadledvin

bílý Addison — vzniká ze sekundárních příčin; projevy pouze z nedostatku glukokortikoidů

Hyperfunkce kůry nadledvin (hyperkortikalizmus)

Cushingova nemoc

- příčiny:
  1. **adenom adenohypofýzy**
  2. **porucha hypothalamu s ↑CRH →** důslekdem je mimo Cushingův syndrom i snížená sekrece jiných hormonů adenohypofýzy
  3. **ektopická produkce ACTH nádorem** — nejčastěji malobuněčný karcinom plic
     - většinou je ještě více ACTH v plazmě než u předchozích případů
  4. **adenom či karcinom kůry nadledvin** (nadměrná sekrece glukokortikoidů)
  5. nadměrné podávání glukokortikoidů **(iatrogenní příčina)**
- pokud je příčina primární nebo iatrogenní, pozorujeme **↓ACTH v plazmě**
- pokud je příčina sekundární (Cushingova nemoc), pozorujeme **↑ACTH v plazmě**
- **Cushingův syndrom** — soubor příznaků, který vzniká při hyperfunkci kůry nadledvin — projevy **hyperkortizolismu**:
  1. **centrální obezita** — není dáno kortizolem (lipolytický účinek), ale spíše vzniklou inzulinorezistencí
  2. **DM II. typu**
     1. **hyperglykemie** — dána účinkem glukokortikoidů glukoneogeneze + ↓ glykolýzy
     2. **inzulinorezistence** — důsledek chronické hyperglykémie
     3. **hyperinzulinemie** — dána inzulinorezistencí v kombinaci s hyperglykemií
  3. **měsícovitý obličej (lacies lunata), krátký krk**
  4. **zpomalený růst u dětí**
  5. **svalová atrofie + slabost** — kortizol má proteokatabolické účinky
  6. **atrofie kůže + strie** — dáno sníženou syntézou kolagenu, strie kvůli obezitě, která mechanicky natahuje už tak defektní kůži
  7. **zvýšená tvorba kožních hematomů (50%)** — dáno defektní kůží
  8. **zpomalené hojení ran a častější infekce kůže** — kvůli protizánětlivým účinkům glukokortikoidů + snížené tvorbě kolagenu
  9. **osteoporóza** — kortizol snižuje proliferaci osteoblastů a zvyšuje aktivitu osteoklastů + snižují resorpci Ca ve střevě → ↑PTH → osteoporóza
  10. **androgenní změny u žen**
      1. **hirsutismus**
      2. **porucha menstruace**
      3. **infertilita**
      4. **akné**
  11. **projevy mineralokortikoidních účniků**
      1. **arteriální hypertenze**
      2. **hypokalemická MAl**
  12. **psychické změny — steroidní encefalopatie** (labilita, poruchy koncentrace, paměti a spánku)



119 — Prim. a sek. hyperaldosteronismus, pseudohyperaldosteronismus

PŘÍČINY, ROZVOJ PORUCH, DŮSLEDKY.

Primární hyperaldosteronismus (Connův syndrom)

- způsoben nadměrnou neregulovanou sekrecí aldosteronu ze zona glomerulosa kůry nadledvin → ↑aldosteron
- příčiny:
  1. **adenom kůry nadledvin**
  2. **oboustranná hyperplazie zona glomerulosa**
  3. **familiární hyperaldosteronismus** — vzácně
- důsledky:
  1. **retence Na^+**
     - vede ke zvětšení ECT tekutiny → **zvýšená náplň cévního systému → sekundární arteriální hypertenze + ↑GF → ↓sekrece reninu**

     + ze zvýšeného plnění síní ↑ANP → zvýšení ztrát Na + ↓účinky aldosteronu → proto nebývají otoky
  2. **ztráty K^+ → hypokalemie → MAl**
  3. **ztráta H^+ → MAl**
- příznaky:
  - **sekundární systémové arteriální hypertenze**
  - **hypokalemie + celková deplece K**
    - riziko **hypokalemické nefropatie** → ↓koncentrační schopnost ledvin (protože 20% K^+ je resorbováno v ascendencním raménku Henleovy kličky, která zajišťuje osmotický gradient dřeně) → **polyurie, nykturie**
    - **↓motilita střev → zácpa, ileus**
    - kalemie pod 3,5 mmol/l — **změny na EKG** — oploštění vln T, přítomnost vln U (prodloužení QT, prodloužení PQ, mírná deprese ST)
    - **alkalóza → hypokalcemie → tonicko-klonické křeče + Chvostkův příznak**
  - **snížení reninu → ↓RAA**

Sekundární hyperaldosteronismus

- **způsoben zvýšenou sekrecí reninu v juxtaglomerulárním aparátu ledvin**
- příčiny:
    1. **stenóza renální arterie**
    2. **maligní hypertenze (těžká hypertenze vedoucí k poškození ledvin)**
    3. **srdeční selhání → ↓SV**
    4. **hypovolemie → ↓SV**
    5. **průjmy se ztrátou Na^+**
    6. **tubulopatie se ztrátou Na^+**
    7. **cirhóza s ascitem**
    8. **Bartterův syndrom** — vede k hyperplazii juxtamedullárních buněk → v macula densa je Na/K/2Cl kotransportét, který je defektní, a proto to macula densa vyhodnocuje jako nedostatek Cl
    9. **ektopická produkce reninu nádorem**
- od primárního hypoaldosteronismu se liší **↑renin a ↑AT II + méně výrazná hypokalemie a arteriální hypertenze**
- narozdíl od primárního je podkladem pro **vznik edémů a ascitu**

Pseudohyperaldosteronismus

= skupina stavů, které **klinicky** připomínají primární hyperaldosteronismu, ale mají normální nebo snížené hladiny aldosteronu i normální hladiny reninu

- příčiny:
    1. Liddleův syndrom — vrozená mutace způsobující zvýšené množství a aktivitu Na^+ kanálů v dist. tubulu
    2. předávkování lékořicí (je v ní látka, která zabraňuje metabolizaci kortizolu a má i mineralokortikoidní účinky)
- klinicky:
    - volumová hypertenze, hypokalémie, metabolická alkalóza
    - nejsou edémy — díky fenoménu úniku
    - hladina reninu i aldosteronu je normální až nižší

120 — Patofyziologie menstruačního cyklu, puberty, klimakteria, hypogonadismu

Ženské pohlavní hormony

- **hypothalamus — produkuje GnRH** (gonadotropin releasing hormone)
- **adenohypofýza — gonadotropní buňky tvoří gonadotropiny FSH a LH**
  - gonadotropní buňky mají receptor pro GnRH, které prostřednitvím G-proteinů a systémem druhých poslů (IP_3, DAG a Ca^{2+}) řídí tvorbu a **uvolňování FSH a LH (tonický charakter)**
  - tento tonický typ sekrece je **24-36 h před ovulací vystřídán masivním vyplavením LH** a menší míře i FHS (**periodická sekrece**) — zejména dáno vlivem pozitivní zpětné vazby zvýšenou hladinou estrogenů na gonadrotropní buňky
  - uvolnění FSH je dále inhibováno **inhibinem**, který produkují zrající folikuly, a i **prolaktinem**
    - FSH se z adenohypofýzy dostává krví do vaječníků, kde vazbou na receptory buněk membrana granulosa stimuluje mitotickou aktivitu a přeměnu buněk stromatu na buňky thekální → stimuluje vývoj folikulů + zvyšuje počet receptorů pro LH (zvyšuje aktivitu aromatázy)
    - LH se z adenofýzy uvolňuje o několik dní později a stimuluje produkci progesteronu
- folikulární buňky ovaria **estrogeny** (estradiol, estron, estriol), buňky žlutého tělíska **gestageny** (pogesteron) + obě struktury i v malém množství **androgeny** (testosteron, dihydrotestosteron)
- u ženy rozeznáváme 3 synchronní cykly — 1) hypothalamický (primární), 2) ovariální (ovulační), 3) děložní (menstruační)

Estrogeny

- nejúčinnější je estradiol, menší význam mají i estron a estriol
- secernovány hlavně granulózovými buňkami ovariálních folikulů, corpus luteum a placentou
  - téměř všechen estradiol pochází z ovarií a má 2 vrcholy sekrece — 1. těsně před ovulací, 2. uprostřed luteální fáze
- biosyntéza probíhá přeměnou androgenů
- účinky:
  1. **trofický, růstový a diferenciační vliv na specifické cílové buňky**
     - v pubertě navozují růst vnitřních i vnějších pohlavních orgánů ženy a mají vliv na sekundární pohlavní znaky
     - na počátku puberty zvyšují aktivitu osteoblastů, a proto nástup růstového zrychlení je u dívek časnější; později facilitují uzavírání růstových štěrbin více než testosteron (ženy mají nižší vzrůst než muži)
     - v dospělosti navozují **proliferační fázi menstruačního cyklu**
  2. **stimulace sekrece řídkého hlenu žlázami krčku dělohy** — změna konzistence hlenové zátky děložního hrdla
  3. ovlivňují produkci gonadotropinů během cyklu mechanismem zpětné vazby jak pozitivní, tak negativní (například prostřednictvím neuropeptidu Y vzhledem k tomu, že GnRH buňky nemají jaderné steroidní receptory) — **↓FSH**, mohou a nemusí tlumit i LH
  4. zvyšují citlivost ovarií na hormony adenohypofýzy, v cílových tkáních zvyšují počet receptorů pro progesteron
  5. zvyšují zpětnou resorpci Na^+ a vody v ledvinách

6. mají tlumivý vliv na EPO → snižují erytropoézu a zvyšují krevní srážlivost
7. v játrech ↑LDL receptory → v plazmě ↓cholesterol
8. řízení sexuálního chování a jeho změn během cyklu
9. jsou popsány i protektivní účinky na mozek, srdce a kosti i účinky antioxidační

Gestageny

- nejdůležitější **progesteron** — produkován žlutým tělískem, placentou a v malém množství i thekálními buňkami před ovulací
- účinky:
    1. **gestagenní účinek — příprava na těhotenství a udržování — projevuje se hlavně vlivem na endometrium** (přeměna na sekreční charakter sliznice nutný pro nidaci oplozeného vajíčka)
    2. snižuje kontraktilitu gravidní dělohy
    3. snižuje produkci hlenu žlázami děložního hrdla a zvyšuje jeho viskozitu → zátka
    4. ovlivňuje sekreci gonadotropinů a nepřímo přes jiné působky i produkci GnRH
    5. stimuluje rozvoj lobulů a alveolů mléčné žlázy, vyvolává jejich sekreční aktivitu
    6. ovlivnění termoregulačního centra v hypothalamu zvyšuje bazální teplotu

Androgeny

- hlavním místem produkce androgenů u ženy jsou nadledviny — v ovariích se produkuje z celkového množství androgenů asi 40%
- účinky:
    1. řídí růst axilárního a pubického ochlupení
    2. udržují libido
    3. jsou prekurzorem pro estrogeny

Relaxin

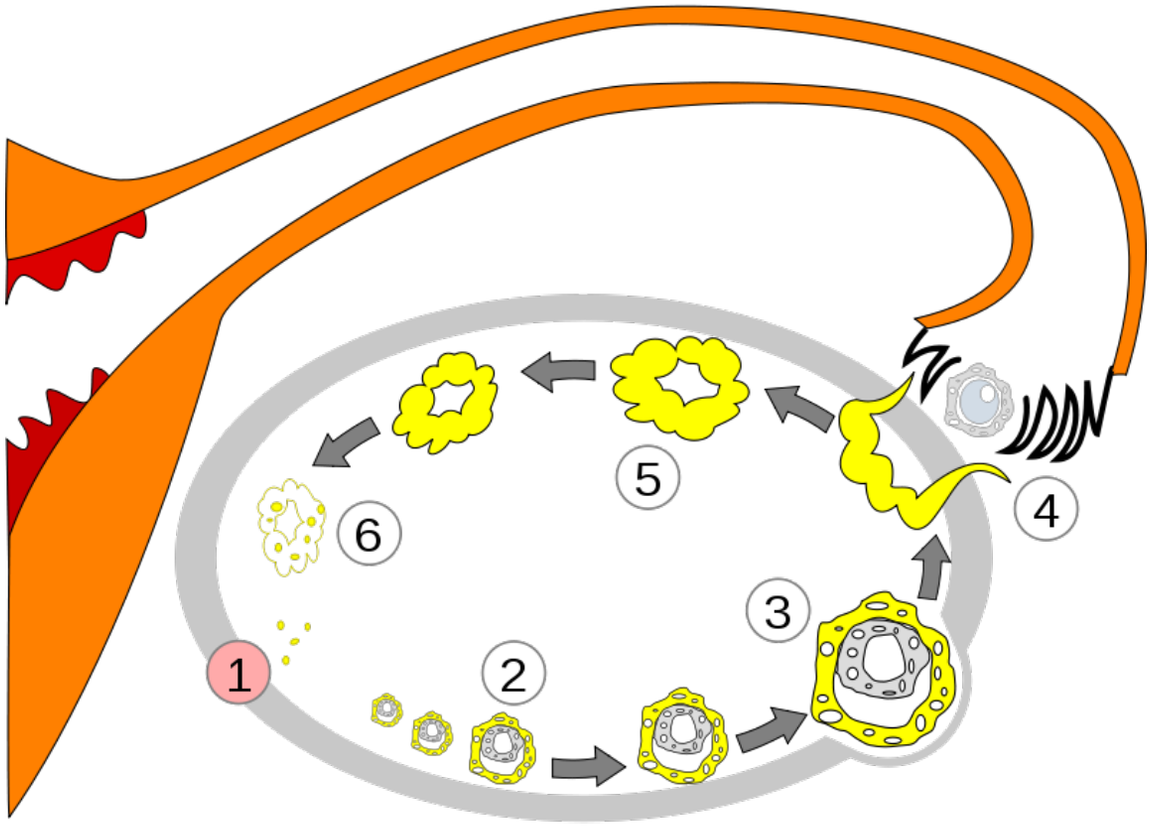
- hormon vznikající v corpus luteum, v děloze, placentě a v mléčných žlázách u žen, u mužů v prostatě
- během těhotenství **relaxuje pubickou symfýzu a další pánevní klouby a změkčuje a dilatuje děložní krček — usnadňuje porod**
- také tlumí děložní kontrakce a může mít úlohu při vývoji mléčné žlázy
- funkce u netěhotných žen není známa, u mužů je relaxin v semeni, kde napomáhá udržení motility spermií a penetraci spermií do vajíčka

Ovulační cyklus

1. **fáze — folikulární fáze (asi 14 dní, od 1. dne menstruace)**
   - po zániku corpus luteum klesají estrogeny a progesteron v krvi → **zvýšená tvorba FSH** → FSH pak stimuluje růst náhodně vybraného folikulu — zraje do stádia Graafova folikulu
   - Graafův folikul produkuje **estrogeny** (pozitivně působí na vlastní buňky folikulu) a **inhibin → negativní zpětná vazba → tlumí se tvorba FSH**
   - ke konci fáze se pozitivní zpětnou vazbou estrogenu rapidně **↑LH** → nezbytné pro ovulaci
2. **fáze — ovulační fáze (14. den)**
   - 16 h před ovulací se 6-10x zvýší hladina LH
   - Graafův folikul bobtná a praská → uvolňuje vajíčko, které je nasáno do vejcovodu
3. **fáze — luteální fáze**
   - ve folikulárních buňkách z prasklého Graafova folikulu se hromadí tuk → vzniká žluté tělísko (corpus luteum) — produkuje hodně progesteronu, estrogenů (2. vrchol sekrece) → negativní zpětnou vazbou klesá FSH a LH → zabraňuje zrání dalšího folikulu
   - zvýšená produkce progesteronu je příčinou zvýšené bazální teploty o 0,5°C
   - corpus luteum dále produkuje relaxin

a) **když nedojde k oplození** — corpus luteum zaniká → 12. den po ovulaci vznikne vazivové corpus albicans (bílé tělísko) → produkce progesteronu a estrogenů prudce klesne → zvýšené vyplavování FSH → nový ovariální cyklus

b) **když dojde k oplození** — corpus luteum přetrvává do vývoje placenty a je zdrojem hormonů, než se vyvine placenta



Poruchy ovariálního cyklu

- **protože je ovariální cyklus řídící pro cyklus menstruační, mohou se poruchy ovariálního cyklu projevit poruchami menstruace**

1. Anovulační cyklus

- oocyt není uvolněn z cumulus oophorus, přestože hormonální cyklické změny probíhají (včetně mestruačního krvácení) — příčina neplodnosti
- příčina — nedostatečný vzestup hladiny LH před ovulací
- také provázen nedokonalou luteální fází ovariálního cyklu, kdy nedochází ke vzniku plnohodnotného corpus luteum a k dostatečné produkci progesteronu → v 2. fázi menstruačního cyklu (sekreční) nedochází k fyziologickému zvýšení tělesné teploty (norm. způsobuje progesteron)
- jiné příčiny:
  - ageneze ovárií
  - cytostatika, ozáření, autoimunita
  - obezita — zvýšená aromatizace androgenů na estrogeny
  - malnutrice — snížená aromatizace androgenů na estrogeny v tukové tkáni, snížení pulsní sekrece gonadoliberinu a FSH a LH
  - panhypopituitarismus — nedostatečná produkce FSH a LH
  - hyperprolaktinémie — změna a potlačení pulsní sekrece gonadoliberinu, FSH a LH
  - hypothyreoidóza — snížený katabolismus androgenů a jejich **zvýšená konverze na estron v tukové tkáni**
  - hyperthyreoidóza — zrychlený katabolismus estrogenů

2. Syndrom polycystických ovarií

- **chronická anovulace kvůli stálému nadbytku estrogenů a androgenů → děložní sliznice udržována v proliferační fázi** → sliznice roste až „přerůstá“ (také riziko nádoru) a může se oddělovat → krvácení (připomíná menstruační, ale jedná se o metroragii = nepravidelné, různá intenzita)
- podání progesteronu vyvolá **sekreční fázi** (ukončí proliferační fázi a hypertrofii), následné vysazení progesteronu způsobí menstruaci
- adenohypofýza produkuje více LH než FSH (v plazmě je vysoký poměr LH/FSH), nadbytek LH + **hlavně chybí jeho prudký vzestup před ovulací → anovulace**
- LH stimuluje tvorbu **androgenů** z buněk theca interna, proto je i nadbytek **androgenů** → androgen androstendion je v tukové tkáni metabolizován na estron a ten 1) snižuje hladinu FSH a 2) stimuluje proliferaci děložní sliznice

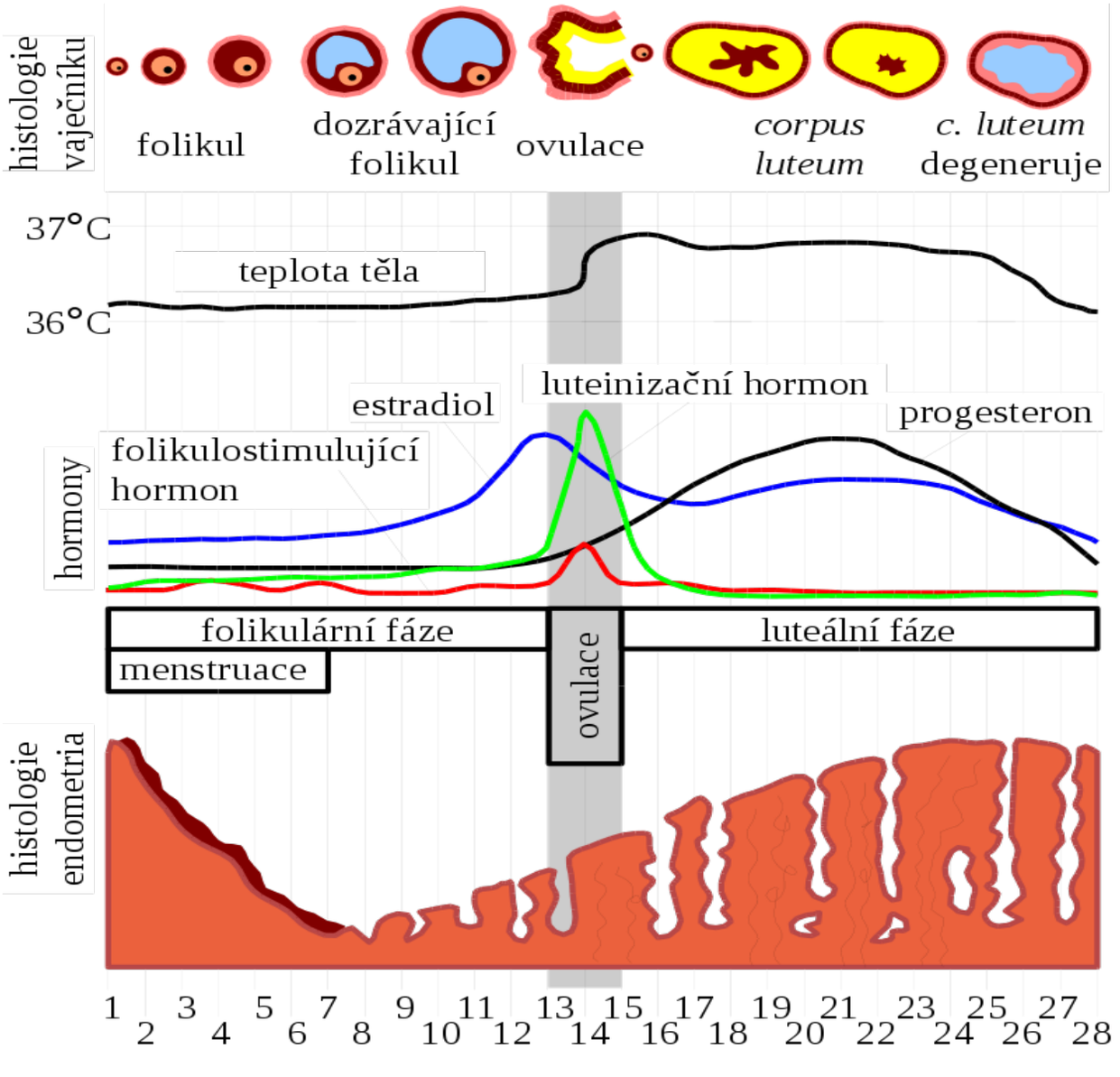
- příznaky:
  1. **anovulace (infertilita)**
  2. **metroragie** — nepravdivé, různě intenzivní krvácení z dělohy, které není menstruace
  3. **hirsutismus** — kvůli ↑hladině androgenů
  4. **mnohočetné cysty v ovariích** — kvůli působení androgenů → zvětšení ovarií
- laboratorní nálezy — ↑↑LH, androgeny v séru, nebo jejich metabolity v moči

Menstruační cyklus

- změny jsou navozeny ovariálními hormony — estrogeny a progesteron

1. **fáze proliferační (5.—14. den)**
   - působením **estrogenů** dochází k obnově sliznice po menstruaci proliferací buněk, vaskularizací a prodloužením děložních žlázek
2. **fáze sekreční (15.—27. den)**
   - nastává po ovulaci — zvýšenou produkcí **progesteronu** a estrogenů z corpus luteum se zvyšuje prokrvení sliznice, stáčejí se žlázky a v buňkách se hromadí glykogen a lipidy
   - vrchol je je **týden po ovulaci** (to je také čas kdy niduje blastocysta)
3. **fáze ischemická (28. den)**
   - při neoplození vajíčka zaniká corpus luteum → ↓progesteron + lokálně ↑prostaglandiny → spazmus arterií a ischemie → nekróza sliznice — po pár hodinách se smazmus uvolní → překrvení sliznice, prasknutí cév → menstruační krvácení
4. **fáze menstruační (1.-5. den)**
   - odumřelá sliznice se odlupuje a odplavuje krví (30 ml)
   - krev je bohatá na fibrinolyzin, takže neobsahuje sraženiny

- popsané změny jsou zahájeny zvýšenou sekrecí gonadotropinů asi v 10-12 letech postnatálního života — na zahájení má vliv vyzrání hypothalamu i limbického systému
  - **první menstruace** (**menarché**) — na začátku puberty, vzhledem k malému množství produkovaného LH bývají cykly anovulační



Poruchy menstruačního cyklu

Oligomenorea

= menstruační menstruační krvácení přichází v intervalech **delších než 31 dní** (často až po 3 měsících), krvácení bývá slabé

- nemá patofyziologický podklad, je pouze odrazem ↓hormonální aktivity (například stres, nemoc, různé stavy) — hypothalamus má spoje s limbickým systémem, to je důvod, proč mohou emoce ovlivnit ovariální resp. i menstruační cyklus

Amenorea

= menstruační cyklus není vůbec přítomen

- příčina je většinou v chybění ovariálního cyklu
- **fyziologická amenorea** — před pubertou, v menopauze, v těhotenství a v období laktace (protože prolaktin tlumí sekreci GnRH)
- **patologická amenorea:**
  1. **primární** — stav, kdy v období puberty nedojde k menarche
  2. **sekundární** — stav, kdy z patologické příčiny ustane menstruační cyklus
  - příčiny — **poruchy hypothalamu, hypopituitarismus** (nedostatečná výživa, nadměrná zátěž), **ovariální příčiny** (ageneze, syndrom polycystických ovarií, ovariektomie, nádory, ozáření), **děložní příčiny** (hysterektormie, poruchy vývoje, nádory)

Menoragie

= intenzivní a prodloužené menstruační krvácení

- příčina — **hormonální dysregulace**, **porucha srážlivosti krve**

Metroragie

= nemenstruační krvácení z ženského pohlavního orgánu

- příčina — **hormonální dysregulace**, **nádory dělohy, syndrom polycystických ovárií**

Dysmenorea

= nadměrná bolest (často křečovitá v hypogastriu) a další potíže během menstruačního krvácení

- příčiny:
  1. **primární**
     - ↑produkce prostaglandinů (PGF) — kontrakce děložního svalu → ischemie dělohy → dráždění nervových zakončení (laktát)
  2. **sekundární**
     - **endometrióza** — ektopická děložní sliznice v dutině břišní (například v peritoneu) — prochází stejnými cyklickými změnami → → odloučení sliznice → zánět v dutině břišní → dysmenorea
     - **premenstruační syndrom** (**PMS**) — změny nálady, podrážděnost, bolest hlavy, otoky končetin (zadržování vody před menstruací), napětí v prsou
     - **infekce v malé pánvi**

Klimakterium

- od 45-50 let ustává pravidelný cyklus z **poklesu produkce pohlavních hormonů (hlavně estrogenů) v ovariích**, kde se po definitivní degeneraci posledních primordiálních folikulů přestanou tvořit
- **změna poměru mezi estrogeny a androgeny** → možnost vzniku **virilizace** (rozvoj druhotných mužských pohlavních znaků u žen — objevuje se typicky mužské ochlupení, hlubší hlas, zvětšuje se klitoris; ženské znaky přitom ustupují)
- příčina změny reaktivity ANS (dilatace kožních cév, návaly krve do hlavy, zvýšené pocení…) není vyjasněna — asi uplatnění hormonálních výkyvů a/nebo změna diencephalopituitárního systému (řídí ženskou rytmickou pohlavní funkci)
- důsledkem je i **osteoporóza** — estrogeny totiž inhibují činnost osteoklastů — při nedostatečné inhibici resorpce kostí → fragilita kostí → patologické fraktury
- zvýšená koncentrace Ca v krvi tlumí sekreci PTH, což dále vede ke snížené tvorbě kalcitriolu, čímž **klesá absorpce Ca ze střeva**

Galaktorea

= vylučování mléka prsní žlázou mimo období kojení, nebo u mužů

- vzniká v důsledku zvýšené sekrece prolaktinu, který snižuje sekreci gonadoliberinu v hypothalamu → ↓FSH a LH
- na periferii inhibuje účinky estrogenů → výsledkem deficitu je **hypogonadismus**
- příčiny:
    1. adenom hypofýzy produkující prolaktin (prolaktinom) — nejčastěji
    2. při snížení dodávky dopaminu do adenohypofýzy (funguje jako prolaktostatin) z důvodu utlačení portálního oběhu → zvýšená sekrece prolaktinu
    3. léky (estrogen v perorální antikoncepci) — potlačuje sekreci inhibičního faktoru pro prolaktin v hypothalamu a přímo stimuluje hypofyzární laktotrofní buňky
    4. také po vysazení estrogenu v důsledku chybění inhibičního vlivu na účinek prolaktinu v prsech

Poruchy puberty

Pubertas praecox

= předčasná puberta, neboli předčasné dospívání **v důsledku předčasné sekrece GnRH**

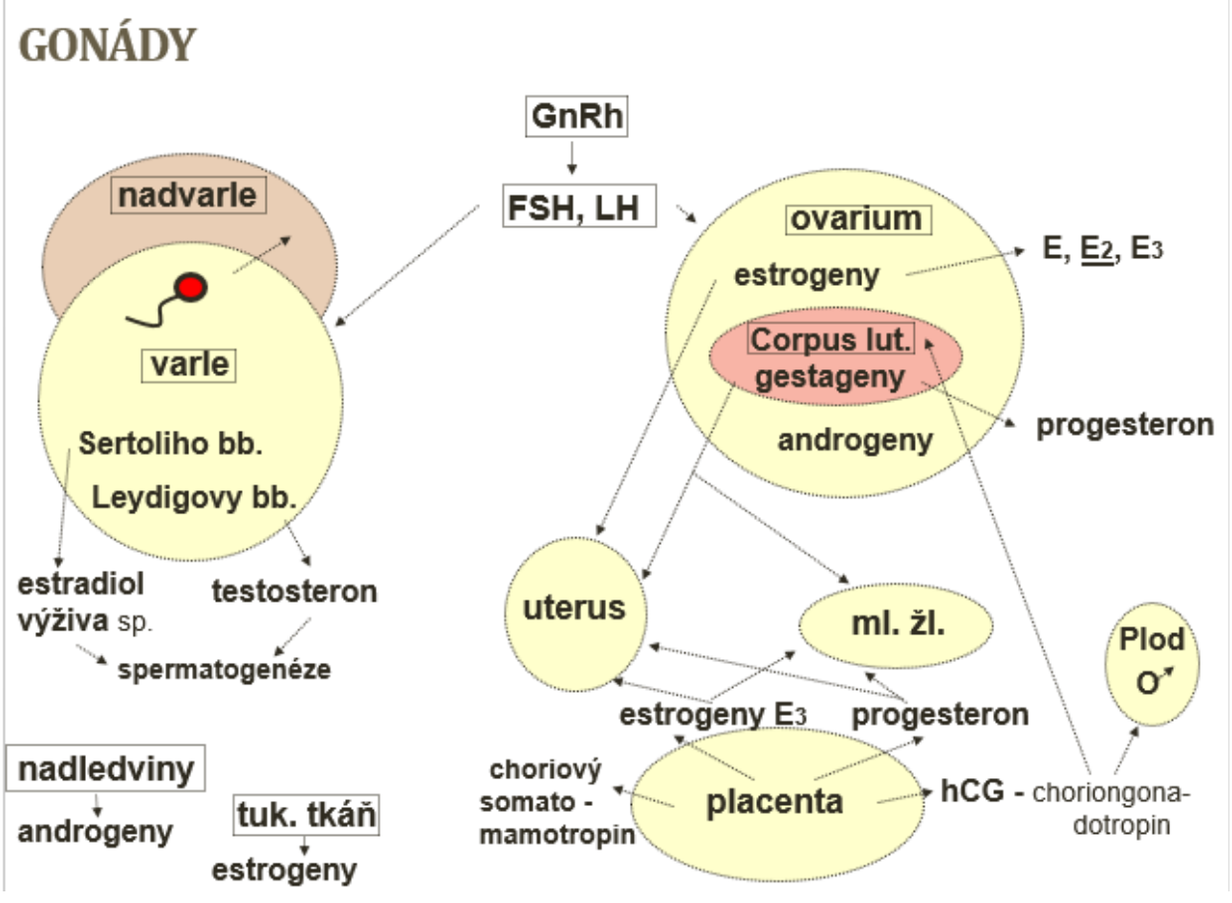
- příčina — **nádor nebo zánět v hypothalamu, či idiopatická**
- **pseudopubertas praecox** — to samé, akorát příčinou je nadměrná sekrece androgenů v kůře nadledvin nebo v adenomech gonád (tzn. **porucha je v periferních žlázách**)

Pubertas tarda

= opožděná puberta, neboli opožděné dospívání **v důsledku nedostatečné sekrece gonadotropinů** a dále získanou nebo vrozenou **poruchou ovarií nebo varlat**

- dochází k opožděnému vývoji genitální a sekundárních pohlavních znaků, což je provázeno primární amenoreou u dívek

- endokrinní aktivita na úrovni reprodukčního systému je typicky regulována na několika úrovních:
    1. hypothalamické — gonadoliberin, receptory excitační a inhibiční, nemají steroidní
    2. hypofyzární — FSH, LH produkované gonadotropními buňkami
    3. periferní žláza (testes, ovarium) — odlišnost u muže a u ženy
        - varlata — produkují testosteron pod vlivem LH v Leydigových bunkách, FSH stimuluje spermatogenezi
        - vaječníky — produkují androgeny (androstendion), které jsou pak pod vlivem FSH (aromatázy) přetvářeny na estrogeny, pod vlivem LH produkují progesteron
- u žen endokrinní aktivita reprodukčního systému kolísá v **cyklech** (ovariální, menstruační), které startují v pubertě a končí klimakteriem (ve 40 – 50 letech)
- u muže je endokrinní aktivita více či méně konstantní až do pozdního stáří



Hypogonadismus

= snížená endokrinní aktivita v oblasti reprodukčního systému

- dělení:

A. periferní (primární) — hypergonadotropní

- ↓tvorba pohlavních hormonů (estrogeny, progesteron, testosteron) → stimulace hypofýzy → ↑FSH, ↑LH → hypergonadotropní hypogonadismus

B. centrální (sekundární) — hypogonadotropní

- snížená tvorba gonadotropinů (FSH, LH) i gonadoliberinu → snížená tvorba pohlavních hormonů → hypogonadotropní hypogonadismus

Poruchy na úrovni hypothalamu

→ centrální hypogonadismus — hypogonadotropní

1. Vrozené poruchy:

- poruchy endokrinní i neendokrinních funkcí:
  - **Fröhlichův syndrom** — obezita + hypogonadrotropní hypogonadismus
  - **Lawrens-Moon-Biedlův syndrom** — to samé + centrální diabetes insipidus + retinitis
  - **Prader-Williho syndrom** — to samé + mentální retardace (vyskytuje se u chlapců — mají malý vzrůst)
- poruchy endokrinních funkcí:
  - **Kallmannův syndrom** — embryonální porucha vývoje hypothalamu, kdy v něm chybí neurony produkující GnRH (gonadoliberin) + bývá současně **anosmie**

2. Získané poruchy:

- nesprávná výživa
- psychogenní stres
- nadměrná fyzická aktivita

- projevy:
  - u žen — anovulační menstruační cykly, sekundární amenorea, infertilita
  - u mužů — ztráta libida, impotence, hypogonadismus

Poruchy na úrovni adenohypofýzy

→ centrální hypogonadismus — hypogonadotropní

1. prolaktinový hypopituitarismus (prolaktinom — adenom, bicyklická anitdepresiva…) — **prolaktin přímo snižuje sekreci GnRH** (gonadoliberinu) z hypothalamu + nádor jako takový utlačuje gonadotropní buňky adenohypofýzy
2. panhypopituitarismus
3. sekrece biologicky neúčinných hormonů FSH, LH
4. hypothyreóza se zvýšením TSH

- projevy:
  - u žen — anovulační menstruační cykly, sekundární amenorea, infertilita, **galaktorea**
  - u mužů — ztráta libida, impotence, hypogonadismus, **gynekomastie**

Poruchy na úrovni periferních žláz ♀

→ primární (periferní) hypogonadismus → hypergonadotropní

- **ovariální příčiny:**
  1. ageneze ovarií
  2. poškození ovarií cytostatiky, ozářením, nádory, AIO
  3. oboustranná ovarektomie
  4. infekční onemocnění
  5. Turnerův syndrom (45,X)
- **postovariální (děložní) příčiny**:
  — tzn. metabolické působení zachováno
  6. endometritida
  7. endometrióza
  8. nádor dělohy
  1. nádor dělohy
- klinické projevy hypogonadismu se odvíjejí od vývojového období, kdy defekt vznikl:
  - **embryonální** — normální vývoj dětského ženského fenotypu; neplodnost
  - **prepubertální** — neplodnost, primární amenorea, nedostatečný vývoj sekundárních pohlavních znaků (ženského fenotypu)
  - **postpubertální** — neplodnost, anovulační ovariální cyklus, sekundární oligomeorea až amenorea, osteoporóza, hladiny FHS a LH v závislosti na příčině nízké nebo vysoké
  - za předpokladu, že je zachována produkce androgenů nadledvinami, nehrozí ztráta pubického či axiálního ochlupení

Poruchy na úrovni periferních žláz ♂

→ primární (periferní) hypogonadismus → hypergonadotropní

- **testikulární příčiny:**
  1. ageneze varlat (Klinefelterův syndrom — 47, XXY)
  2. kryptorchismus
  3. ↑teplota, cytostatika, ionizační záření
  4. léky či drogy
  5. AIO (protilátky proti spermiím)
  6. infekční onemocnění — virová orchitida u příušnic
  7. alkoholismus — velké dávky alkoholu poškozují Leydigocy buňky
  8. kastrace
- **posttestikulární příčiny:**
  — tzn. metabolické působení zachováno
  9. ageneze chámovodu, jeho neprůchodnost
  10. varikokéla, hydrokéla (↑teplota)
  11. poruchy složení spermatu
  12. poruchy vyústění uretry
  13. necitlivost k cílovým androgenům — mutace androgenních receptorů či enzymu 5-reduktázy
- **mužský pseudohermafroditismus** — syndrom testikulární feminizace — genotyp muž, fenotyp žena

121 — Obezita, Pickwickův syndom, metabolický syndrom

ETIOLOGIE OBEZITY, TĚLESNÁ HMOTNOST A JEJÍ HODNOCENÍ, SOUCISEJÍCÍ ENDOKRINNĚ METABOLICKÉ ZMĚNY.

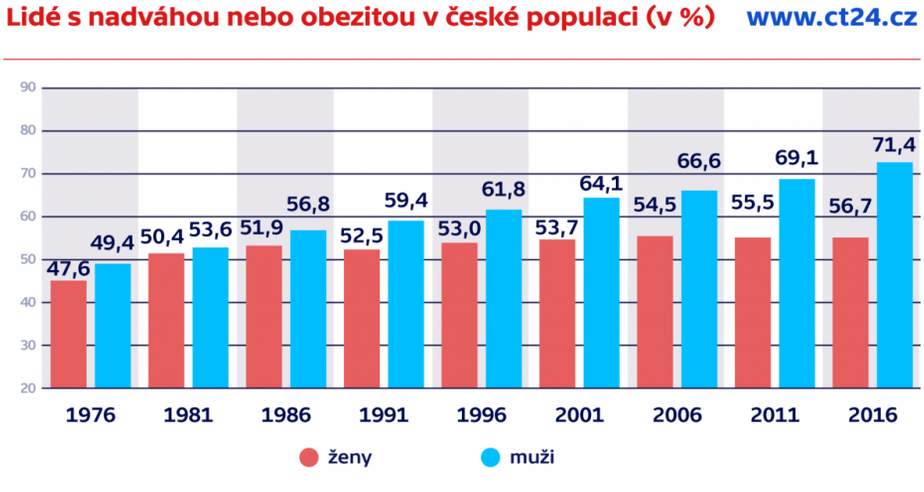
Obezita

= **zmnožení (hypertrofie a hyperplazie) tukové tkáně v organismu** nad stanovenou hodnotu normálu — stav způsobený nadměrnou kumulací energetických zásob ve formě tělesného tuku

- obecnou příčinou je **dlouhodobá pozitivní energetická bilance** (tj. nepoměr mezi příjmem a výdejem energie)
- zvyšuje zdravotní rizika a zkracuje délku života
- množství tělesného tuku — norma u mužů do 15-20%, u žen do 25%
- rozložení tělesného tuku:
  a) **podkožní** — k lipolýze nejméně citlivé buňky v gluteofemorální oblasti
  b) **viscerální** — omentální, mezenterický, retroperitoneální — více metabolicky aktivní
- typy obezity dle etiologie:

1. Primární obezita (95%)

- není následek jiného onemocnění
- příčiny:
  1. z 33% genetická predispozice (polygenní dědičnost)
  2. nezdravý životní styl:
     a) **sedavý způsob života spolu se stresem**
     b) **nezdravá strava bohatá na nasycené MK, cholesterol, sůl a jednoduché cukry, chudá na vlákninu a K^+**
     c) **alkohol a kouření**
- představuje nejčastější metabolické onemocnění v rozvinutých zemích
- člověk je neurohumorálně vybaven spíše na nedostatek potravy a hladovění než-li na nadbytek (během ontogenetického vývoje spíše přežívali jedinci s genetickou výbavou pro šetření energie a tyto geny se předaly potomkům)
- výživové riziko představují hlavně průmyslově ultrazpracované produkty obsahující **vysoký podíl tuků** a **vysoký podíl cukrů** → cukr zvýší glykemii, tím se zvýší vyplavení inzulinu a ten stimuluje utilizaci glukózy v adipocytech, navíc brání lipolýze a aktivuje lipoproteinovou lipázu → zmnožení tukové tkáně



2. Sekundární obezita (5%)

- je projevem jiného onemocnění — doprovází řadu endokrinopatií a hypothalamických poruch:
  1. trauma, nádor nebo zánět v hypothalamu
  2. hyperprolaktinemie (prolaktinom)
  3. hyperkortizolismus (Cushingův syndrom)
  4. hypogonadismy u mužů
  5. hypothalamické endokrinní i neendokriní syndromy — Fröhlichův, Kallmannův…

3. Iatrogenní obezita

- způsobena dlouhodobým užíváním léků:
  1. PAD, inzulin
  2. tyreostatika
  3. estrogeny (perorální antikoncepce)
  4. kortikoidy
  5. β-blokátory
  6. psychofarmaka (tricyklická antidepresiva)

- typy obezity podle rozložení tělesného tuku

A. Androidní (centrální) typ — typ jablko 🍎

- typická pro muže
- tuk ve střední oblasti břicha — **vysoké procento viscerálního tuku** (nejrizikovější)
- **bývá spojen s inzulinorezistencí a s metabolickým Reavenovým syndromem**
- představuje **riziko vzniku metabolických a cévních komplikací**
- poměr pas:kyčle nad 0,9

B. Gynoidní typ — typ hruška 🍐

- typičtější pro ženy
- tuk je soustředěn zejména do oblasti pasu — méně rizikovější
- poměr pas:kyčle pod 0,9

Kritéria nadváhy a obezity

1. **množství tělesného tuku změřené bioelektrickou impedancí**
   — norma u mužů do 15-20%, u žen do 25%
2. **obvod pasu** — koreluje s množstvím viscerálního tuku, ideální parametr v běžné klin. praxi
3. **poměr pas:boky** — určení androidního nebo gynoidního typu
4. **měření tloušťky kožních řas** — asi polovina zásobního tuku je v podkoží a je úměrná celkovému množství tělesného tuku
5. **Brocův index** — ideální hmotnost [kg]
   = výška [cm] – 100 (– 10% u žen)
   - výsledek 115-130% svědčí pro nadváhu až obezitu, nad 130% pro těžkou obezitu
6. **BMI (Queteletův index) = kg/m²** — není schopen odlišit zda relativně vyšší podíl hmotnosti ku výšce je dán přítomností tukové tkáně či svalů a zda zvýšení hmotnosti je dáno akumulací spíše podkožního nebo spíše viscerálního tuku



Patofyziologie tukové tkáně

- tuková tkáň — adipocyty — vysoce specializované buňky
- fyziologické funkce tukové tkáně:
  1. **mechanická ochrana (pouzdra orgánů)**
  2. **tepelná izolace**
  3. **energetická zásoba**
  4. **endokrinní, parakrinní a autokrinní funkce**
     → ovlivňují ostatní tkáně včetně mozku, jater i svalů

Endokrinní funkce tukové tkáně

- tuková tkáň se podílí na celkovém energetickém metabolismu svou skladovací a endokrinní funkcí

1) Leptin

- **regulátor příjmu a bilance energie — hladina úzce koreluje s množstvím tukové tkáně (obézní mají až 4x vyšší hladiny — navíc jsou resistentní k leptinu, to má stejný účinek jako pokles hladiny leptinu)**
- **pokles hladiny leptinu stimuluje příjem potravy (například při hladovění) → ↑příjem potravy**
- mutace leptinu může způsobit obezitu
- **leptin prochází přes HEB → působí na hypothalamus a zvyšuje přes něj tonus SNS → proto je nadprodukce leptinu riziková pro rozvoj arteriální hypertenze**
- je multifunkční hormon — inhibice produkce inzulinu (inzulin stimuluje produkci leptinu), snižuje syntézu MK a jejich inkorporaci do TAG v adipocytech i hepatocytech, ve svalu působí proti antioxidativnímu a lipogennímu efektu inzulinu, zvyšuje oxidaci MK (adipomuskulární osa)

- další působky produkované tukovou tkání

2) Adiponektin — ochrana srdce a cév proti rozvoji aterosklerózy, zvýšená citlivosti na inzulin, u obézních klesá

3) Adipsin — zvyšuje chuť k jídlu

4) Lipoproteinová lipáza (LPL) — lipolýza proteinů z krve

5) Estrogeny — syndrom polycystických ovárií, zvýšené riziko hormon senzitivních karcinomů prsu, endometritida

6) Kortizol — zvýšení glukoneogeneze, podíl na inzulinorezistenci

7) Prozánětlivé mediátory — IL-6, TNF-α, růstové faktory, eikosanoidy

Pickwickův syndrom

- kvůli extrémní obezitě abdominální tuk vleže tlačí na bránici a posouvá ji směrem vzhůru a obecně celková masa tuku zhoršuje dýchání → důsledkem je hypoventilace → v těle se **střádá CO_2** → důsledkem je **celková respirační insuficience**
- tento syndrom je často spjat se **syndromem spánkové apnoe** → to vede k **nadměrné spavosti** (hlavně během dne)
- komplikace obou těchto syndromů **jsou KVS komplikace vznikající na podkladě hypoxie**, protože hypoxie a ↑p_aCO2 vede k aktivaci SNS → ↑TK → to při dlouhodobém ↑TK vede k závažným KVS onemocněním — plicní hypertenzi, cor pulmonale, polycytémii — KVS zahrnují hypertenzi, poruchy srdečního rytmu, infarkt myokardu, cévní mozkové poruchy

Metabolický syndrom (Reavenův syndrom)

= soubor příznaků a abnormalit, které ve svém důsledku zvyšují **riziko rozvoje kardiovaskulárních onemocnění a diabtetu II. typu a riziko úmrtí na ně**

- metabolický syndrom **= centrální obezita + nejméně 2 z následujících:**
  - **a) zvýšené TAG (> 1,7 mmol/l)**
  - **b) snížné HDL-C (muži < 1,03, ženy < 1,29)**
  - **c) ↑TK (STK > 130, DTK > 85)**
  - **d) hyperglykemie (glykemie nalačno > 5,6 mmol/l)**
- **dříve též syndrom 4H** — hypertenze, hyperinzulinemie, hyperglykemie, hypertriacylglycerolemie
- v širším slova smyslu ale metabolický syndrom zahrnuje i další abnormity, a to jaterní steatózu anebo steatohepatitidu, protrombogenní a proinflamatorní stav a hyperandrogenémii
- jednotlivé nozologické jednotky metabolického syndromu:

1. centrální obezita

- ústředním problémem je **viscerální tuk**, který je 1) **inzulinorezistentní**, 2) **zdroj adiponektinů** (adiponektin, leptin, interleukiny atd. ovlivňují činnost jiných orgánů

2. inzulinorezistence tukové tkáně

- je **důsledkem hormonálních** a **metabolických změn**, které provází **centrální typ obezity** (sekundární inzulinorezistence)
- hormonální změny provázející a zhoršující inzulinorezistenci:
  1. hyperinzulinemie
  2. ↑aktivita glukokortikoidů
  3. ↑glukagon
  4. ↑katecholaminy
- metabolické změny provázející a zhoršující inzulinorezistenci:
  1. hyperglykemie → glukotoxicita
  2. ↑MK → lipotoxicita
  3. změny ABR
  4. změny osmolarity
- autoimunitní záněty — tvorba autoprotilátek proti inzulinovému receptorů
- právě při centrální obezitě, se **zvyšuje aktivita enzymu (11-β-HSD), který recykluje kortizol → zvýšená aktivita glukokortikoidů → zvýšená aktivita kortizolu zhoršuje inzulinorezistenci**, protože zvyšuje glukoneogenezi a inhibuje glykolýzu → ↑glykémie
- důsledky inzulinorezistence na:
  - **tuk** — ↓lipogeneze + ↑lipolýza → ↑MK → lipotoxicita v různých orgánech
  - **játra** — ↑glukoneogeneze, ↑glykogenoláza, ↓glykolýza → hyperglykemie
    + zvýšený přísun MK → NAFLD + tvorba TAG → hypertriacylglycerolemie
  - **svaly** — snížená utilizace glukózy → hyperglykemie
  - **cévy** — hromadění lipidů → rozvoj aterosklerózy → ICHS, CMP
  - **myokard** — hromadění lipidů v buňkách → ↓čerpací funkce → riziko ICHS a SS
  - **pankreas** — hromadění lipidů v β-buňkách → poškození → DM

3. působky tukové tkáně

- leptin — **u obézních je leptinová rezistence** → hlad i přes hyperleptinémii
- adiponektin — u obézních je snížená hladina adiponektinu — tzn. neprojevuje se jeho **antiaterogenní** a **protizánětlivé účinky** + **zvyšuje β-oxidaci a inhibuje glukoneogenezi** → urychlení DM II a KVS chorob
- **rezistin** — obézní mají vysokou hladinu rezistinu — zvyšuje inzulinorezistenci → DM II
- **prozánětlivé cytokiny —** tuková tkáň je prostoupena makrofágy, které jsou zdrojem prozánětlivých cytokinů → prozánětlivý stav → riziko aterosklerózy
  + u obézních nacházíme mírně ↑CRP

4. hyperinzulinemie a hyperglykemie

- obezita je klíčový faktor pro vznik DM II. typu
- chronicky zvýšená glykémie z inzulinorezistence (viz výše) vede k tomu, že zprvu β-buňky produkují více inzulinu (→ hyperinzulinemie), a tím odpovídají na hyperglykemii, ale postupně se **vyčerpají** (také **lipotoxickým vlivem MK**) → dochází tak k postupné dysfunkci β-buněk, což se projeví jako neschopnost rychlé reakce na zvýšení glykemie (například postprandiálně) → konečným stádiem je selhání β-buněk a jejich zánik a rozvoj DM II. typu
- snížené vyplavování inzulinu je způsobeno také vyšší aktivitou glukokortikoidů, které inhibují jeho sekreci

5. dyslipidemie

- je dána 1) vyšší nabídkou MK tukové tkáně pro játra, 2) zvýšeným vychytáváním HDL částic adipocyty
- důsledkem je 1) ↑VLDL s vysokým obsahem TAG (hypertriacylglycerolémie), 2) ↓HDL cholesterolu
- dále bývá i ↑LDL cholesterolu, které pronikají do cév a podléhají lipoperoxidaci → ateroskleróza
- hladina celkového cholesterolu se nemění, protože LDL stoupá, ale HDL klesá

6. systémová arteriální hypertenze

- obezita je hlavní rizikový faktor systémové arteriální hypertenze
- příčinou je zúžení preglomerulárních tepének (Goldblattova hypertenze typu 2K1C), postižení dřeně ledvin, zvýšení tonu SNS (to dělá leptin), zvýšení RAA (jednak kvůli ↑SNS, jednak kvůli zvýšené sekreci angiotenzinogenu játry, která jsou lipotoxicky poškozená, jednak tvorbou angiotenzinogenu adipocyty, jednak jejich tvorbou ACE)

7. hyperandrogenemie

- viz http://pfyziolklin.upol.cz/?p=9118

8. protrombofilní stav

- dáno zvýšenou hladinou prozánětlivých cytokinů, které zvyšují hladinu fibrinogenu a PAI-1 (plasmin activator inhibitor) + samozřejmě ateroskleróza

- celkové následky obezity a metabolického syndromu
  - **KVS** — ateroskleróza, hypertenze, hypertrofie a dilatace LK, ICHS, trombembolie, CMP
  - **respirační** — hypoventilace a restrikce, syndrom spánkové apnoe
  - **GIT a hepatobiliární** — GERD, hiátová hernie, cholelitiáza, cholecystitida, steatóza jater
  - **ortopedické** — degenerativní onemocnění kloubů a páteře (artróza nosných kloubů)
  - **malignity** — karcinomy prsu, endometria, ovarií, karcinom žaludku, slinivky, kolorektální
  - **ostatní** — poruchy příjmu potravy, edémy, hypertrichóza, ekzémy, psychosociální poruchy

122 — Diabetes mellitus — etiopatogeneze

Diabetes mellitus (DM, úplavice cukrová)

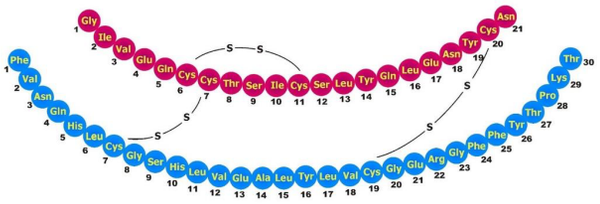
- neoznačuje jedinou nemoc — je to název pro velkou skupinu onemocnění, které jsou nebezpečné jak pro **chronické následky**, tak pro **akutní komplikace** (**5. nečastější příčina úmrtí**)
  - pacienti trpící DM mají 2x až 4x vyšší riziko onemocnění KVS
  - DM je odpovědný za 40% nových případů terminálního postižení a selhání ledvin
  - také je odpovědný za největší část případů slepoty, ke které dochází mezi 20-75 lety
- všechna tato onemocnění společně charakterizuje **hyperglykemie**
- hodnota plazmatické glukózy nalačno ≥ 7 mmol/l
- klinické projevy — **hyperglykemie**, **glykosurie** (při glykemii nad 10 mmol/l), ketoacidóza, ↑katabolismus bílkovin, váhový úbytek, neprospívání

- etiologie — DM obecně vzniká jako následek (popř. jako kombinace):
  - **A) nedostatečná sekrece inzulinu**
  - **B) nedostatečná působení inzulinu**

Inzulin

= peptidový hormon složený ze 2 řetězců (A a B) spojených disulfidickými můstky

- je produkován **β-buňkami** Langerhansových ostrůvků pankreatu
  1. pre-proinzulin — v ER odštěpen signální peptid a vzniká proinzulin
  2. proinzulin — v GK zabudován do sekrečních vezikul a v nich štěpen
  3. inzulin — v sekrečních granulech spolu s Zn a C-peptidem



- **stimulace sekrece — ↑glykemie** (méně taky AMK, n. X., sekretin, glukagon)
- **inhibice sekrece — katecholaminy, somatostatin**
- působí na 3 typy tkání — tzv. **inzulin dependentní tkáně** (kromě GLUT 1 mají i GLUT 4):
  1. **játra** — inhibuje glukoneogenezi a glykogenolýzu, βoxidaci a ketogenezi, podporuje glykolýzu, glykogenezi, lipogenezi
     - játra mají kromě GLUT 1 a GLUT 4 i GLUT 2 a GLUT 7
  2. **svaly** — podporuje glykolýzu, glykogenezi a proteosyntézu
  3. **tuk** — podporuje lipogenezi, stimuluje LPL odštěpující MK z VLDL a chylomikronů
  - **inzulin independentní tkáně:**
    - ery, neurony — GLUT 1 a GLUT 3
    - pankreas — GLUT 2 (receptor)
    - střevo — GLUT 5

Klasifikace DM na etiologickém přístupu

1. **diabetes mellitus 1. typu (DM I)**
   - LADA (l**atentní autoimunitní diabetes dospělých**) — u dospělých často bývá zprvu klasifikován jako DM II, ale u LADA jsou v těle přítomny autoprotilátky (hlavně proti GAD), proto se tato forma klasifikuje jako DM I
2. **diabetes mellitus 2. typu (DM II)**
3. **jiné specifické typy**
   1. **genetické poruchy β-buněk**
   2. **genetické poruchy účinku inzulinu**
   3. **choroby exokrinní části pankreatu**
      - pankreatitida, neoplazie, cystická fibróza, trauma, pankreatektomie
   4. **endokrinopatie** — Cushingův syndrom, hyperthyreóza, somatostatinom
   5. **léky a chemické látky (toxický DM)** — glukokortikoigy, thyreoidální hormony
   6. **infekce** — kongenitální rubeola, CMV
   7. **méně časté formy imunitně podmíněného DM**
   8. **jiné genetické syndromy spjaté s DM** — Downův syndrom, Klineferterův syndrom, gestační diabetes
   9. **MODY (maturity onsent diabetes od young)** — specifický typ diabetu
      - dědičné defekty, které se dědí AD, začínají před 25. rokem života
      - MODY 2 — děti mají poruchu glukokinasy v glukoneogenezi, senzor je špatně citlivý na glukózu, glykémie chronický zvýšená (do 7mmol/l)
   10. **gestační DM** — jakákoliv forma poruchy tolerance glukózy, která se poprvé projevila, nebo byla poprve diagnostikována v průběhu těhotenství
      - postihuje asi 5% těhotných žen
      - u většiny případů se po porodu glukózová tolerance vrátí zpátky do normálních podmínek, a žena bude zdravá
      - je závažnou komplikací těhotenství — zvyšuje perinatální morbiditu a mortalitu
      - může být spojen s hypertenzí
      - často vynutí ukončení těhotenství císařským řezem

Parametr	Ideální kompenzace
glykovaný hemoglobin HbA1c(%) glykemie nalačno/před jídlem (mmol/l) postprandiální glykemie (mmol/l)	< 4,5 4,0–6,0 5,0–7,5
krevní tlak (mmHg)	< 130/80
celkový cholesterol (mmol/l) LDL cholesterol (mmol/l) HDL cholesterol (mmol/l) : muži /ženy triacylglyceroly (mmol/l)	< 4,5 < 2,5 > 1 / > 1,2 < 1,7
body mass index (BMI) obvod pasu : ženy (cm) / muži (cm)	< 27 < 80 /< 94

Diabetes mellitus 1. typu (DM I)

- **inzulin dependentní**
- představuje menšinu diabetiků (asi 10–15%)
- onemocnění **obvykle začíná v dětském věku** či v pubertě, ale může se objevit i v dospělosti
- častěji u žen

Etiopatogeneze

- příčinou je destrukce a zánik β-buněk Langerhansových ostrůvků
- v patogenezi se uplatňuje **genetická predispozice** a **vlivy zevního prostředí** vedoucí k autoimunitnímu poškození β-buněk

A. genetická predispoozice

- vyšší riziko DM I je u jedinců se specifickými MHC I. třídy (**HLA-DR3, HLA-DR4, HLA-DG**) i MHC II. třídy, které predisponují ke vzniku autoimunitní reakce proti β-buňkám

B. autoimunitní reakce

1. krokem je zahájení autoimunitní reakce — zapřičiněna **virovou infekcí** (coxackie virem, CMV, EBV například při infekční mononukleóze, virem spalniček, zarděnek či planých neštovic)
   - **virus** mírně poškodí β-buňky pankreatu, po čemž následuje **autoimunitní proces** — tvorba autoprotilátek (může vzniknout také proto, protože virus obsahuje protein, který má **podobnou sekvenci AMK** jako β-buňky)
2. krokem je infiltrace Langerhansových ostrůvků zánětlivými buňkami po virové infekci
   - první, kdo se setká s viry, jsou makrofágy — produkují chemokiny → chemotaxe
   - autoimunitní destrukci způsobují hlavně CD8+ T_C-lymfocyty, které nerozpoznávají antigeny na povrchu β-buněk + přes cytokiny stimulují MHC II. třídy (mající genetickou predispozici k DM I)
3. krok — β-buňky jsou zničeny hlavně buněčnou imunitou, ale uplatňuje se i tvorba protilátek → autoimunitní zánět (inzulitida)
   - protilátky proti β-buňkám
   - protilátky proti inzulinu
   - protilátky proti GAD (dekarboxyláze kys. glutamové)

C. chemikálie a toxiny

- bylo prokázáno, že některé chemické látky a toxiny mohou poškozovat β-buňky, anebo zahajovat autoimunitní reakci

D. kravské mléko

- bylo prokázáno, že požívání kravského mléka (a jeho produktů) dětmi do 4. měsíce zvyšuje riziko vzniku DM I

E. idiopatický DM I — má silnou dědičnou složku

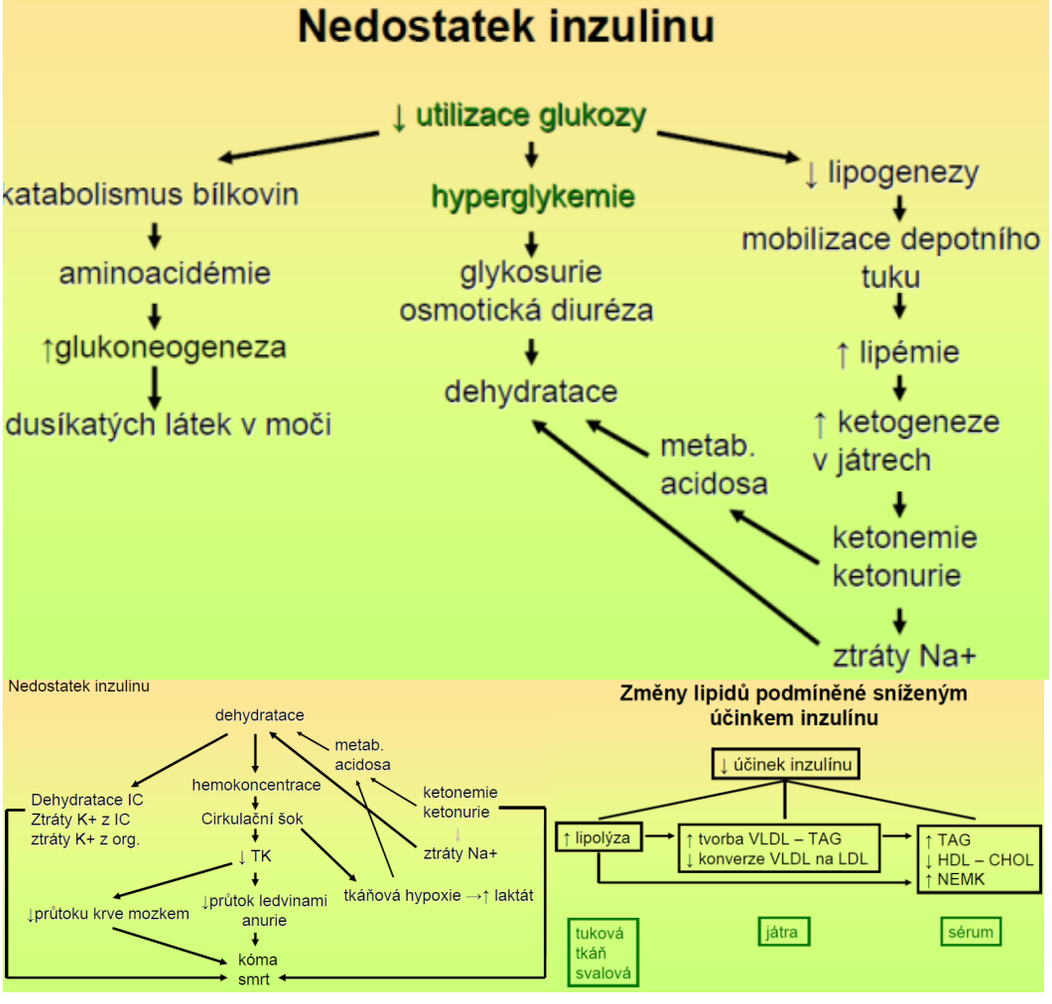
- dg. — autoprotilátky proti β-buňkám, inzulinu, GAD; v plazmě budou nízké hodnoty inzulinu (hypoinzulinemie) a C-peptidu, hyperglykemie

Vývoj DM I

- na začátku je zpravidla latentní (skryté) období **prediabetu** — charakteristické ještě normální (do 5,6 mmol/l) nebo mírně zvýšenou (do 6,9 mmol/l) glykémií nalačno, ale funkce β-bunkě už je změněna
  - klinicky latentní stádium zachytíme jen výjimečně
- po destrukci 90% β-buněk se diabetes manifestuje naplno — **glykémie nalačno ≥ 7,0 mmol/l** (nezapomeň, že příčinou hyperglykémie je nedostatečný účinek inzulinu na játra, a tedy nadměrná glukoneogeneze a glykogenolýza a nedostatečná glykolýza)

Manifestace DM I

- k manifestaci většinou dochází až po destrukci **90% β-buněk**
- **projevy:**
  1. **únava a nevýkonnost** (glukóza sice je, ale nedostává se do buněk) u dítěte je zhoršený prospěch ve škole
  2. **polyurie —** po překročení tubulárního maxima 10 mmol/l nedochází ke zpětné resorpci glukózy, dochází k osmotické diuréze — glukóza je osmoticky aktivní, stahuje vodu
  3. **polydipsie —** zvýšení glukózy v plasmě registrují osmoreceptory v hypothalamu → signalizace → větší příjem vody
  4. **ztráta hmotnosti a větší chuť k jídlu** — důsledek nedostatku energie — deplece glukózy → štěpení MK v tukové tkáni, hormon leptin („hormon sytosti"
  5. **může se objevit ketoacidóza —** souvisí se štěpením tuků



Diabetes mellitus 2. typu (DM II)

- **inzulin independentní**

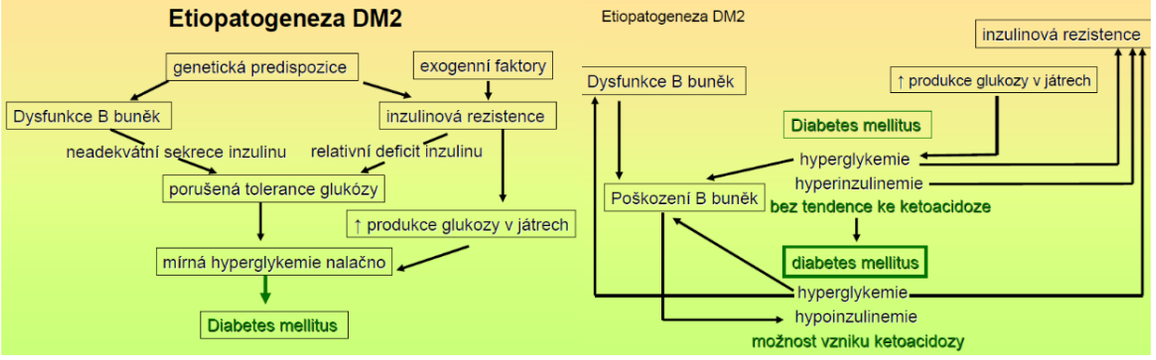
= **komplexní metabolická porucha**, při níž organismus **není schopen zpracovávat glukózu** kvůli realitvnímu nebo i absolutnímu **nedostatku inzulinu**

- představuje většinu všech diabetiků (80-90%)
- postihuje většinou dospělé ve středním a pozdějším věku
- rozvíjí se plíživě (často pozdní diagnóza — až když jsou komplikace jako angiopatie, neuropatie, nefropatie)

Etiopatogeneze

- příčinou je **snížená citlivost buněk jater, svalů a tukové tkáně na působení inzulinu** (kvůli periferní **inzulinorezistenci**) a **sekundárně změněná sekrece inzulinu** (alespoň na počátku často zvýšenou)
- hlavní rizikové faktory:
    1. **obezita** — izulinorezistenci pozorujeme u valné většiny obézních (80%), ale ne všichni obézní mají DM, nicméně k tomu rychle směřují
    2. pozitivní rodinná anamnéza
    3. věk
    4. nízká fyzická aktivita

1. krok — na počátku vznik **inzulinorezistence** — tu rozdělujeme na:
    I. **primární inzulinorezistence** — k té může dojít buďto vlivem polygenních **mutací inzulinového receptoru** nejčastěji vlivem mutacích na postreceptorové úrovni (porucha ICT signální dráhy pro inzulin)
    II. **sekundární inzulinorezistence** — následek hormonálních a metabolických změn při **obezitě centrálního** typu (zvýšení aktivity kortikoidů, hyperinzulinémi, ↑hladiny katecholaminů, poruchy inkretinů, hyperglykémie, hypertriacylglycerolémie) nebo autoprotilátek proti inzulinovému receptoru
2. krok — **inzulinorezistence znamená zvýšení lipolýzy v tukové tkáni** → to vede ke zvýšenému uvolňování MK do oběhu → nadměrný vzestup koncentrace MK působí **lipotoxicky** na játra a další tkáně → v **játrech se tak rozvíjí inzulinová rezistence** (tomu napomáhá i zvýšená aktivita glukokortikoidů, neboť ty podporují glukoneogenezi a podporují inzulinovou rezistenci + taky podporují lipolýzu) — zvýšená aktivita glukokortikoidů je dána zvýšenou expresí enzymu recyklujícího kortizol u obézních
3. krok — inzulinorezistence vede k tomu, že se β-buňky snaží odpovědět na chronickou hyperglykemii **zvýšenou produkcí inzulinu** (to vede alespoň k částečné úpravě glykemie) — proto aspoň v počátečních stádiích můžeme naleznou **hyperinzulinemii**
    - **při chronické hyperglykemii se β-buňky vyčerpají a sekrece inzulinu je pak nedostatečná — poté už glykemie stoupá nad kritickou hodnotu 7 mmol/l, a tím dochází ke klinické manifestaci diabetu**



Vývoj DM II

- na počátku tzv. **prediabetes**, kdy je glykemie nalačno mezi 5,6–6,9 mmol/l
- narozdíl od DM I budeme pozorovat hyperinzulinemii
- později je inzulinová rezistence natolik velká a dysfunkce β-buněk taková, že dojde k manifestaci DM II

Dg. DM II

- zjišťování inzulinorezistence — euglykemický hyperinzulínový zámek (clamp) → kanyly do obou kubitálních žil, jednou je podáván inzulín konstantní rychlostí, ve 2. infuzi je podávána glukóza — rychlost podávání glukózy se upravuje tak, aby glykémie byla v normálním rozmezí
  - u pacienta s inzulinorezistencí je spotřeba glukózy pro udržení normální glykémie **nižší**
  - u zdravého jedince potřebuju víc glukózy na fyziologickou glykémii, protože buňky ji pod vlivem inzulinu normálně utilizují
- náhodná glykémie > 11,1 mmol/l + klinické příznaky DM

Prediabetes

- glykemie nalačno 5,6–6,9 mmol/l
- 75g oGTT (po 2 h) 7,8–11 mmol/l (PGT)
- dg. se stanoví ze 2 měření bez přítomnosti akutního stavu

DM

- glykemie nalačno > 7 mmol/l
- glykemie kdykoliv během dne > 11 mmol/l
- 75g oGTT (po 2 h) > 11 mmol/l
- dg. se stanoví ze 2 měření bez přítomnosti akutního stavu

Manifestace DM II

- způsobuje poruchy všech orgánů a tkání, zejména:
  1. cév — makroangiopatie i mikroangiopatie provázené poruchami drenáže a nutričních funkcí mikrocirkulace + náchylnost k infekcím (→ gangrény, bércové vředy)
  2. KVS — pacienti mají 2x až 4x větší riziko vzniku onemocnění KVS
  3. ledvin — diabetická glomeruloskleróza
  4. CNS — neuropatie somatického systému i ANS
  5. očí — retinopatie, katarakta, slepota
- dlouhodobými následky jsou:
  1. dyslipidemie (DM je výrazný rizikový faktor aterosklerózy)
  2. hypertenze
  3. nemoci peridontu
  4. psychologické a sociální problémy
- těžké až smrtící komplikace
  1. hyperglykemický hyperosmolární syndrom,
  2. hyperglykemické hyperosmolární kóma
  3. hyperglykemické hyperosmolární ketoacidotické kóma
  4. laktacidóza a laktacidotické kóma
  5. hypoglykemie a hypoglykemické kóma

123 — Hyperglykemie a hypoglykemie

PŘÍČINY, HODNOTY, REGULACE, SYMPTOMY, KOMPLIKACE.

Glykemie

= **hladina glukosy v krvi — norm. hodnoty 3,4–5,6 mmol/l**

- glykémie **závisí na rovnováze mezi přísunem a utilizací glukózy** z plazmy
- na regulaci se podílí několik faktorů:
  - **inzulin** — snižuje
  - **glukagon** — zvyšuje
  - zvyšují také **adrenalin**, **kortizol**, **somatrotropní hormon**
  - nepřímo se podílí i **hormony štítné žlázy** (zvyšují citlivost receptorů na katecholaminy)
- vzestup glykemie ← glykogenolýza, glukoneogeneze + snížená utilizace glukózy tkáněmi
- úlohu **glukostatu mají játra** — glukóza je zde uskladňována (glykogen) a pod hormonálním vlivem uvolňována do krve

Účinky hormonů ovlivňujících glykemii

Inzulin

- hypoglykemizující účinek — tzn. snižuje glykemii
- prostřednictvím glukózových transportérů GLUT 4 zvyšuje vstup do buněk
- transport glukózy:
  1. **non-inzulin dependentní transport**
     - vstup do buněk facilitovanou difuzí
     - GLUT 1 — prakticky všechny tkáně
     - GLUT 2 — pankreas, játra (senzory glykemie)
     - GLUT 3 — mozek, ery
     - GLUT 5 — střevo
     - GLUT 7 — hepatocyty
  2. **inzulin dependentní transport — pomocí GLUT 4**
     - nalačno bude glukóza v inzulin-independentních tkáních (mozek, ery, varlata), inzulin-dependentní tkáně vychytávají glukózu postprandiálně v závislosti na inzulinu
     - **játra** — inhibuje glukoneogenezi a glykogenolýzu, βoxidaci a ketogenezi, podporuje glykolýzu, glykogenezi, lipogenezi
       - játra mají kromě GLUT 1 a GLUT 4 i GLUT 2 a GLUT 7
     - **svaly** — podporuje glykolýzu, glykogenezi a proteosyntézu
     - **tuk** — podporuje lipogenezi, stimuluje LPL odštěpující MK z VLDL a chylomikronů

Glukagon

- hyperglykemizující účinek — tzn. zvyšuje glykemii
- podporuje glykogenolýzu a glukoneogenezi v játrech a lipolýzu v tukové tkáni
- stimulace sekrece — katecholaminy, glukokortikoidy, ↑AMK v potravě, hypoglykemie
- inhibice sekrece — ↑MK, ↑ketolátky, hyperglykemie

Katecholaminy (adrenalin, noradrenalin)

- hyperglykemizující účinek
- adrenalin — glykogenolýza v kosterních svalech a v játrech, inhibice sekrece inzulínu
- noradrenalin — glykogenolýza ve svalech

Glukokortikoidy (kortizol)

- hyperglykemizující účinek
- v játrech glukoneogeneza, ve svalech glykogenolýza, proteolýza → uvolnění aminokyselin pro glukoneogenezu → udržení hladiny glykémie mezi jídly
- **při chronické nadprodukci → steroidní diabetes**

Somatotropní hormon (STH)

- hyperglykemizující účinek
- ↓vliv inzulinu ve tkáních
- **při chronické nadprodukci → hypofyzární diabetes**

Hormony štítné žlázy (T3 a T4)

- nepřímý hyperglykemizující účinek — ovlivňují glykogenolytický a hyperglykemizující účinek adrenalinu a noradrenalinu a potencují působení inzulínu na využití glukózy a na syntézu glykogenu, ↑resorpce glukózy ze střeva

Inkretiny

- nepřímý proinzulinový (hypoglykemizující) účinek
- po jídle ve střevě → stimulují β-buňky pankreatu a snižují glukagon, aby nestimuloval centrum hladu

Hyperglykemie

= zvýšená koncentrace glukózy v krvi nad 7,0 mmol/l → zvýšení osmolarity ECT

- nejčastější příčiny:
  1. **nadměrný přívod sacharidů**
  2. **absolutní nedostatek inzulinu (DM I)**
  3. **inzulinorezistence (DM II), může provázet infekce, CMP, pooperační stavy**
  4. **zvýšené působení hyperglykemizujících faktorů (často i s inzulinorezistencí)**
     - například stres (sympato-adrenální systém, kortizol), STH, glukagon
- méně časté příčiny:
  - obecně je můžeme rozdělit na **endokrinní choroby** (akromegalie, Cushingův syndrom, tyreotoxikóza, feochromocytom, glukagonom), **choroby pankreatu** (pankreatitida, karcinom, hemochromatóza), **choroby jater** (cirhóza, nádory)
  5. **zvýšená tvorba glukokortikoidů (steroidní diabetes) při Cushingově syndromu**
  6. **při terapii glukokortikoidy (iatrogenní)**
  7. **adenom hypofýzy (akromegalie)**
  8. **glukagonom** — nádor α-buněk Langerhansových ostrůvků, častější než inzulinom

Důsledky hyperglykemie

- **glykosurie (renální práh 10 mmol/l) → ztráty energie, ↑riziko uroinfekcí**
- **polyurie (kvůli osmotické diuréze) → dehydratace, poruchy iontové homeostázy**
- **hyperosmolarita a rozvrat vnitřního prostředí**
- **chronické komplikace diabetu — cévní komplikace (angiopatie), neenzymová glykace protinů, polyolová cesta (zvýšený výskyt sorbitolu), vznik ROS**
- pro **pozdní produkty glykace, AGE** (advenced glycation endoproducts) — mohou navzájem reagovat glykovanými částmi, tak vzniká síťování, které se podílí na tuhnutí tkání, tepen a na stárnutí tkání obecně

Hlavní příznaky

- časté močení a polyurie, neustálá žízeň
- dehydratace (různé známky) a iontové poruchy
- kůže narůžovělá, teplý pot, snížený turgor kvůli dehydrataci
- bolest hlavy z edému mozku
- nemá hlad
- hyperglykemie → hyperosmolarita → osmotická diuréza → dehydratace a demineralizace
- tato situace spolu s nedostatečným příjmem vody (zvláště u starších lidí) vede **k hyperosmolárnímu kómatu** (hlavně u DM II) — letalita je vysoká (30–50 %)

Hypoglykemie

= snížená koncentrace glukózy v krvi pod 3,0 mmol/l u diabetika, u zdravého i 2,8 mmol/l

- vzniká **při zvýšené utilizaci glukózy** extrahepatálními tkáněmi (například nadměrná tělesná námaha) nebo při omezení přívodu sacharidů
- nejčastější příčiny hypoglykemie:

A. nedostatečná produkce glukózy

- **enzymopatie** postihující glukoneogenezi nebo glykogenolýzu
- **malnutrice** — nedostatek substrátů pro glukoneogenezi (musí být těžká)

B. nadměrná utilizace glukózy

- nadměrná spotřeba energie — fyzická aktivita, hyperinzulinismus
  - v praxi vzniká nejčastěji jako komplikace léčby či předávkování (inzulin a antidiabetika) a dále malý příjem potravy nebo nadměrně zvýšená tělesná aktivita
- léky — inzulin, PAD, salicyláty

1. postprandiální hypoglykemie

1. **u pacientů po gastrektomii, gastrojejunotomii…**
2. **deficit fruktóza-1,6-bisfosfatázy (FBF)** — enzym nezbytný pro glukoneogenezi
3. **deficit fruktóza-1-fosfát-aldolázy (FPA)** → hromadění fruktóza-1-fosfátu → inhibice glykogenolýzy a glukoneogeneze — po požití fruktózy vzniká těžká hypoglykemie
4. **po operacích GIT**, kteří po příjmu potravy mohou vykazovat hyperinzulinismus
5. **galaktosemie** — inhibováno uvolňování glukózy z jater
6. **idiopatická**

2. hypoglykemie při lačnění

1. **tumory β-buněk pankreatu (inzulinom)**
2. **tomory extrapankreatické secernující inzulin**
3. **endokrinopatie** — například nedostatek hyperglykemizujících hormonů (například při panhypopituitarismu, izolovaném deficitu STH nebo ACTH, hypothyreoidismu)
4. **jaterní cirhózy** — alkoholismus inhibuje glukoneogenezi

Hlavní příznaky — podobné opilosti!

- nejzávažnější příznaky plynou z nedostatku glukózy pro mozek:
  1. **bolesti hlavy** (z otoku mozku), **poruchy vědomí** (kvalitativní i kvantitativní), **halucinace**
  2. **pocit hladu**
  3. **křeče**
  4. **hypoglykemické kóma**
- další příznaky plynou z aktivace sympato-adrenálního systému:
  5. **tachykardie, palpitace**
  6. **třes**
  7. **neklid, agrese**
  8. **pocení**
  9. **úzkost**
  10. **slabost, únava, zmatenost**

124 — Diabetes mellitus — akutní komplikace

HYPERGLYKEMICKÉ KÓMA, HYPOGLYKEMICKÉ KÓMA, PŘÍČINY, VÝVOJ, MANIFESTACE, REGULAČNÍ MECHANISMY, DŮSLEDKY — VIZ TÉŽ OTÁZKU 68

Akutní komplikace DM

1. hyperglykemické (hyperosmolární) kóma bez KAc
2. hyperglykemické (hyperosmolární) kóma s KAc
3. lakacitodické kómy (LAc)
4. hypoglykemické kóma

1. Hyperglykemické (hyperosmolární) kóma bez ketoacidózy

- normální osmolarita plazmy 290 ± 10 mosm/l
- osmolaritu plazmy ovlivňují mimo jiné (Na^+, K^+, urea) i **koncentrace glukózy**
- představuje **typickou akutní komplikaci u starších s DM II** — u nich minimální bazální sekrece inzulinu zabrání ketoacidóze, ale nezabrání nadměrné hyperglykemii
- příčina — **hyperglykemie** (může dosahovat i 30-45 mmol/l)
- **patogeneze**:
  - zbytková sekrece inzulinu zabrání ketoacidóze, ale nezabrání nadměrné hyperglykemii → glukóza přechází přes GF, a protože je překročen renální práh 10 mmol/l, nestíhá se resorbovat, přičemž stahuje vodu — osmotická diuréza
  - **osmotická diuréza → enormní ztráty vody z těla → hypovolemie, hypotenze, iontová rozvrat a cirkulační selhání → smrt (vysoká letalita)**
  - kůže bude narozdíl od hypoglykemického kómatu suchá (kvůli dehydrataci)
  - postihuje zejména starší lidi, kteří málo pijí
  - stav se může rozvíjet postupně
- **příznaky**:
  1. **poruchy vidění — somnolence, sopor až kóma**
  2. **hypotenze**
  3. **suchá kůže**
  4. **známky dehydratace** (hypotenze bulbů a očnice, suché sliznice, nízký turgor)
  5. **extrémní hyperglykemie (až 30-40 mmol/l) + hyperosmolarita (ař 320 mosm/l)**
  6. **normální pH**
- pricipy terapie:
  1. **infuzní** — rehydratace + podání inzulinu i glukózy (abychom zabránili hypoglykemii)

     CAVE, rychlá rehydratace a inzulinová terapie vedoucí k rychlému snižování osmolarity — rychlost přestupu glukózy přes HEB je 2 mmol/l/h → **vede k hypoosmolárnímu edému mozku**
     - v případě potřeby by se musely podat volumexpandéry (mannitol, dextrany)
     - naopak osmolaritu nelze zvyšovat glukózou, neboť ta se metabolizuje na CO_2 a H_2O → tzn. je to to samé, jako kdybychom podali čistou vodu
  2. **terapie iontových dysbalancí — hyponatremie a hypokalemie → doplnit infuzí**

2. Hyperglykemické (hyperosmolární) kóma s ketoacidózou

- pacient je také ohrožen na životě **dehydratací a hypovolemií z osmotické diurézy**, nicméně navíc dochází k **rozvratu vnitřního prostředí kvůli ketoacidóze**
  - ketolátky — kyselina β-hydroxymáselná, aceton (foetor acetonicus), acetoacetát
- **akutní komplikace DM I** — u DM II se se ketoacidóza vyskytuje při stresové zátěži, po traumatu, kdy je zvýšena sekrece antagonistů inzulinu (katecholaminy, glukokortikoidy, STH, glukagon), které zvyšují lipolýzu a potlačují lipogenezi
- trias — 1) **acidóza**, 2) **ketóza**, 3) **hyperglykemie** (menší než u komatu bez ketoacidózy)
- **patogeneze**:
  - nedostatek inzulinu → nadměrná β-oxidace + přehlcení Krebsova cyklu → hromadění acetyl-CoA → ketogeneze → tvorba a hromadění silných organických kyselin (ketokyselin) → vznik MAc se zvýšením AG
  - hyperglykemie → osmotická diuréza → dehydratace → hypotenze, hypovolemie → cirkulační selhání

  CAVE, anionty silných organických kys. jsou aerobně metabolizovány za spotřeby H^+, označujeme je jako **„potenciální hydrogenuhličitany“ —** rychlá terapie s metabolizací těchto látek představuje **riziko zvratu z acidózy do smrtící alkalózy**
- **kompenzace KAc:**
  1. **hydrogenuhličitanové a další pufry plazmy → BE je tak jako u každé MAc negativní,** ale zde se nejedná o absolutní nedostatek, nýbrž o relativní nedostatek, a to právě kvůli tomu, že hydrogenuhličitany navázaly přebytečné H^+
  2. **za 12-24 h rozvoj kompenzace respiračním systémem — hyperventilace (Kussmaulovo dýchání)**
  3. **korekce ledvinami za 5-7 dní — zvýšená exkrece NH_4^+ + zvýšené vylučování netěkavých organických kyselin → acidifikace moči**
  4. **v játrech se upřednostňuje syntéza glutaminu Gln**
- **příznaky ketoacidózy:**
  - CNS — poškození neutonů nízkým pH
    - neklid, třes
    - poruchy reflexů
    - psychické změny
    - kóma
  - KVS
    - negativní ino- a chronotropní účinek — kompenzováno katecholaminy
    - **riziko arytmií — dáno účinkem katecholaminů**
    - **vazokonstrikce žil — riziko objemového přetížení srdce a edému plic**
    - vazodilatace arteriol
  - ionty
    - hypoglykemie (kvůli ↓pH K^+ vystupují z buněk a potom jsou močí vyloučeny)
- **finální stádium — ketoacidotické kóma (denaturační účinek ↓pH, selhání oběhu)**
- pricipy léčby:
  1. **rehydratace**
  2. **prevence mozkového edému** — nesmí být rychle snižována osmolarita
  3. **prevence zvratu acidózy do alkalózy** — pomalá úprava + kontraindikován HCO_3^-
  4. **prevence iontového rozvratu** — riziko hypokalemie při úpravě pH

3. Laktacidocitké kóma

- nevyskytuje se často — vyskytuje se u diabetiků (DM II) léčených PAD **biguandiny**
- riziko je vyšší při současném **onemocnění ledvin, jater nebo** srdce (ledviny hrají roli v MAc, játra hrají roli v utilizaci latkátu, srdce hraje roli v utilizaci laktátu) + dále stavy s **tkáňovou hypoxií** (protože u nich je zvýšená tvorba laktátu)
- **glykémie je zvýšená mírně**, hyperosmolarita je mírná
- **příznaky:**
  1. **hyperlaktatemie v krvi nad 6–8 mmol/l** (norma do 1,6 mmol/l)
  2. **mírná hyperglykémie**
  3. **těžká MAc s pH 6,8; ↓BE**
  4. **slabost, únava, poruchy vědomí, spavost, kóma**
- léčba — **absolutní indikace k hemodialýze**, bývá často smrtelná

4. Hypoglykemické kóma

- hypoglykémie (glykemie pod 3,4 mmol/l) je důsledek **absolutního** (předávkování) nebo **relativního** (nedodržování stravovacích návyků) **nadbytku inzulínu** nebo **snížené dodávky potravy po dávce inzulinu**, **nadměrné námahy**, **alkoholu atd.**
- rozvíjí se v rámci min až h

  CAVE, hypoglykemie se dá splést s opilostí, epileptickým záchvatem nebo CMP (například na neurologickém oddělení, kde pacientovi podali inzulin, ale nepohlídali, aby se najedl)
- příznaky:
  - CNS — hrozí ireverzibilní poškození mozku
    - neklid, třes, hlad… při poklesu pod 3,2 mmol/l
    - poruchy kognitivních funkcí při poklesu pod 2,8 mmol/l
    - vážné poruchy vědomí až koma při poklesu pod 2,0 mmol/l
  - z masivní aktivace SNS (je stejně opožděná kvůli neuropatiím)
    - tachykardie, palpitace
    - bledost
    - spocená kůže
    - úzkost
- kompenzace — aktivace sympato-adrenálního systému, vyplavení hyperglykemizujících hormonů
- terapie — podání glukózy

125 — Diabetes mellitus — chronické komplikace

METABOLICKÉ PŘÍČINY VZNIKU, PŘÍKLADY, MANIFESTACE, DŮSLEDKY.

Chronické komplikace DM

- **specifické komplikace** – retinopatie, neuropatie, nefropatie, diabetické mikroangiopatie
- **nespecifické** – ateroskleróza, diabetické makroangiopatie, infekce, katarakta

Metabolické příčiny vzniku komplikací

- chronické změny u diabetu jsou následky **chronické hyperglykemie**
- **v patogenezi se uplatňuje: — kromě následujících i polyoly a ROS**

1. neenzymová glykace proteinů, lipidů i NK

- při chronické hyperglykémii dochází k neenzymatické **vazbě glukózy k aminoskupině AMK v proteinech**
  - **zprvu** vznikají **časné produkty glykace —** tento stav je reverzibilní
  - **později** vznikají **pozdní konečné produkty glykace (AGE)**
- **glykace mění strukturní, funkční** i **imunologické vlastnosti** a vyvolávají tak **poškození buněk a tkání**
- stanovení **hladiny glykovaného Hb (HbA_{1c})** vypovídá o stavu a průběhu diabetu (popř. o úspěšnosti terapie) a vzhledem k tomu, že ery přežívají cca 120 dní, tak vypovídá o průběhu diabetu za poslední 2-3 měsíce
- důsledky:
  1. **glykovaný HbA_{1c}** — má vyšší afinitu ke O_2 + navíc nedostatek inzulinu vede k ↓2,3-BPG → výsledkem je **horší uvolňování O_2 pro tkáně**
  2. **postižení kolagenu** — tendence k zesíťování kolagenu ve stěně cév → **snížení pružnosti cév**
  3. **AGE ve velkých cévách váží LDL** — tím zvyšují obsah cholesterolu v intimě → postižení cév
  4. **glykace bazální membrány kapilár** — vede k navázání albuminu a dalších proteinů → výsledkem je skleróza kapilár → **diabetické mikroangiopatie**
  5. **AGE se vážou na receptory** endotelu, monocytů, makrofágů, mezangiálních buněk, lymfocytů → to vede ke ↑produkci cytokinů, ↑permeability kapilár, proliferaci fibroblastů a syntéze extracelulární matrix, tzn. **protrombofilnímu stavu endotelu**
  6. **AGE mění antigenitu různých povrchů** → poškození buněčnou i protilátkovou imunitou, ukládání imunokomplexů

2. intracelulární hyperglykémie a vznik polyolů

- způsobuje tvorbu **sorbitolu** a **fruktózy —** ty jsou osmoticky aktivní → vede to k nasátí vody do buněk → **osmotické postižení buněk** + **nahromadění sorbitolu poškozuje iontové pumpy**
- toto postižení se týká buněk těch tkání, které **nevyžadující k přísunu glukózy inzulin (tj. inzulin independentní** — **nervová tkáň, oční čočka**, ledviny, cévy)
- **důsledky ICT hyperglykémie:**
  1. **poškození Schwanových buněk → periferní neuropatie**
  2. **poškození pericytů kapilár v sítnici → aneurysma cév v sítnici**
     - pericyty jsou buňky obklopující endotelie kapilár v mozku → **retinopatie**
  3. **hromadění sorbitolu v oční čočce** — to vede k zadržení vody → tím je porušena transparentnost oční čočky → **katarakta**

Chronické poškození tkání

Nervový systém

- nervový systém je poškozen **1) na podkladě mikroangiopatií** a **2) na podkladě působení chronické hyperglykemie na Schwanovy buňky → demyelinizace**

a) Somatický NS

- **<u>periferní neuropatie</u>**
  - porucha aferentních nervů vede k:
    1. parestezii — porucha čití, mravenčení, brnění
    2. hyperestézii — snížená citlivost na chlad, teplo, bolest, vibrace...
    3. dysestézii — velmi nepříjemné až bolestivé pocity pálení, brnění
  - porucha eferentních nervů vede k:
    4. svalové slabosti
    5. diabetické amyotrofii — atrofie kvůli poruše inervace
- důsledky nervově cévních změn:
  1. **bércové vředy** — kvůli flebotrombóze, varixům, a porušené mikrocirkulaci
  2. **diabetická noha** — vzniká, protože, při neuropatii je špatná inervace svalů (meziprstních) udržujících nožní klenbu → porucha klenby → hlavičky metatarzů tlačí k podložce → chronická ischemie + se přidává snížená citlivost k poranění + se přidává zhoršené hojení → vzniká ulcerace, gangréna na noze, hluboká infekce, osteomyelitida → amputace
  3. **syndrom modrého palce** — důsledek opakovaných ateroembolií
  4. **diabetická artropatie a Charcotův kloub** — těžké artrotické poškození většího kloubu, které vzniká jeho nadměrný přetěžováním při porušeném vnímání bolesti

b) Autonomní NS

- **převážně u DM I**
- podílí se spolu s vaskulárními změnami na potížích KVS, GIT, močopohlavního systému a sexuální dysfunkci
- důležité jsou hlavně:
  1. bezbolestné ICHS u diabetiků
  2. opožděná reakce SNS na hrozící hypoglykemii → riziko vzniku hypoglykemického šoku (akutní stav)
- další důsledky poruch ANS:
  3. klidová tachykardie, arytmie
  4. ortostatická hypotenze — nedostatečná reakce SNS
  5. impotence — kvůli porušené PSNS inervaci penisu (nechopnost erekce)
  6. inkontinence moči — kvůli porušené inervaci močového měchýře

Cévní systém

- poruchy dělíme na:
  1. mikroangiopatie — hlavně u DM I — retinopatie, nefropatie, neuropatie
     - diabetická nefropatie je nejčastější příčinou smrti u DM I
  2. makroangiopatie — hlavně u DM II — ateroskleróza koronárních a periferních tepen
     - ateroskleróza je nejčastější příčina smrti DM II

Mikroangiopatie

- vzniká kvůli AGE, které se váží na bazalní membránu, i kvůli ROS

1. **Retinopatie**
   - vede ke zhoršenému vidění a slepotě
   - dělíme na poškození:
     a) **neproliferační —** vznikají mikroaneuryzmata → ↑permeability → průnik proteinů
     b) **proliferační —** vznikají nové, ale abnormální cévy → praskají → hemoragie
2. **Diabetická nefropatie**
   - je **porušena bazální membrána** — je ztluštěná
   - časem dochází i ke **skleróze glomerulů** (kvůli přeměně mesangiocytů na mesangioblasty produkující extracelulární matrix)
   - závažnost posuzujeme podle **proteinurie** → pokud je jen mikroalbuminurie je to reverzibilní stav a je nutná razantní terapie diabetu a snížení glykémie, pokud je už manifestní proteinurie → ireverzibilní poškození
   - rozvoj nefropatie urychluje arteriální hypertenze
3. **Neuropatie (viz výše)**

Makroangiopatie

- DM je jedním z hlavních rizikových faktorů aterosklerózy
- ateroskleróza s trombózou → ICHS a CMP — nejčastější příčiny smrti diabetiků
- příčinou aterosklerózy je kromě změn cév (například kvůli glykaci kolagenu a ukládání LDL do intimy) také **hyperlipidémie** a **↓HDL**; trombóza je zapříčiněna trombofilním charakterem cév a zvýšenou tvorbou TXA_2

Tromboembolické riziko

- hyperglykémie podporuje **tvorbu plazmatických proteinů obsahujících sacharidy** — fibrinogen, haptoglobin, koagulační faktory V a VIII → zvýšena pohotovost ke srážení a viskozita krve

GIT

- jsou důsledkem polyneuropatií
- **poruchy motility jícnu, žaludku, tenkého i tlustého střeva** → predispozice k zácpě či průjmům, ileus
- **steatóza jater** → jaterní cirhóza → riziko hepatocelulárního karcinomu

Imunita

- kvůli pozměnění antigenity v důsledku AGE, kvůli glykaci membránových proteinů → zhoršení nespecifické imunity (jako porucha migrace a fagocytózy) i humorální imunity → **vyšší náchylnost k infekcím + zhoršené hojení ran**

Oční čočka

- **katarakta** kvůli hromadění sorbitolu (polyoylů) nasávajícího vodu do oční čočky

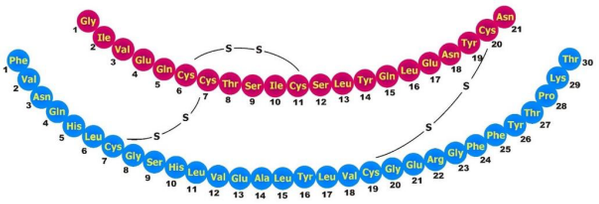
126 — Inzulinová rezistence

PRIMÁRNÍ A SEKUNDÁRNÍ, CÍLOVÉ TKÁNĚ INZULINU, PŘÍČINY, URČENÍ, NÁSLEDKY; OBEZITA A INZULINOREZISTENCE, HYPERTENZE A INZULINOREZISTENCE.

Inzulin

= peptidový hormon složený ze 2 řetězců (A a B) spojených disulfidickými můstky

- je produkován **β-buňkami** Langerhansových ostrůvků pankreatu
  1. pre-proinzulin — v ER odštěpen signální peptid a vzniká proinzulin
  2. proinzulin — v GK zabudován do sekrečních vezikul a v nich štěpen
  3. inzulin — v sekrečních granulech spolu s Zn a C-peptidem



- **stimulace sekrece — ↑glykemie** (méně taky AMK, n. X., sekretin, glukagon)
- **inhibice sekrece — katecholaminy, somatostatin**
- cílové tkáně — tzv. **inzulin dependentní tkáně** (kromě GLUT 1 mají i GLUT 4):
  1. **játra** — inhibuje glukoneogenezi a glykogenolýzu, βoxidaci a ketogenezi, podporuje glykolýzu, glykogenezi, lipogenezi
     - játra mají kromě GLUT 1 a GLUT 4 i GLUT 2 a GLUT 7
  2. **svaly** — podporuje glykolýzu, glykogenezi a proteosyntézu
  3. **tuk** — podporuje lipogenezi, stimuluje LPL odštěpující MK z VLDL a chylomikronů
- hyperinzulineme vede k hypercholesterolemii — inzulin ↓cAMP, čímž se aktivuje HMP-CoA-reduktáza, a tak se zvyšuje syntéza cholesterolu

Inzulinorezistence

= snížená schopnost tkání reagovat na inzulin — normální množství inzulinu vyvolá subnormální (sníženou) odpověď

- na subnormální odpověd reagují β-buňky pankreatu zvýšením hladiny inzulinu (**hyperinzulinemii**) tak, aby překonaly sníženou odpověď
  - hyperinzulinemie bývá zprvu postprandiální, později bývá i bazální (hladina inzulinu se nestihne vrátit zpět na normální hodnotu
- časem dochází k tomu, že se β-buňky pankreatu vyčerpají a nejsou schopny na hyperglykémii odpovědět zvýšenou sekrecí inzulinu
- **inzulinorezistence často doprovází metabolický syndrom a je hlavním předpoklacem pro vznik DM II**
- **inzulinorezistenci dělíme na:**

I. **primární inzulinorezistence** — k té může dojít buďto vlivem polygenních **mutací inzulinového receptoru** nejčastěji vlivem mutacích na postreceptorové úrovni (porucha ICT signální dráhy pro inzulin)

II. **sekundární inzulinorezistence** — následek hormonálních a metabolických změn při **obezitě centrálního** typu (zvýšení aktivity kortikoidů, hyperinzulinémi, ↑hladiny katecholaminů, poruchy inkretinů, hyperglykémie, hypertriacylglycerolémie) nebo autoprotilátek proti inzulinovému receptoru

I. Primární inzulinorezistence

- je dána dědičně — v naprosté většině případů **polygenní dědičnost** (více genů je důvodem inzulinorezistence)
- nejčastěji se jedná o mutace genů na postreceptorové úrovni (tedy v signální dráze)
- obecně můžeme příčiny primární inzulinorezistence rozdělit na:
  1. **prereceptorové příčiny** — mohou to být genetické poruchy funkce β-buněk (vzácné)
  2. **receptorové příčiny** — mohou to být mutace inzulinového receptoru (vzácné)
  3. **postreceptorové příčiny** — nejčastější, příčinou může být:
     1. polymorfismus genu pro IRS-1 (insulin receptor substrate 1)
        - jedná se o gen kódující protein signální kaskády — ten hraje klíčovou roli v přenosu signálu z navázeného inzulinu či IGF-1 pro intracelulární cesty (fosfatidyl-inozitol-3-kinázu, proteinkinázu B, Erk a MAP kinázu)
     2. polymorfismus genu kódujícího glykogen-syntázu
        - glykogen-syntáza je enzym, který katalyzuje spojování molekul glukózy, čímž prodlužuje polymerní molekulu glykogenu
     3. mutace genů pro GLUT
- ve výsledku tedy mohou nastat tyto změny:
  A. tvoří se defektní inzulin kvůli porušené sekreci inzulinu z β-buněk
  B. mutace receptoru, takže se inzulin nenaváže
  C. mutace receptoru, takže se inzulin naváže, ale nezmění jeho konformaci
  D. porucha signální kaskády kvůli poruše druhých poslů
  E. porucha v GLUT, takže přestože se inzulin naváže a proběhne signální kaskáda, nevyvolá se daný efekt
  F. porucha glykogen-syntázy

II. Sekundární inzulinorezistence

= důsledek metabolických nebo hormonálních změn

- příčiny:
  1. **chronický stres, nebo chronický zánět (infekce)** — ty způsobují přes aktivaci sympatoadrenálního systému vyplavení kortizolu → kortizol zvyšuje glykémii, a tedy časté vyplavování kortizolu působí na β-buňky, které musí často vyplavovat inzulin → v chronickém důsledku dochází k down-regulaci a ke snížené expresi inzulinových receptorů — kortizol tedy zhoršuje inzulinovou rezistenci
  2. **obezita centrálního typu + nedostatek fyzické aktivity** — viscerální tuk je zdrojem různých hormonů a působků, mimo ně je zdrojem i 11-beta-HSD-1, což je enzym, který konvertuje neaktivní kortizon na kortizol, tzn. recykluje kortizol
     - zvýšená produkce kortizolu v adipocytech zhoršuje inzulinovou rezistenci, protože kortizol stimuluje lipolýzu, a také se kortizol dostává ze splanchnické oblasti portální žilou do jater, kde přispívá k hepatální inzulinorezistenci, protože stimuluje glukoneogenezi
  3. **tvorba autoprotilátek proti inzulinu**
  4. **urémie**
  5. **jaterní cirhóza**
  6. **poruchy ABR**
  7. **vliv léků**
  8. **Cushingův syndrom**
  9. **akromegalie, feochromocytom, tyreotoxikóza**
  10. **hyperglykémie (diabetes)**

Následky inzulinorezistence

1. **hyperinzulinemie**
2. **dyslipoproteinemie (hypercholesterolemie)**
3. **esenciální arteriální hypertenze**
4. **DM II**
5. **centrální obezita a metabolický syndrom**
6. **hyperurikemie (rozvoj dny)**
7. **poruchy hemokoagulace — protrombofilní stav (je ↑PAI-1)**
8. **KVS onemocnění**

Obezita a inzulinorezistence

- následky můžeme pozorovat na různých tkáních:
  - **tuk —** inzulinorezistence vede ke zvýšení lioplýzy a snížení lipogeneze → chronické ↑MK v oběhu → to působí lipotoxicky na řadu tkání…
  - **Játra —** ↑ přísun MK vede k vyšší β-oxidaci, tím se vytváří více substrátu pro glukoneogenezi → vede to k ↑glukoneogenezi (tomu přispívá i kortizol) + ↑syntéze TAG → **hyperglykémie** + **nealkoholické jaterní steatóze** (s rizikem přechodu do steatofibrózy až cirhózy)
  - **svaly** — ↑přísun MK snižuje vychytávání glukózy → zhoršení inzulinorezistence
  - **cévy** — ↑MK vede k hromadění lipidů v jejich stěně, což je základem pro rozvoj **aterosklerózy** → ICHS a CMP
  - **myokard** — ↑TAG v kardiomyocytech **snižuje čerpací funkci srdce → riziko srdečního selhání**
  - **pankreas** — ↑MK přímo poškozuje β-buňky → **zvyšuje jejich apoptózu a snižuje sekreci inzulinu**

Hypertenze a inzulinorezistence

- štíhlí lidé s hypertenzí mají až v 50% inzulinovou rezistenci a obézní diabetici (DM II) mající hypertenzi, mají vždy inzulinovou rezistenci
- příčiny:
  1. **inzulin stimuluje produkci NO** — při inzulinorezistenci je endoteliální dysfunkce charakteristická sníženou schopností syntézy NO, a tudíž zhoršenou vazodilatací cév
  2. **hyperinzulinémie** doprovázející inzulinorezistenci **nadměrně aktivuje SNS** → ↑SV (↑TF a kontraktility), ↑R → hypertenze
  3. **hyperinzulinémie zvyšuje retenci vody a Na^+ v ledvinách** → hypervolémie → aby nedošlo k edémům a srdečnímu selhání kvůli nadměrné retenci Na a vody, je nutné tuto retenci kompenzovat zvýšenými ztrátami ledvinami, a to je možné pouze za předpokladu zvýšení tlaku → hypertenze (tzn. je to daň za ochranu před nadměrnou hypervolémií)
  4. **hyperinzulinémie má trofické účinky na cévní stěnu** → proliferace a hypertrofie → ↑R → hypertenze

Dg. inzulinorezistence

1. **hladina inzulinu (inzulinemie)** a hladina **C-peptidu —** odráží inzulinovou rezistenci, dá se stanovit **radioimunoanalýzou**
2. **euglykemický hyperinzulinový clamp —** test, kdy pacientovi podáváme do jedné žilní linky konstantní hladinu inzulinu a do 2. žilní linky podáváme glukózu tak, aby byla jeho glykémie v normálním rozmezí (3,4–5,6 mmol/l) — u pacienta s inzulinovou rezistencí bude zapotřebí méně glukózy (bude menší spotřeba) na to, aby se udržela normální glykémie
3. **orální glukózový toleranční test (oGTT)** — 75 g glukózy p.o., odběry krve na stanovení glykémie — pokud se po 2 h zvýší glykemie nad 7,8 mmol/l, značí to porušenou toleranci glukózy, pokud je glykemie vyšší nebo rovna 11,1mmol/l, jedná se o DM

- v **praxi k dg. stačí** přítomnost 2 a více zmíněných poruch a laboratorních abnormalit (například centrální obezita a esenciální hypertenze nebo KVS onemocnění a DM2)
- základní triádu metabolického syndromu tvoří 1) **vyšší krevní tlak**, 2) **dyslipidemie** (zvýšená hladina triglyceridů) a 3) **snížená hladina HDL-cholesterolu v plazmě**
- dalšími rizikovými faktory jsou porušená tolerance glukózy, hypomagnezemie, hyperurikemie atd.

Léčba inzulinorezistence

- musí být komplexní, musí zahrnovat ovlivnění všech rizikových faktorů
- nefarmakologická léčba zahrnuje:
  - **snížení tělesné hmotnosti a dostatečná tělesná aktivita** — zlepšují senzitivitu na insulin, snižují hladinu TAG a snižují riziko KVS onemocnění
    - redukční strava spočívá ve snížení energetického příjmu a rozložení jídel během dne — celkodenní energetická hodnota potravin by měla být 6000 kJ a méně
    - fyzická aktivita 30-45 min 3x až 4x týdně, základem je běžný pohyb, například chůze v rychlejším tempu, práce na zahradě, jízda na kole aj.
  - **snížení příjmu alkoholu** — muži do 30 g/den, ženy do 15-20 g/den
  - **omezení příjmu solí** — do 5-6 g/den
  - **zvýšená konzumace zeleniny** — příjem vitamínů a vlákniny
  - **snížení celkového příjmu tuků** – hlavně živočišný tuk, rostlinný tuk by se měl omezit na 7-10% kalorického příjmu
  - **zanechání kouření**
- farmakolofická léčba zahrnuje:
  - **antiobezitika** – siutramin, což je selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu, a orlistat, specifický dlouhodobě působící inhibitor lipáz zažívacího traktu
  - **thiazolidindiony**, **metformin** která ovlivňují inzulinovou resistenci
  - **perorální antidiabetika** – akarbóza
  - **hypolipidemika** – statiny u osob v sekundární prevenci kardiovaskulárních onemocnění, kombinace statinů s fibráty u pacientů, u kterých nejsou monoterapií dosaženy optimální výsledky
  - **antihypertenziva** – diuretika, β-blokátory, blokátory kalciového kanálu, ACE-inhibitory, AT1-blokátory; málokdy se vystačí s monoterapií, většinou kombinace léčiv

127 — Urgentní stavy vzniklé z endokrinních příčin

PORUCHY HYPOTHALAMU, NADLEDVIN, ŠTÍTNÉ ŽLÁZY A PŘÍŠTÍTNÝCH TĚLÍSEK, SLINIVKY — VIZ TÉŽ OTÁZKU 68

Poruchy hypothalamu

1. Akutní diabetes insipidus (centrální typ)

- etiopatogeneze
  1. akutní vznik — po neurochirurgickém traumatu či operaci
  2. akutní zhoršení — vynechání substituce desmopresinem u nemocných s DI
  3. spolupodíl hyperglykémie, tubulárního poškození (manitol, kontrastní látky, myoglobinurie)
- **projevy —** polyurie, polydipsie, nykturie
  - hyperosmolární **dehydratace** (hypernatrémie), dehydratace buněk a **svraštění buněk**
  - arteriální hypotenze
  - cirkulační šok a ztráta vědomí

2. Hypopituitární krize

- etiologie:
  1. **pituitární apoplexie (CMP v hypofýze) — ischémie, či hemoragie, úraz hypofýzy** (po porodu, při adenomu + trauma, operace, antikoagulační, fibrinolytická léčba, stimulační testy s liberiny)
  2. **akutní dekompenzace chronického hypopituitarismu** při akutním onemocnění (infekce, trauma, operace, IM, CMP)
- klinický obraz — bolesti hlavy, nauzea, zvracení, porucha zraku (diplopie, výpadek zorného pole), křeče, poruchy vědomí, hypotenze, hypoventilace, řídké axilární a pubické ochlupení

3. Sheehanův syndrom

- **hypofýza během těhotenství hypertrofuje** → zvýšení metabolismu a závislosti na dostatečném průtoku krve a dodávce O_2
- **<u>při porodu ztráta krve</u> → poporodní hypotenze → ↓průtoku krve portálním oběhem hypofýzy → poškození až nekróza** (nekróza 90% funkční tkáně je tzv. Sheehanův syndrom)
- příznaky:
  - ↓prolaktin → porucha laktace
  - ↓FSH, ↓LH → amenorea po šestinedělí, ztráta ochlupení
  - ↓TSH → hypothyreóza (zimomřivost, somnolence, apatie)
  - ↓ACTH → hypofunkce kůry nadledvin → ↑unavitelnost, hypotenze, ↓odolnost na zátěž

Poruchy kůry nadledvin

1. Akutní Addisonská (adrenokortikální) krize

- příčiny:
  1. akutní krvácení do nadledvin u pacientů s dlouhodobě sníženou funkcí nadledvin
  2. náhlým vysazením kortikosteroidů
  3. nadměrný stres
  4. trauma
  5. operace
  6. infekce
  7. nekróza u menignokokových infekcí (protože k DIC v kůře nadledvin je tvz. Waterhouse-Friedrichsenův syndrom)
- příznaky — vyplývají z nedostatku glukokortikoidů a mineralokortikoidů
  1. **šokový stav s tachykardií**
  2. **↑TT, ↑DF, ↑TF**
  3. **hyponatremie (↓Na^+)**
  4. **hyperkalemie (↑K^+) → MAc**
  5. **hypoglykemie → hypoglykemické kóma**
  6. **slabost, nauzea, vomitus (dehydratace)**
  7. **dehydratační šok** — dehydratace → renální insuficience → hyperazotemie → koma **+ z dehydratace hypotenze a život ohrožující cirkulační šok**

Poruchy štítné žlázy

1. Hyperthyreóza — tyreotoxická krize

= náhlé masivní vyplavení hormonů štítné žlázy nebo náhlý pokles TBG (tyroxin-binding globulin)

- není korelace mezi hladinou hormonů a závažností krize

- příčiny — tyreopatie (Graves-Basedowova choroba, toxický adenom, polynodózní struma), **operace**, **infekce**, **trauma**, porod, podání jodovaných kontrastních látek, vynechání tyreostatik
- projevy:
  - TT až 41°C
  - kardiální insuficience — sinusová tachykardie, tachyfirbilace → srdeční selhání
  - průjem + profuzní pocení → dehydratace → hypovolemický šok
  - kůže vlhká, horká, exoftalmus
  - svalová adynamie

2. Hypothyreóza — myxedémové kóma

- příčiny — tyreopatie (**atrofická autoimunitní tyreoitida**, **ozařování štítné žlázy**), **vynechání substituce T4**, akutní onemocnění (**trauma**, **infekce**, **sepse**, **CMP**, **operace**, **krvácení**, dehydratace), podchlazení, sedativa, encefalopatie
- postihuje spíše starší osoby; vystupňované příznaky — hypotermie (až pod 30°C), bradykardie, hypotenze, bradypnoe, myxedém (edém z mukopolysacharidů v podkoží)
- mortalita 50-70%

Poruchy příštítných tělísek

1. Hypokalcemie (↓Ca^{2+})

- příčiny:
  1. **hypoparathyreóza** (po operacích pro hyperparathyreózu nebo chyba při operaci štítné žlázy, AIO hypoparathyreóza, deficit Mg, ozáření krku, léčba radiojódem)
  2. **akutní pankreatitida, sepse, renální insuficience, hepatopatie, malabsorpce,** nedostatečná substituce Ca či vitaminu D, citráty v transfuzích, **hypoalbuminemie**, **rhabdomyolýza**, léky (fenytoin, ketokonazol)
- projevy:
  - **parestezie, tetanie, generalizované křeče**
  - trofické změny na oční čočce **(katarakta)** i v kůži, nehtech, vlasech, zubech
  - **psychické změny**
- **hyperfosfatemie** vede k hypokalcemii

2. Hyperkalcemie (↑Ca^{2+})

- příčiny:
  1. endokrinní — primární hyperparathyreóza, hyperthyreóza, Addisonova choroba
  2. metabolické — milk-alkalic syndrom, intoxikace vitaminem D i A, familiární hypokalciurická hyperkalcemie, imobilizace
  3. maligní — metastázy na kostech, myelom (IL-6), lymfomy (kalcitriol), solidní karcinomy (PTHrP)
  4. granulomatózní — sarkoidóza, TBC, berylióza
  5. lékové — Ca, vitamin D i A, thiazidy, lithium, tamoxifen, tyroxin
- projevy:
  - kosti — **demineralizace** → **osteoporóza** → fragilita kostí → častější zlomeniny
  - ledviny — **hyperkalciurie** → **nefrolitiáza + nefrokalcinóza** (pokles funkce tubulů až selhání)
  - srdce — **kalcifikace v srdci (chlopně) + arytmie až zástava v systole, zkrácení QT, bradykardie**
  - cévy — riziko **aterosklerózy** (kalcifikace plátů, destabilizace)
  - GIT — **žaludeční vředy**, **pankreatitida**, **cholelitiáza**
  - CNS — apatie, deprese, halucinace, paranoia, dezorientace

Jaterní selhání

- játra inaktivují mnohé hormony — při snížení jejich funkce může dojít k hormonální nerovnováze
- u mužů snížená clearence androgenů → větší konverze na estrogeny → **gynekomastie**, **řídne ochlupení, poruchy potence, atrofie varlat**
- u žen **poruchy menstruačního cyklu**
- vznik **pavoučkovutých névů** (důsledek hyperestrogenismu)
- změny v metabolismu hormonů se mohou projevit i v **poruchách hormonů GIT**
- snížená inaktivace aldosteronu → vznik **sekundárního hyperaldosteronismu a retence Na a vody**

Poruchy pankreatu

KOMATA U DM

128 — Patofyziologie osteoporózy

PŘÍČINY, ROZVOJ, DŮSLEDKY.

Fyziologie kostí

- funkce kostí:
  1. **mechanická opora a ochrana orgánů**
  2. **hematopoéza v kostní dřeni**
  3. **zásobárna Ca a fosfátů, vliv na metabolismus Ca, P, Mg, Na**
- typy kostní tkáně:
  A. **kompaktní (70%)** — komplex lamel s centrální kanálkem (Haversův systém) vlastní cévní zásobení
  B. **spongiózní (30%)** — trámčitá kost bez vlastních cév, výživa proniká difuzí z povrchu, metabolicky aktivnější

Kostní remodelace

- kost je metabolicky velmi aktivní orgán — celoživotně probíhající přestavba (remodelace) → kontinuální odbourávání a novotvorba kosti (osteoblasty a osteoklasty)
- vrcholu kostní hmoty (PBM, peak bone mass) je dosaženo asi ve 25 letech
- účast osteoblastů, resp. osteocytů a osteoklastů
  - osteoblasty — novotvorba kosti — sekrece monomerů kolagenu a proteoglykanů základní substance → výsledkem je vznik osteoidů (zde se funkčně a tvarově mění na osteocyty)
  - osteocyty — svými výběžky komunikují mezi sebou a s osteoblasty (detekce mechanického zatížení kosti) + aktivní účast na přesunu minerálů ve stěně lakuny + mohou se reaktivovat v osteoblasty dle potřeby
  - osteoklasty — proteolytickými účinky a sekrecí kyselin resorbují kost, dlouhodobě zvyšují Ca^{2+}, participují na předávání informací osteoblastům cesou lokálních faktorů (prostaglandiny, růstové hormony, natrávené složky osteoidu)

Remodelační cyklus

1. **resorpční fáze** — osteoklasty přilnou k povrchu, pomocí lysozomálních enzymů a kyselin vytvoří na povrchu **kavity**
2. **osteoblasty vyplňují kavity**
3. **mineralizační fáze (hydroxyapatitové krystaly)**

- **význam:**
  - adaptace tvaru a organizace struktury kosti na změny biomechanických sil
  - udržování homeostázy Ca a fosfátů
  - udržování strukturní integrity kosti (opravy mikrotraumat)
- remodelace při osteoporóze:
  - osteoporóza vede k zeslabování kosti
  - resorpce většího množství tkáně – hlubší dutina (kavita)
  - osteoblasty tvoří méně kostní hmoty než bylo resorbováno
  - převaha resorpce nad novotvorbou → úbytek kostní hmoty, zeslabování kosti, fraktury

Odbourávání kosti

- neprobíhá stejnosměrně
- **kompaktní kost se odbourává méně než spongiózní** — spongiózní se tak lépe láme
- převaha trámčité kosti v lopatce, pánvi, patní kosti, mandibule, distální části předloketních kostí, oblast krčku femuru
- při osteoporóze jsou **spongiózní kosti nejčastějším místem fraktury** — fraktury obratlů, předloktí, krček stehenní kosti

Hormony regulující remodelaci

hormon/cílový orgán	Kost	Ledviny	Střevo
Parathormon (PTH)	aktivace osteoklastů, ↑Ca, ↑fosfáty	resorpce Ca, tlumí resorpci fosfátů, stimuluje syntézu vit. D	resorpce Ca i fosfátů
Kalcitonin	inhibice osteoklastů, ukládání Ca do kostí	vylučování Ca i fosfátů	x
Vitamin D	mineralizace skeletu, vysoké hladiny naopak odvápňují	reabsorpce Ca i fosfátů	resorpce Ca i fosfátů

- další hormony:
  1. **inzulin** — stimuluje syntézu kostní hmoty
  2. **androgeny, progesteron** — anabolický účinek na kost
  3. **estrogeny** — podpora novotvorby kosti (zvýšení počtu a funkce osteoblastů), proti resorpci
  4. **STH** — stimuluje aktivitu osteoblastů + zvyšuje vylučování Ca močí + zvýšené vstřebávání Ca ze střeva (výsledná bilance Ca je pozitivní)
  5. **thyroidní hormony (T3, T4)** — stimulují osteoblasty, stimulují syntézu osteoidu a mineralizaci, stimulují resorpci kosti zvýšení počtu osteoklastů → zvýšení hladiny vede k **hyperkalcemii**, **hyperkalciurii** a **osteoporóze**
  6. **glukokortikoidy (kortizol)** — ve vysokých koncentracích mají **katabolický** účinek — blokáda osteoblastů (snížena výstavba kosti), snížená resorpce Ca ze střeva + zvýšené ztráty močí, blokáda tvorby pohlavních hormonů (chybí estrogeny), oslabení svalové síly (chybí fyzikální aktivace remodelace kosti) → vede k negativním následkům pro kost
- lokální faktory regulující modelaci:
  1. zánětlivé cytokiny — ↑resorpce, ↓formace kosti
  2. prostaglandiny (například PGE_2) — ↑resorpce, ↑formace kosti
  3. růstové faktory — nepřímo ↑resorpci, ↑formace kosti
  4. vitamin C — zúčastňuje se na syntéze kolagenu a kyselých mukopolysacharidů
  5. vitamin K — potřebný pro biosyntézu **Ca-vážících proteinů**
  6. vitamin A — podporuje osteoklasty v osteoresorpci kosti

Osteoporóza

= chronické progredující systémové onemocnění skeletu charakteristické **úbytkem normálně mineralizované kostní hmoty** a **porušenou stavbou kostí**

- **pozorujeme nerovnováhu mezi odbouráváním (resorpcí) a syntézou kostní hmoty**
- **osteoporóza vede ke zvýšené fragilitě kostí → větší riziko fraktur** (kompresivní zlomeniny obratlů, úrazové zlomeniny distálního předloktí nebo krčku femuru…)
- porušena je zejména trámčitá (spongiózní) kost
- faktory rozvoje:
  - genetické — defekty kolagenu, receptorů, pozitivní RA
  - etnické — častěji běloši
  - pohlaví — častěji ženy, u mužů při vyšším vzrůstu silnější kortikalis
  - hormonální — po menopauze
  - metabolické — nedostatek Ca
  - životní styl — nedostatek pohybu, složení potravy (nadměrný přívod fosfátů v citrusích…)

Klasifikace osteoporózy

I. Primární osteoporóza

- nevzniká jako důsledek jiného základního onemocnění — je častější
- může být idiopatická (tzn. příčina není sekundární a primární nelze určit)

1. **Postmenozapuzální osteoporóza (typ I)**
   - **úbytek estrogenů** — ty zvyšují počet a funkci osteoblastů a tlumí kostní resorpci
   - nejčastěji ženy (6x častěji) 55-65 let
   - osteoporózu nacházíme zejména v kosti spongiózní (typicky zlomeniny dolního předloktí a obratlů), dlouhé kosti jsou ještě vyplněny tukem (žlutá kostní dřeň)
   - zvýšená zvýšená koncentrace Ca v krvi → **tlumí sekreci PTH** → což dále vede ke snížené tvorbě kalcitriolu → klesá absorpce Ca ze střeva i mineralizace kostí
2. **Senilní (involuční) osteoporóza (typ II)**
   - **nejčastěji po 70. roku — ženy 2x častěji jak muži**
   - **základním patogenetickým faktorem je nedostatek vitaminu D** — kvůli ↓příjmu v potravě + kvůli tomu, že se v kůži a ledvinách stářím hůře syntetizuje → klesá resorpce ve střevě
   - naopak budeme pozorovat ↑iPTH (imunoreaktivní PTH)
   - osteoporotický proces probíhá jak ve spongiózní, tak kompaktní kosti (typicky zlomenina krčku stehenního a dlouhých kostí)

II. Sekundární osteoporóza

- vzniká v důsledku jiného základního onemocnění — méně častá

1. **u endokrinopatií — hyperparatyreóza, hypertyreóza, hyperkortikalismus** (Cushingova choroba) — kortizol snižuje syntézu pohlavních hormonů → nedostatek estrogenu; snižuje aktivitu osteoblastů, snižuje resorpci Ca v střevě
2. **poruchy výživy (malnutrice)** — nedostatek Ca a vitaminu D
3. **chronická renální insuficience** → retence fosfátů → hypokalcémie → stimulace příštítných tělísek → **sekundární hyperparatyreóza**
4. **imobilizace —** není aktivace remodelace kosti pohybem
5. **záněty —** revmatoidní artritida
6. **nádor —** myelom
7. **léky —** glukokortikoidy, tyreoidní hormony, cytostatika

Dělení osteoporózy dle Bolleta

I) Primární osteoporóza

1. snížená osteogeneze

2. zvýšená osteoresorpce — primární odbourávání depozit minerálů
   - snížená tvorba osteoidu
   - primární odbourávání matrix
   - současné odbourávání minerálů a matrix

II) Sekundární osteoporóza

1. snížený přívod Ca
2. defektní mineralizace
3. zvýšená resorpce minerálů z kosti
4. ↑vylučování Ca

Rizikové faktory osteoporózy

A) neovlivnitelné

1. pohlaví — ženské pohlaví
2. věk — po menopauze (častěji u časné), pozdní menarche
3. genetické vlivy
4. etnicita a drobná kostra
5. geografické podmínky

B) částečně ovlivnitelné

1. onemocnění GIT
2. hyperkalciurie
3. endokrinopatie
4. iatrogenní příčiny

C) zcela ovlivnitelné

1. výživa — nedostatečný přísun Ca či vitaminu D, nedostatečný pobyt na slinci
2. pohyb — nedostatek pohybu, sedavý způsob života, imobilizace
3. nadměrné pití alkoholu a kávy (kofeinu)
4. stres

- **prevence —** dostatečný přívod Ca v dietě, přiměřené zatěžování kosti pohybem, slunění, ↓zlozvyky

Revmatická onemocnění

- **postihují pohybový aparát (klouby, svaly, páteř)**
- patří mezi nejrozšířenější choroby — nejčastější chronická zánětlivá revmatická onemocnění (revmatoidní artritida, systémový lupus erythematodes, ankylozující spondylitida) jsou spojena s **vyšším rizikem rozvoje osteoporózy**
- **faktory:**
  - zánětlivá onemocnění — působení prozánětlivých cytokinů (IL-6, TNF-α) → cytokiny zvyšují resorpci kosti
  - snížená fyzická aktivita nemocných – bolestivost kloubů, ztuhnutí
  - imunosupresivní léčba — vysoké dávky **glukokortikoidů**
  - **vyšší výskyt fraktu**r – hlavně vertebrálních deformit

Revmatoidní artritida

= **systémové chronické zánětlivé AIO postihující zejména klouby** (ale i může postihnout i jiné orgány jako **kůži** či **plíce**) — protilátky – **RF (revmatoidní faktor) proti Fc fragmentu IgG**

- příčiny a patogeneze:
  1. **genetické — HLA DR1, HLA DR4**
  2. **zevní prostředí** — **bakteriální infekce, cigarety** → vedou ke změně antigenity kolagenu či vimentinu → pohlcení APC buňkami → stimulace CD4+ T-lymfocytů — ty stimulují B-ly k diferenciaci v plazmocyty a tvorbu autoprotilátek + produkují cytokiny (chemokiny), které přilákají zánětlivé buňky do kloubu
     - makrofágy produkují další prozánětlivé cytokiny → stimulují buňky synoviální membrány k proliferaci → vzniká tlustá, edematózní synoviální membrána s fibroblasty, myofibroblasty a zánětlivými buňkami → **zánět kloubu, poškození kloubu proteázami proti kloubní chrupavce**
       - prozánětlivé cytokiny také stimulují T-lymfocyty k produkci **RANKL** (proteinu na jejich povrchu) — osteoklasty mají **RANK** (RANK je receptor pro RANKL) → aktivace osteoklastů → **resorpce kosti**
       - prozánětlivé cytokiny postihují další orgány — IL-1 a IL-6 způsobují v hypothalamu **horečku**, **v kůži revmatické noduly, fibróza plic, poškození cév, katabolismus proteinů v kosterních svalech**
     - **autoprotilátky —** protilátka **revmatoidní faktor (RF)** – vytváří **imunokomplexy** → hromadí se v synoviální tekutině → **aktivují komplement**
- **pannus** — hypertrofovaná edematózní klkovitě zbytnělá synovie se zánětlivou infiltrací
- projevy:
  1. **destrukce kloubní chrupavky**
  2. **dekalcifikace kosti (oteoporóza)**
  3. **revmatické uzlíky** hlavně v podkoží — centrálně nekróza, kolem palisádovitě fibroblasty a mnohojaderné bb, periferně vrstva chronického zánětu
  4. **symetrická polyartitida —** začíná od periferie — klouby ruky, ranní ztuhlost, bolest
     - **často postižené klouby:**
       - **klouby na ruce (metakarpofalangeální) a na noze (metatarsophalangeální)**
       - později ramenní, kolení, tarzální, loketní
       - **příznaky — ranní ztuhlost, ulnární deviace, syndrom labutí šíje na ruce**

Ankylozující spondylartritida (morbus Bechtěrev)

- **postihuje páteř** — postupná osifikace kloubních pouzder a vazů → ankylóza a ztuhlost
- vazba s HLA-B27
- v mladém věku, více u mužů
- bolesti zad, poruchy hybnosti páteře
- tvorba syndesmofytů, obratlová těla připomínají kvádr → na RTG obraz bambusové tyče
- mimokloubní potíže — uveiditida, perikarditida,…

Systémový lupus erythematodes (SLE)

- **systémový**, že postihuje více orgánů, **lupus** je označení pro různé nemoci postihující kůži, **erythematodes**, že je kůže zčervenalá

= SLE je **chronické systémové AIO** postihující převážně ženy (tak jako většina AIO) a má široké rozmězí příznaků — dg. je, když splňuje 4 a více kritérií

- jedná se o chronickou reakci hypersenzitivity III. typu
- příčiny:
    1. genetické predispozice (jako jediná AIO)
    2. zevní prostředí — **UV záření, léky, kouření, traumata, infekce**
- **patogeneze** — UV záření (nebo jiný zevní faktor) poškodí DNA → apoptóza buněk ěpk organismus s genetickými predispozicemi pro SLE vyhodnotí antigeny z DNA a histonů jako cizorodé → **tvorba antinukleárních autoprotilátek → tvorba imunokomplexů** a jejich ukládání do stěny cév a do glomerulů → **aktivace komplementu → rozvoj zánětu (hlavně vaskulitida) v ledvinách, kloubech, kůži, srdci**
    - **tvorba protilátek proti ery a leu**
- projevy:
    - celkové — **únavnost**, **horečka**
    - kůže — **motýlovitý erytém** (zarudnutí ve tváří), erytém v dekoltu, vínově červená bříška prstů na rukou, fotosenzitivita
    - sliznice — **vředy** v dutině ústní, ností i na genitálu
    - serózy — **pleuritida**, **perikarditida**
    - klouby — **artralgie**, **artritidy** + **osteoporóza**
    - srdce — **perikarditida**, **myokarditida**, **endokarditida** (s tvorbou vegetací)
    - ledviny — **lupusová glomerulonefritida** s proteinurií
    - krev — **anemie**, **trombocytopenie**, **leukopenie** (podle toho, které buňky jsou zasaženy protilátkami)
    - další — **neuropsychické potíže, GIT potíže, zvětšení lymfatických uzlin (50%), hepatosplenomegalie (33%)**